(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108495651 A
(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201680079836.2

(22)申请日 2016.12.16

(30)优先权数据
62/269,044 2015.12.17 US
62/331,371 2016.05.03 US
62/344,784 2016.06.02 US
62/347,331 2016.06.08 US
62/359,781 2016.07.08 US
62/381,384 2016.08.30 US
62/400,787 2016.09.28 US
62/414,128 2016.10.28 US
62/431,846 2016.12.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/067200 2016.12.16

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/106656 EN 2017.06.22

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·比里克 D·R·小霍华德 J·S·卡梅伦 G·德拉诺夫

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 柴云峰 黄革生

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

权利要求书8页 说明书335页
序列表134页 附图25页

(54)发明名称

抗PD-1的抗体分子及其用途

(57)摘要

公开了与PD-1特异性结合的抗体分子。所述抗体分子可用于治疗或预防癌性或感染性状况和病症。

CN 108495651 A

1.抗PD-1抗体分子,其以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次用于治疗受试者中的癌症,

其中所述抗PD-1抗体分子包含:

(a)重链可变区(VH),所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;

(b)VH,所述VH包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列;

(c)VH,所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;或

(d)VH,所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

2.一种治疗受试者中癌症的方法,所述方法包括以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次向受试者施用抗PD-1抗体分子,

其中所述抗PD-1抗体分子包含:

(a)重链可变区(VH),所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;

(b)VH,所述VH包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列;

(c)VH,所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;或

(d)VH,所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

3.权利要求1用于所述用途的抗体分子或权利要求2所述的方法,其中所述抗PD-1抗体分子与选自以下类别(i)-(iii)中的一种,两种或全部的一种或多种治疗剂组合使用:

(i)选自以下一种或多种的增强肿瘤抗原呈递的治疗剂:STING激动剂,TLR激动剂,A2AR拮抗剂,溶瘤性病毒,TIM-3调节剂,血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂,c-Met抑制剂,TGFb抑制剂,IDO/TDO抑制剂,疫苗或双特异性或三特异性细胞结合者(cell engager);

(ii)选自以下一种或多种的增强效应细胞应答的治疗剂:GITR激动剂,PD-L1抑制剂,IAP抑制剂(细胞凋亡蛋白抑制剂),EGFR(表皮生长因子受体)抑制剂,雷帕霉素靶标抑制剂

(mTOR)，IL-15或其变体，CTLA-4抑制剂，结合CD3和肿瘤抗原的双特异性抗体分子，CD40激动剂，OX40激动剂或CD27激动剂；或

(iii)选自以下一种或多种的降低肿瘤免疫抑制的治疗剂：GITR激动剂，选自PD-L1，LAG-3，TIM-3或CTLA-4中的一种或多种的免疫检查点分子的抑制剂，CSF-1/1R抑制剂，IL-17抑制剂，IL-1β抑制剂，CXCR2抑制剂，PI3Kδ或PI3Kβ的抑制剂，BAFF-R抑制剂，MALT-1/BTK抑制剂，JAK抑制剂，CRTH2抑制剂，VEGFR抑制剂，IL-15或其变体，CTLA-4抑制剂，IDO/TDO抑制剂，A2AR拮抗剂，TGFb抑制剂或PFKFB3抑制剂。

4.权利要求1或3用于所述用途的抗体分子或权利要求2或3的方法，其中所述抗PD-1抗体分子以约300mg的剂量每三周一次使用。

5.权利要求1或3用于所述用途的抗体分子或权利要求2或3的方法，其中所述抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次使用。

6.权利要求1或3-5中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-5中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子包含：

(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的轻链可变结构域；

(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域；

(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域；

(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域；

(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:46的轻链可变结构域；

(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:46的轻链可变结构域；

(g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的轻链可变结构域；

(h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的轻链可变结构域；

(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:58的轻链可变结构域；

(j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:62的轻链可变结构域；

(k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域；

(l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:74的轻链可变结构域；

(m)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:78的轻链可变结构域；

(n)包含氨基酸序列SEQ ID NO:82的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域;

(o)包含氨基酸序列SEQ ID NO:82的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域;或

(p)包含氨基酸序列SEQ ID NO:86的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域。

7.权利要求1或3-6中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-6中任一项的方法,其中所述癌症是实体瘤或血液癌症。

8.权利要求1或3-7中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-7中任一项的方法,其中所述癌症选自肺癌,肾癌,肝癌,骨髓瘤,前列腺癌,乳腺癌,结肠直肠癌(CRC),胃癌,胰腺癌,甲状腺癌,神经内分泌肿瘤(NET),卵巢癌,输卵管癌,淋巴瘤,白血病,骨髓增生异常综合征(MDS)或癌症的转移性病变。

9.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述皮肤癌是梅克尔细胞癌或黑素瘤。

10.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC),HER2阴性乳腺癌或ER+乳腺癌。

11.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述肾癌是肾细胞癌。

12.权利要求11的用于所述用途的抗体分子或权利要求11的方法,其中所述肾细胞癌是透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC)。

13.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述甲状腺癌是间变性甲状腺癌(ATC)。

14.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述神经内分泌肿瘤(NET)是非典型肺类癌瘤或胰腺、胃肠(GI)道或肺中的NET。

15.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

16.权利要求15的用于所述用途的抗体分子或权利要求15的方法,其中所述NSCLC是鳞状NSCLC,非鳞状NSCLC或NSCLC腺癌。

17.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述结肠直肠癌(CRC)是微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI-高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)。

18.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述白血病是急性髓性白血病(AML)。

19.权利要求18的用于所述用途的抗体分子或权利要求18的方法,其中所述急性髓性白血病(AML)是复发性或难治性AML或新生AML。

20.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述骨髓增生异常综合征(MDS)是高风险MDS。

21.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述肝癌是肝细胞癌。

22.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法,其中所述胃癌是EBV+

胃癌。

23.权利要求8的用于所述用途的抗体分子或权利要求8的方法，其中所述淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤。

24.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与IAP抑制剂组合使用。

25.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与mTOR抑制剂组合使用。

26.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与DAC抑制剂组合使用。

27.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与IL-1β抑制剂组合使用。

28.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与IL-17抑制剂组合使用。

29.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与MEK抑制剂组合使用。

30.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与EGFR抑制剂组合使用。

31.权利要求24-30中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求24-30中任一项的方法，其中所述组合用于治疗结肠直肠癌，肺癌或乳腺癌。

32.权利要求31的用于所述用途的抗体分子或权利要求31的方法，其中所述肺癌是NSCLC。

33.权利要求31的用于所述用途的抗体分子或权利要求31的方法，其中所述乳腺癌是NTBC。

34.权利要求1或3-23中任一项的用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与CSF-1/1R结合剂组合使用。

35.权利要求34的用于所述用途的抗体分子或权利要求34的方法，其中所述组合用于治疗脑癌，乳腺癌或胰腺癌。

36.权利要求35的用于所述用途的抗体分子或权利要求35的方法，其中所述脑癌是多形性成胶质细胞瘤(GBM)。

37.权利要求35的用于所述用途的抗体分子或权利要求35的方法，其中所述乳腺癌是NTBC。

38.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)组合使用。

39.权利要求38的用于所述用途的抗体分子或权利要求38的方法，其中所述组合用于治疗卵巢癌，输卵管癌或结肠直肠癌(CRC)。

40.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与化学治疗剂组合使用，任选地，其中所述化学治疗剂是紫杉醇。

41.权利要求40的用于所述用途的抗体分子或权利要求40的方法，其中所述组合用于治疗乳腺癌。

42.权利要求41的用于所述用途的抗体分子或权利要求41的方法，其中所述乳腺癌是HER2阴性乳腺癌。

43.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与BRAF抑制剂和MEK抑制剂组合施用。

44.权利要求43的用于所述用途的抗体分子或权利要求43的方法，其中所述组合用于治疗皮肤癌。

45.权利要求44的用于所述用途的抗体分子或权利要求44的方法，其中所述皮肤癌是黑素瘤。

46.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与TGF-β抑制剂组合施用。

47.权利要求46的用于所述用途的抗体分子或权利要求46的方法，其中所述组合用于治疗胰腺癌，结肠直肠癌，肺癌，乳腺癌，肝癌，前列腺癌或肾癌。

48.权利要求47的用于所述用途的抗体分子或权利要求47的方法，其中所述结肠直肠癌是微卫星稳定结肠直肠癌(MSS-CRC)。

49.权利要求47的用于所述用途的抗体分子或权利要求47的方法，其中所述肺癌是NSCLC。

50.权利要求47的用于所述用途的抗体分子或权利要求47的方法，其中所述乳腺癌是TNBC。

51.权利要求47的用于所述用途的抗体分子或权利要求47的方法，其中所述肝癌是肝细胞癌。

52.权利要求47的用于所述用途的抗体分子或权利要求47的方法，其中所述肾癌是透明细胞肾细胞癌。

53.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与PD-L1抑制剂组合施用。

54.权利要求53的用于所述用途的抗体分子或权利要求53的方法，其中所述组合用于治疗肺癌，乳腺癌，子宫癌或甲状腺癌。

55.权利要求54的用于所述用途的抗体分子或权利要求54的方法，其中所述肺癌是NSCLC。

56.权利要求54的用于所述用途的抗体分子或权利要求54的方法，其中所述乳腺癌是TNBC。

57.权利要求54的用于所述用途的抗体分子或权利要求54的方法，其中所述子宫癌是子宫内膜癌。

58.权利要求54的用于所述用途的抗体分子或权利要求54的方法，其中所述甲状腺癌是间变性甲状腺癌。

59.权利要求1或3-23中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-23中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与低甲基化剂组合施用。

60.权利要求59的用于所述用途的抗体分子或权利要求59的方法，其中所述组合还包

含TIM-3的抑制剂。

61.权利要求59或60的用于所述用途的抗体分子或权利要求59或60的方法，其中所述组合用于治疗白血病或骨髓增生异常综合征(MDS)。

62.权利要求61的用于所述用途的抗体分子或权利要求61的方法，其中所述白血病是急性髓性白血病(AML)。

63.权利要求61的用于所述用途的抗体分子或权利要求61的方法，其中所述MDS是高风险MDS。

64.权利要求1或3-63中任一项用于所述用途的抗体分子或权利要求2-63中任一项的方法，其中所述抗PD-1抗体分子与PD-1的第二种抑制剂组合使用。

65.一种药物组合物或剂量制剂，其包含以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次使用的抗PD-1抗体分子，

其中所述抗PD-1抗体分子包含：

(a)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；

(b)VH，所述VH包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列；

(c)VH，所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；或

(d)VH，所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

66.权利要求65所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述剂量为每三周一次约300mg。

67.权利要求65所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述剂量为每四周一次约400mg。

68.权利要求65-67中任一项所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述抗PD-1抗体分子包含：

(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的轻链可变结构域；

(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域；

(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域；

(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域；

(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:46的轻链可变结构域；

(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:46的轻链可变结构域;

(g)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的轻链可变结构域;

(h)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:54的轻链可变结构域;

(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:58的轻链可变结构域;

(j)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:62的轻链可变结构域;

(k)包含氨基酸序列SEQ ID NO:50的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域;

(l)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:74的轻链可变结构域;

(m)包含氨基酸序列SEQ ID NO:38的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:78的轻链可变结构域;

(n)包含氨基酸序列SEQ ID NO:82的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:70的轻链可变结构域;

(o)包含氨基酸序列SEQ ID NO:82的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域;或

(p)包含氨基酸序列SEQ ID NO:86的重链可变结构域和包含氨基酸序列SEQ ID NO:66的轻链可变结构域。

69.权利要求65-68中任一项的药物组合物或剂量制剂,其用于治疗癌症。

70.权利要求69所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述癌症选自肺癌,肾癌,肝癌,骨髓瘤,前列腺癌,乳腺癌,结肠直肠癌,胃癌,胰腺癌,甲状腺癌,神经内分泌肿瘤(NET),卵巢癌,输卵管癌,淋巴瘤,白血病,骨髓增生异常综合征(MDS)或癌症的转移性病变。

71.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述皮肤癌是梅克尔细胞癌或黑素瘤。

72.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌(TNBC),HER2阴性乳腺癌,ER+乳腺癌。

73.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述肾癌是肾细胞癌。

74.权利要求73所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述肾细胞癌是透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC)。

75.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述甲状腺癌是间变性甲状腺癌(ATC)。

76.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述神经内分泌肿瘤(NET)是非典型肺类癌瘤或胰腺、胃肠(GI)道或肺中的NET。

77.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。

78.权利要求77所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述NSCLC是鳞状NSCLC，非鳞状NSCLC或NSCLC腺癌。

79.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述结肠直肠癌(CRC)是微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI-高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)。

80.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述白血病是急性髓性白血病(AML)。

81.权利要求80所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述急性髓性白血病(AML)是复发性或难治性AML或新生AML。

82.权利要求70所述的药物组合物或剂量制剂，其中所述骨髓增生异常综合征(MDS)是高风险MDS。

抗PD-1的抗体分子及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年12月17日提交的美国临时申请号62/269,044,2016年5月3日提交的美国临时申请号62/331,371,2016年6月2日提交的美国临时申请号62/344,784,2016年6月8日提交的美国临时申请号62/347,331,2016年7月8日提交的美国临时申请号62/359,781,2016年8月30日提交的美国临时申请号62/381,384,2016年9月28日提交的美国临时申请号62/400,787,2016年10月28日提交的美国临时申请号62/414,128以及2016年12月9日提交的美国临时申请号62/431,846的优先权。上述申请的内容在此通过引用全部并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已经通过电子方式以ASCII格式提交并因而通过引用的方式完整并入的序列表。2016年12月14日创建的所述ASCII副本命名为C2160-7015WO_SL.txt并且大小为280,741比特。

背景技术

[0005] T细胞介导抗原免疫应答的能力需要两种不同的信号传导相互作用(Vigliett,V.等人(2007)Neurotherapeutics 4:666-675;Korm,A.J.等人(2007)Adv.Immunol.90:297-339)。首先,已经在抗原呈递细胞(APC)表面上排列的抗原呈递给抗原特异性幼稚$CD4^+$ T细胞。这种呈递借助T细胞受体(TCR)传输信号,其指导T细胞启动对呈递的抗原特异的免疫应答。第二,通过APC和不同T细胞表面分子之间相互作用所介导的多种共刺激信号和抑制性信号触发T细胞活化和增殖及最终触发它们的抑制作用。

[0006] 免疫系统受共刺激性和共抑制性配体和受体的网络严密控制。这些分子提供第二信号用于T细胞活化并且提供平衡的正向和负向信号网络,以使针对感染的免疫应答最大化,同时限制针对自身的免疫(Wang,L.等人(Epub Mar.7,2011)J.Exp.Med.208(3):577-92;Lepenies,B.等人(2008)Endocrine,Metabolic&Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288)。共刺激信号的例子包括APC的B7.1(CD80)配体和B7.2(CD86)配体和$CD4^+$ T淋巴细胞的CD28受体和CTLA-4受体之间的结合(Sharpe,A.H.等人(2002)Nature Rev.Immunol.2:116-126;Lindley,P.S.等人(2009)Immunol.Rev.229:307-321)。B7.1或B7.2与CD28的结合刺激T细胞活化,而B7.1或B7.2与CTLA-4的结合抑制这种活化(Dong,C.等人(2003)Immunolog.Res.28(1):39-48;Greenwald,R.J.等人(2005)Ann.Rev.Immunol.23:515-548)。CD28在T细胞表面上组成型表达(Gross,J.等人(1992)J.Immunol.149:380-388),而CTLA-4表达是在T细胞活化后快速上调的(Linsley,P.等人(1996)Immunity 4:535-543)。

[0007] CD28受体的其他配体包括一组相关的B7分子,也称作“B7超家族”(Coyle,A.J.等人(2001)Nature Immunol.2(3):203-209;Sharpe,A.H.等人(2002)Nature Rev.Immunol.2:116-126;Collins,M.等人(2005)Genome Biol.6:223.1-223.7;Korman,A.J.等人(2007)Adv.Immunol.90:297-339)。已知B7超家族的几个成员,包括B7.1(CD80)、

B7.2(CD86)、诱导型共刺激配体(ICOS-L)、程序性死亡-1配体(PD-L1;B7-H1)、程序性死亡-2配体(PD-L2;B7-DC)、B7-H3、B7-H4和B7-H6(Collins,M.等人(2005)Genome Biol.6:223.1-223.7)。

[0008] 程序性死亡1(PD-1)蛋白是T细胞调节物的延展型CD28/CTLA-4家族的抑制性成员(Okazaki等人(2002)Curr Opin ImmunoL14:391779-82;Bennett等人(2003)J.Immunol.170:711-8)。CD28家族的其他成员包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。认为PD-1作为单体存在,缺乏其他CD28家族成员的不成对的半胱氨酸残基特征。PD-1在活化的B细胞、T细胞和单核细胞上表达。

[0009] PD-1基因编码55kDa的I型跨膜蛋白(Agata等人,(1996)Int Immunol.8:765-72)。尽管PD-1在结构上类似于CTLA-4,PD-1缺少对B7-1和B7-2结合重要的MYPPY基序(SEQ ID NO:236)。已经鉴定了PD-1的两种配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC),显示了这两种配体在结合PD-1后下调T细胞活化(Freeman等人,(2000)J.Exp.Med.192:1027-34;Carter等人,(2002)Eur.J.Immunol.32:634-43)。PD-L1和PD-L2都是B7同源物,与PD-1结合,但不与其他CD28家族成员结合。PD-L1在多种人类癌症中是丰富的(Dong等人,(2002)Nat.Med.8:787-9)。

[0010] 已知PD-1作为负调节TCR信号的免疫抑制蛋白(Ishida,Y.等人,(1992)EMBO J.11:3887-3895;Blank,C.等人,(Epub 2006Dec.29)Immunol.Immunother.56(5):739-745)。PD-1和PD-L1之间的相互作用可以充当免疫检查点,其可导致例如肿瘤浸润淋巴细胞的减少,T细胞受体介导的增殖的减少和/或癌细胞的免疫逃避(Dong等人,(2003)J.Mol.Med.81:281-7;Blank等人,(2005)Cancer Immunol.Immunother.54:307-314;Konishi等人,(2004)Clin.Cancer Res.10:5094-100)。通过抑制PD-1与PD-L1或PD-L2的局部相互作用可以逆转免疫抑制;当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时,该效果是相加的(Iwai等人,(2002)Proc.Nat'l.Acad.Sci.USA 99:12293-7;Brown等人,(2003)J.Immunol.170:1257-66)。

[0011] 鉴于免疫检查点途径在调节免疫应答中的重要性,需要开发新的联合疗法,所述新联合疗法调节免疫抑制性蛋白(如PD-1)的活性,由此导致免疫系统的激活。这类药剂可以例如用于癌症免疫疗法和治疗其他疾病如慢性感染。

[0012] 概述

[0013] 本文至少部分公开了以高亲和力和特异性结合程序性死亡1(PD-1)的抗体分子(例如人源化抗体分子)。还提供了编码抗体分子的核酸分子,表达载体,宿主细胞和制备抗体分子的方法。还提供了包含抗体分子的药物组合物和剂量制剂。本文公开的抗PD-1抗体分子可以(单独或与其他药剂或治疗形式组合)用于治疗,预防和/或诊断病症,例如癌性病症(例如实体瘤和软组织肿瘤),以及感染性疾病(如慢性感染性病症或败血症)。因此,本文公开了使用抗PD-1抗体分子检测PD-1的组合物和方法,以及治疗各种病症包括癌症和/或感染性疾病的方法。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子以平台剂量(flat dose)或固定剂量施用或使用。

[0014] 因此,一方面,本发明的特征在于治疗(例如抑制,减轻,改善或预防)受试者中的病症例如过度增殖疾病或病症(例如癌症)的方法。该方法包括以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次向受试者施用抗PD-1抗体分子,例如本文所述的抗PD-1抗体分子。

在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约300mg的剂量每三周一次施用。在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用。在一些实施方案中，病症是癌症，例如本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌症是皮肤癌，例如梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌症是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌症是黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌症是肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌症是甲状腺癌，例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌症是神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌。在某些实施方案中，癌症是输卵管癌。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如，微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI-高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中，癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0015] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg或每三周一次约300mg的剂量施用以治疗肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如，鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在一些实施方案中，抗-PD-1抗体分子以约300mg的剂量每三周一次施用以治疗肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗皮肤癌，例如梅克尔细胞癌或黑素瘤。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用以治疗黑素瘤。在一些实施方案中，抗-PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗甲状腺癌，例如间变性甲状腺癌(ATC)。在一些实施方案中，抗-PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI))道，或肺中的NET。在一些实施方案中，抗-PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周施用一次以治疗肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗卵巢癌。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗输卵管癌。在一些实施方案中，抗-PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗结肠直肠癌(例如，微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI-高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗白血病(例如AML，例如复发性或难治性AML或新生AML)。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用以治疗骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0016] 在一些实施方案中，通过注射(例如皮下或静脉内)以约100mg至600mg，例如约200mg至500mg，例如约100mg至300mg，约250mg至450mg，约300mg至400mg，约250mg至350mg，约350mg至450mg或约100mg，约200mg，约300mg，或约400mg的剂量(例如平台剂量)施用抗PD-1抗体分子。给药方案(例如平台给药方案)可以从例如每周一次到每2,3,4,5或6周一次

变化。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次约400mg的剂量施用。

[0017] 另一方面，本发明的特征在于降低过度增殖(例如，癌症)细胞的活性(例如，生长，存活或活力，或全部)的方法。该方法包括使细胞与抗PD-1抗体分子，例如本文所述的抗PD-1抗体分子接触。该方法可以在受试者中进行，例如作为治疗方案的一部分，例如以约300mg至400mg的剂量的抗PD-1抗体分子以每三周一次或每四周一次施用。在某些实施方案中，剂量是每三周一次约300mg的抗PD-1抗体分子。在其他实施方案中，剂量为每四周一次约400mg的抗PD-1抗体分子。癌细胞可以是例如来自本文所述癌症的细胞，诸如肺癌(鳞状)，肺癌(腺癌)，头颈癌，宫颈癌(鳞状)，胃癌，甲状腺癌，皮肤癌，黑素瘤，鼻咽癌(例如分化的或未分化的转移或局部复发的鼻咽癌)，肾癌，神经内分泌肿瘤(NET)，卵巢癌，输卵管癌，结肠直肠癌或乳腺癌。在某些实施方案中，癌症是皮肤癌，例如梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌症是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌症是黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌症是肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌症是甲状腺癌，例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌症是神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌。在某些实施方案中，癌症是输卵管癌。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如，微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中，癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0018] 另一方面，本发明的特征在于包含抗PD-1抗体分子(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)的组合物(例如一种或多种组合物或剂型)。本文还描述了包含抗PD-1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)的制剂，例如剂量制剂和药盒，例如治疗药盒。在某些实施方案中，组合物或制剂包含300mg或400mg的抗PD-1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在一些实施方案中，每三周一次或每四周一次施用或使用制剂的组合物。

[0019] 本文还公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的方法和组合物，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原呈递(例如，肿瘤抗原呈递)的药物；(ii)增强效应细胞反应(例如，B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中，该组合包括PD-1的抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子以平台剂量或固定剂量施用或使用。

[0020] 不希望受到理论的限制，认为当通过在免疫应答(例如，抗肿瘤免疫应答)的一个或多个阶段靶向多个组分来优化免疫应答时，增强抗肿瘤免疫的治疗方法更有效地发挥作用。例如，增强抗原呈递的方法，例如通过树突细胞的激活和/或成熟增强抗原呈递的方法，

联合(例如,通过刺激,例如去抑制吞噬细胞和/或肿瘤浸润淋巴细胞(例如,NK细胞和T细胞))增强细胞和体液免疫应答的方法,同时阻断肿瘤免疫抑制的信号传导(例如,通过增加巨噬细胞极化,增加Treg耗竭和/或减少骨髓衍生的抑制性细胞(MDSC))可导致更有效和/或延长的治疗反应。因此,本文公开的是联合疗法,其优化以下项目中的一项、两项或全部项:(i)抗原呈递,例如增加抗原呈递(例如,通过增强树突细胞活性或成熟、抗原摄取或抗原加工中的一种或多种);(ii)效应细胞反应,例如增加效应细胞反应(例如,增强B细胞和/或T细胞活化和/或动员,例如在淋巴结中);或(iii)肿瘤免疫抑制,例如减少肿瘤免疫抑制(例如增加T细胞浸润和肿瘤细胞杀伤)。与联合治疗中使用的各治疗剂的单一疗法施用相比,本文所述的组合可以提供优越的有益效果,例如在治疗疾病中,例如增强的抗癌效果、降低的毒性和/或减少的副作用。例如,组合中的一种或多种治疗剂可以以比单一疗法施用相比达到相同的治疗效果所需的更低剂量或更短的施用时间施用。因此,公开了使用上述联合疗法治疗癌症和其他免疫病症的组合物和方法。

[0021] 因此,在一个方面,本发明表征了一种治疗(例如,抑制、减少、缓解或预防)受试者中疾病,例如,过度增生性病状或疾病(例如,癌症)的方法。该方法包括向受试者施用两种、三种或更多种治疗剂的组合,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)增强抗原(例如,肿瘤抗原)呈递的药物;(ii)增强效应细胞反应(例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物;或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,因而治疗疾病,例如,过度增生性病状或疾病(例如,癌症)。在一些实施方案中,该组合包括PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。治疗的癌症可以例如是本文所述的癌症,如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌、黑素瘤、鼻咽癌(例如,分化或未分化的转移性或局部复发性鼻咽癌)、肾癌、神经内分泌肿瘤(NET)或乳腺癌。在某些实施方案中,癌是皮肤癌,例如,梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中,癌是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中,癌是黑素瘤。

[0022] 在其他实施方案中,癌症是乳腺癌,例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中,癌症是肾癌,例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中,癌症是甲状腺癌,例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中,癌症是神经内分泌肿瘤(NET),例如非典型肺类癌瘤或胰腺,胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中,癌症是肺癌,例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中,癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,癌症是输卵管癌。在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如,微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中,癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML),例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0023] 在另一个方面,本发明表征了一种减少过度增生性(例如,癌)细胞的活性(例如,生长、存活或活力、或前者全部)的方法。该方法包括使细胞与两种、三种或更多种治疗剂的组合接触,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)增强抗原(例如,肿瘤抗原)呈递的药物;(ii)增强效应细胞反应(例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物;或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,因而减少过度增殖性细胞的活性。在一些实施方案中,该组合包含PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。该方法可以在

受试者中进行，例如，作为治疗性方案的组成部分进行。癌细胞可以例如是来自本文所述的癌症(如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌、黑素瘤、鼻咽癌(例如，分化或未分化的转移性或局部复发性鼻咽癌)、肾癌、神经内分泌肿瘤(NET)、卵巢癌、输卵管癌、结肠直肠癌或乳腺癌。在某些实施方案中，癌是皮肤癌，例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌是黑素瘤。在其他实施方案中，癌是乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌症是肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌症是甲状腺癌，例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌症是神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌。在某些实施方案中，癌症是输卵管癌。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如，微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中，癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0024] 在本文所公开的方法的某些实施方案中，该方法还包括确定受试者中免疫细胞(例如，T细胞)浸润的水平(例如，肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)的水平)。在一个实施方案中，体内确定免疫细胞浸润的水平，例如，以非侵入方式确定(例如，通过使用合适的成像技术(例如，正电子发射断层摄影术(PET)扫描)检测可检测标记的针对T细胞标志物的抗体)。在其他实施方案中，(例如，使用免疫组织化学技术)在获自受试者的样品(例如，肿瘤活检样品)中确定免疫细胞浸润的水平。在实施方案中，响应于受试者中低水平或不可检测的肿瘤浸润，施用类别(i)或(ii)或者(i)和(ii)中的一种或多种药物。在其他实施方案中，响应于受试者中可检测水平或升高水平的肿瘤浸润，施用类别(iii)的一种或多种药物。也可以使用检测步骤，例如，以监测本文所述的治疗剂的有效性。例如，检测步骤可以用来监测类别(i)、(ii)和/或(iii)的治疗剂的有效性。

[0025] 在另一个方面，本发明表征了这样的组合物(例如，一种或多种组合物或剂型)，所述组合物包含两种、三种或更多种治疗剂的组合，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原呈递(例如，肿瘤抗原呈递)的药物；(ii)增强效应细胞反应的药物(例如，活化和/或动员B细胞和/或T细胞)；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中，该组合包含PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)。

[0026] 在又一个方面，本发明表征了一种用于治疗疾病(例如，癌症)的组合物(例如，如本文所述的一种或多种组合物或剂型)。在实施方案中，待用的组合物包含两种、三种或更多种治疗剂的组合，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原呈递(例如，肿瘤抗原呈递)的药物；(ii)增强效应细胞反应的药物(例如，活化和/或动员B细胞和/或T细胞)；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中，所用的组合包含PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)。癌症可以例如是本文所述的癌症，如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌、黑素瘤、鼻咽癌(例如，分化或未分化的转移性或局部复发性鼻咽癌)、肾癌、神经内分泌肿瘤(NET)、卵巢癌、输卵管癌、结肠直肠癌或乳腺癌。在某些实施方案中，癌症是皮肤癌，例如梅克尔细胞

癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌症是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌症是黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌症是肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌症是甲状腺癌，例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌症是神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌。在某些实施方案中，癌症是输卵管癌。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如，微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中，癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0027] 还公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的制剂(例如，剂型)和试剂盒(例如，治疗性试剂盒)和(任选地)使用说明书，其中所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原呈递(例如，肿瘤抗原呈递)的药物；(ii)增强效应细胞反应的药物(例如，活化和/或动员B细胞和/或T细胞)；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物，由此减少细胞活性。在一些实施方案中，该组合包含PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)。

[0028] 本文公开的治疗剂组合包含本文所述的两种或更多种治疗药。组合中的治疗剂可以属于相同类别，例如，类别(i)的两种或更多种治疗药，或可以包括两个或更多个类别的至少一种药物(例如，类别(i)的治疗剂与类别(ii)的治疗剂组合)，如下文描述。某些治疗药可以属于类别(i)-(iii)的两个或更多个类别。例如，治疗药(例如，GITR激动剂、IDO拮抗剂、TGF-b抑制剂等)可以充当多个类别中的治疗剂。

[0029] 文中所述方法、组合物、剂型和试剂盒的额外特征或实施方案包括以下一个或多个：

[0030] 组合

[0031] 在某些实施方案中，组合包括一种、两种、三种、四种或更多种增强抗原(例如，肿瘤抗原)呈递的治疗剂(本文中称作“抗原呈递组合”)。在某些实施方案中，抗原呈递组合包括以下一者或多者：增强抗原呈递的药物(例如，疫苗，例如，基于细胞或基于抗原的疫苗)；增强肿瘤细胞溶胞的药物(例如，溶瘤性病毒)；刺激(例如，去抑制)吞噬细胞的药物(例如，I型干扰素(IFN)激活剂(例如，TLR激动剂，RIG-I样受体激动剂(RLR))，和/或活化和/或招募树状细胞或巨噬细胞(例如，巨噬细胞I)的药物，例如，双特异性或三特异性细胞结合者(cell engager)。

[0032] 在一些实施方案中，该抗原呈递组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂：(i)干扰素基因刺激物的激动剂(STING激动剂)、(ii)toll样受体(TLR)的激动剂(例如，TLR-3、-4、-5、-7、-8或-9的激动剂)、(iii)TIM-3调节物(例如，抗TIM-3抗体分子)、(iv)血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、(v)c-Met抑制剂，(vi)TGFb抑制剂(例如，抗TGFb抗体)、(vii)IDO/TDO抑制剂、(viii)A2AR拮抗剂，(ix)溶瘤性病毒，(x)疫苗(例如，支架疫苗)，或(xi)双特异性或三特异性细胞接合者。前述药物(i)-(xi)的任何组合可以用于抗原呈递组合中。在一个示例性实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂。在另一个示例

性实施方案中，该抗原呈递组合包含TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)。在另一个示例性实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂和TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)。在一些实施方案中，该抗原呈递组合选自STING激动剂、TLR激动剂、A2AR拮抗剂或溶瘤性病毒或其组合，及任选地，(iii)-(vii)或(x)-(xi)中一者或多者。在一些实施方案中，该抗原呈递组合选自STING激动剂或TLR激动剂或二者的组合，和任选地，(iii)-(xi)中一者或多者。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和TIM-3调节物(例如，抗TIM-3抑制剂)。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和VEGFR抑制剂。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂，TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和c-MET抑制剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含溶瘤性病毒。在其他实施方案中，该抗原呈递组合包含溶瘤性病毒和细胞因子，例如，表达GM-CSF或CSF(例如，CSF1或CSF2)中一者或多者的溶瘤性病毒。在一些实施方案中，该抗原呈递组合包含具备或不具备Fc结构域的双特异性或三特异性细胞接合者，例如，针对CD47和CD19的双特异性或三特异性抗体分子。在一些实施方案中，该抗原呈递组合包含TGFb抑制剂(例如，抗TGFb抗体)。在其他实施方案中，该抗原呈递组合包含IDO/TDO抑制剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含A2AR拮抗剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗(例如，与MUC1组合的IL-2或基于树状细胞的疫苗(例如，**Provenge®**))。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗和TLR激动剂(例如，如本文所述的TLR激动剂)。在某些实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗和STING激动剂。在某些实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗、STING激动剂和TLR激动剂。

[0033] 在某些实施方案中，该组合包含1、2、3、4、5种或更多种增强效应细胞应答的治疗剂(本文中称作“效应细胞组合”)。在一些实施方案中，效应细胞组合包括淋巴细胞激活剂，例如，NK细胞激活剂和/或T细胞激活剂。在一些实施方案中，效应细胞组合活化(例如，去抑制)肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，例如，NK细胞或T细胞。在一些实施方案中，效应细胞组合包含NK细胞调节物，所述NK细胞调节物选自NK受体的调节物(例如，抗体分子)(例如，NKG2A、KIR3DL、NKp46、MICA或CEACAM1中一者或多者的调节物)；白介素或白介素变体(例如，IL-2、IL-15、IL-21、IL-13R或IL-12细胞因子或其变体，或其组合)；双特异性或三特异性细胞接合者(例如，NKG2A和CD138的双特异性抗体分子，或CD3和TCR的双特异性抗体分子)；NK细胞疗法；或包含NK细胞和抗原/免疫刺激剂的疫苗。在一些实施方案中，效应细胞组合包括免疫调节剂(例如，一种或多种如本文所述的共刺激分子的激活剂或免疫检查点分子的抑制剂)。在一些实施方案中，效应细胞组合包含T细胞调节物，所述T细胞调节物选自检查点抑制蛋白的抑制剂(例如，以下一者或多者的抑制剂：PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、VISTA、DKG-α、B7-H3、B7-H4、TIGIT、CTLA-4、BTLA、CD160、TIM1、IDO、LAIR1、IL-12或其组合，例如，PD-1和TIM-3的抑制剂，或PD-1和LAG-3的抑制剂)。在一个实施方案中，检查点抑制蛋白的抑制剂是抗体分子(例如，如本文所述的单特异性或双特异性抗体或其片段)。例如，检查点抑制蛋白的抑制剂是针对PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、VISTA、B7-H4、CTLA-4或TIGIT或其任意组合(例如，如本文所述的组合)的抗体分子。在一些实施方案中，效应细胞组合包含T细胞调节物，所述T细胞调节物选自共刺激分子的激动剂或激活剂。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段，或可溶性融合物)：GITR、OX40、ICOS、SLAM(例如，SLAMF7)、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-

1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278),4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。在其他实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞接合者(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。

[0034] 在一些实施方案中,效应细胞组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂:(i)GITR调节物(例如,GITR激动剂)、(ii)PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)、(iii)PD-L1抑制剂,(iv)IAP(凋亡蛋白抑制物)的抑制剂、(v)EGFR(表皮生长因子受体)的抑制剂,(vi)雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂、(vii)IL-15或其变体,(viii)CTLA-4抑制剂,(ix)双特异性T细胞接合者(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子、(xa)CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子)、(xi)OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子)、或(xii)CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。前述药物的任何组合可以用于效应细胞组合中。在一个示例性实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含PD-L1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和PD-L1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂、PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和IAP的抑制剂。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和EGFR抑制蛋白的抑制剂。在又一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和mTOR抑制蛋白的抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包含IL-15或其变体。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞接合者(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子)。在一个实施方案中,效应细胞组合包含OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子)。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。

[0035] 在某些实施方案中,该组合包含1、2、3、4、5种或更多种减少肿瘤免疫抑制的治疗剂(本文中称作“抗肿瘤免疫抑制组合”)。在一些实施方案中,该组合调节T_{reg}、巨噬细胞2或MDSC中一者或多者的活性或水平。在一些实施方案中,该组合增加以下一种或多种情况:M2极化、T_{reg}消耗或T细胞招募。在一些实施方案中,抗肿瘤免疫抑制组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂:(i)免疫调节剂(例如,如本文所述的以下一者或多者:共刺激分子的激活剂(例如,GITR激动剂)、或免疫检查点分子(例如,PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3或CTLA-4中一者或多者)的抑制剂),(ii)CSF-1/1R抑制剂(例如,巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂),(iii)IL-17抑制剂,(iv)IL-1β抑制剂,(v)CXCR2抑制剂,(vi)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K,例如,PI3Kδ或PI3Kγ)的抑制剂,(vii)BAFF-R抑制剂,(viii)MALT-1/BTK抑制剂,(ix)JAK抑制剂,(x)CRTH2抑制剂,(xi)VEGFR抑制剂,(xiii)IL-15或其变体,(xiv)CTLA-4抑制剂,(xv)IDO/TDO抑制剂,(xvi)A2AR拮抗剂,(xvii)TGFb抑制剂,或(xviii)PFKFB3抑制剂。在某些实施方案中,免疫调节剂是免疫检查点分子(例如,PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂或其任意组合)的抑制剂。

前述药物的任何组合可以用于肿瘤免疫抑制组合中。在一个示例性实施方案中，抗肿瘤免疫抑制组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂：PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)、PD-L1抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3调节物(例如，抗TIM-3抑制剂)、GITR激动剂、CSF-1/1R抑制剂(例如，M-CSF抑制剂)、IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂或CXCR2抑制剂。在一个实施方案中，抗肿瘤免疫抑制组合包含CSF-1/1R抑制剂(例如，M-CSF抑制剂)，IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂中一者、两者或全部。在一个实施方案中，抗肿瘤免疫抑制组合包含IL-17抑制剂、CXCR2抑制剂、CRTH2抑制剂、A2AR拮抗剂或PFKFB3抑制剂、或其组合。

[0036] 在一些实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗剂。在其他实施方案中，该组合包含效应细胞组合的一种或多种治疗剂。在另外的其他实施方案中，该组合包含抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗剂。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗剂和效应细胞组合的一种或多种治疗剂。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗剂和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗剂。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗剂、效应细胞组合的一种或多种治疗剂和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗剂。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗剂、效应细胞组合的一种或多种治疗剂和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗剂。

[0037] 在某些实施方案中，该组合包含：

[0038] (i)抗原呈递组合的一种或多种治疗剂，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)或TIM-3调节物(例如，TIM-3抑制剂)；

[0039] (ii)效应细胞组合的一种或多种治疗剂，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：GITR调节物(例如，GITR激动剂)、PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)或PD-L1抑制剂；

[0040] (iii)抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗剂，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：CSF-1/1R抑制剂(例如，M-CSF抑制剂)、IL-17抑制剂或IL-1β抑制剂：

[0041] (iv)(i)和(ii)的组合；

[0042] (v)(i)和(iii)的组合；

[0043] (vi)(ii)和(iii)的组合；或

[0044] (vii)(i)、(ii)和(iii)的组合。

[0045] 该组合可以用来治疗如本文所述的癌症，如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤(advanced melanoma))、鼻咽癌、肾癌、神经内分泌肿瘤(NET)、卵巢癌、输卵管癌、结肠直肠癌或乳腺癌。在某些实施方案中，癌症是皮肤癌，例如梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌症是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌症是黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是乳腺癌，例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌症是肾癌，例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌症是甲状腺癌，例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌症是神经内分泌肿瘤(NET)，例如非典型肺类癌瘤或胰腺，胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是卵巢癌。在某些实施方案中，癌症是输卵管癌。在某些实施方案中，癌症是结肠直肠癌

(CRC)(例如,微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中,癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML),例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0046] 在其他实施方案中,该组合包含来自抗原呈递组合的治疗剂(例如,STING激动剂、TLR激动剂、疫苗或溶瘤性病毒中的一者或多者),所述治疗剂与来自效应细胞和/或抗肿瘤免疫抑制组合的治疗剂组合(例如,检查点抑制蛋白的抑制剂,例如,PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂或其任意组合)。在一个实施方案中,STING激动剂、TLR激动剂、疫苗或溶瘤性病毒的一者或多者与如本文所述的抗PD-1抗体分子组合施用。在一个实施方案中,STING激动剂和/或疫苗与如本文所述的抗PD-1抗体分子组合施用。在一个实施方案中,溶瘤性病毒与如本文所述的抗PD-1抗体分子组合施用。所述组合可以用来治疗如本文所述的癌症,如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、皮肤癌、黑素瘤(例如,晚期黑素瘤)、鼻咽癌、肾癌、神经内分泌肿瘤(NET)、卵巢癌、输卵管癌、结肠直肠癌或乳腺癌。在某些实施方案中,癌是皮肤癌,例如,梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中,癌是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中,癌是黑素瘤。在其他实施方案中,癌症是乳腺癌,例如三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中,癌症是肾癌,例如肾细胞癌(例如透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中,癌症是甲状腺癌,例如间变性(anaplastic)甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中,癌症是神经内分泌肿瘤(NET),例如非典型肺类癌瘤或胰腺,胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中,癌症是肺癌,例如非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中,癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,癌症是输卵管癌。在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如,微卫星不稳定性高结肠直肠癌(MSI高CRC)或微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))。在某些实施方案中,癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML),例如复发性或难治性AML或新生AML(de novo AML))。在某些实施方案中,癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0047] 在某些实施方案中,该组合包含如在发明详述中提供的名为“抗原呈递组合、效应细胞组合和抗肿瘤免疫抑制组合的示例性组合”部分中所提供的治疗剂组合。

[0048] 在某些实施方案中,所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1的抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟代苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或美国专利号8,552,003中公开的化合物。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量),例如每4周一次,例如静脉内施用。在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟代苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或美国专利号8,552,003中公开的化合物以200mg至400mg的剂量(例如,以300mg剂量),例如每周一次,例如口服施用。在某些实施方案中,该组合用于治疗本文所述的癌症,例如结肠直肠癌,肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(如NTBC))。

[0049] 在其他实施方案中,所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例

如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)，或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO2014/085318中公开的化合物以2mg至8mg的剂量(例如以5mg的剂量)例如每周一次，例如口服施用。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如结肠直肠癌，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[0050] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)，或PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)，或PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物以5mg至15mg的剂量(例如以10mg的剂量)例如每周三次施用(例如，按照一星期施用/一星期不施用的时间表)，例如口服施用。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如结肠直肠癌，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[0051] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和IL-1β抑制剂，卡那单抗(canakinumab)或在PCT公开号WO 2002/16436中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，IL-1β抑制剂卡那单抗(canakinumab)或PCT公开号WO 2002/16436中公开的化合物以50mg至150mg的剂量(例如，以100mg的剂量)，例如，每八周一次，例如皮下施用。在某些实施方案中，所述组合用于治疗本文描述的癌症，例如结肠直肠癌(例如微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[0052] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和IL-17抑制剂CJM112或在PCT公开号WO 2014/122613中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或PCT公开号WO 2014/122613中公开的化合物以10mg至50mg的剂量(例如以25mg的剂量)，例如，每四周一次，例如静脉内施用。在某些实施方案中，所述组合用于治疗本文描述的癌症，例如结肠直肠癌(例如MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如，三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[0053] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和MEK抑制剂或曲美替尼(trametinib)。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以0.2mg至1mg之间的剂量(例如，以0.5mg的剂量)，例如一天一次，例如口服施用。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如结肠直肠癌，肺癌(例如非小

细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(如NTBC))。

[0054] 在某些实施方案中,所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子),BRAF抑制剂或达拉菲尼(dabrafenib),以及MEK抑制剂或曲美替尼。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量),例如每4周一次,例如静脉内施用。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量),例如每8周一次,例如静脉内施用。在一些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至250mg之间的剂量(例如,以150mg的剂量)每天两次(例如口服)施用。在一些实施方案中,MEK抑制剂或曲美替尼以1mg至3mg的剂量(例如,以2mg的剂量)施用,例如每天一次,例如口服施用。在某些实施方案中,在施用BRAF抑制剂或达拉菲尼、MEK抑制剂或曲美替尼或两者之后,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子),例如以200mg至600mg之间的剂量(例如400mg的剂量),例如每4周一次施用,例如2至8周,例如4周的时间。在某些实施方案中,该组合用于治疗本文所述的癌症,例如皮肤癌(例如黑素瘤,例如不可切除的或转移性黑素瘤)。在一些实施方案中,该组合用于治疗具有BRAF突变(例如BRAF V600突变)的癌症。在其他实施方案中,该组合用于治疗患有与参考LDH水平相比血清乳酸脱氢酶(LDH)水平升高的受试者中的癌症。在某些实施方案中,该组合用于治疗具有BRAF突变(例如BRAF V600突变)的不可切除或转移性黑素瘤并且与参考血清LDH水平相比血清中LDH水平升高的受试者。

[0055] 在其他实施方案中,所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg的剂量),例如每4周一次,例如静脉内施用。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物以10mg至50mg的剂量(例如以25mg的剂量),例如每天一次(例如,在第一次给药周期的第1天至第10天),例如口服施用。在某些实施方案中,该组合用于治疗本文所述的癌症,例如结肠直肠癌,肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(如NTBC))。

[0056] 在其他实施方案中,所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和CSF-1/1R结合剂(例如,(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂),4-((2-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量),例如每4周一次,例如静脉内施用。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂),4-((2-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧基)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至1000mg的剂量(例如,以100mg,150mg,300mg,600mg,900mg的剂量),例如根据7天用药/7天停药时间表每日一次或每周一次施用,例如口服施用。在某些实施方案中,所述组合用于治

疗本文所述的癌症，例如脑癌(例如多形性成胶质细胞瘤(GBM))，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如，NTBC))，或胰腺癌。

[0057] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)的抑制剂PFK-158或PCT公开号WO 2013/148228中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如卵巢癌，输卵管癌或结肠直肠癌(CRC)。

[0058] 在一个实施方案中，组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1的抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和化学治疗剂，例如紫杉醇(例如，纳巴紫杉醇(nab-paclitaxel))。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如以400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂，例如紫杉醇(例如纳巴紫杉醇)以50mg/m^2至200mg/m^2之间的剂量(例如，以100mg/m^2的剂量)施用，例如，每四周(qw3/4)在第1天，第8天和第15天每周一次，例如静脉内施用。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如乳腺癌(例如，HER2阴性乳腺癌)。

[0059] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和TGF-β抑制剂XOMA089或在PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子))以100mg至600mg的剂量(例如以100mg或300mg的剂量)，例如每3周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以例如0.1mg/kg至15mg/kg之间的剂量，例如0.1mg/kg-6mg/kg或0.3mg/kg-3mg/kg之间的剂量(例如，以0.1mg/kg，0.3mg/kg，1mg/kg，3mg/kg，6mg/kg，10mg/kg，或15mg/kg的剂量)，例如每三周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，所述组合用于治疗本文所述的癌症，例如胰腺癌，结肠直肠癌(例如，微卫星稳定的结肠直肠癌(MSS-CRC))，肺癌(例如非小细胞肺癌)，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)，肝癌(例如肝细胞癌)，前列腺癌或肾癌(例如透明细胞肾细胞癌)。

[0060] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和公开于美国专利申请公开号2016/0108123中的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以100mg至600mg的剂量(例如以100mg或300mg的剂量)，例如每3周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，美国专利申请公开号2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以10mg-2000mg的剂量(例如20mg-1600mg或80mg-1200mg(例如，以20mg，80mg，240mg，800mg或1200mg的剂量))，例如每三周一次或每六周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如实体瘤，例如肺癌(例如非小细胞肺癌)，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)，子宫癌(例如子宫内膜癌)或甲状腺癌(例如间变性甲状腺癌)。

[0061] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如，地西他滨)。在一些

实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg之间的剂量(例如，300mg至500mg之间，例如400mg的剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2(例如10mg/m^2至30mg/m^2，例如20mg/m^2的剂量)，例如每天施用，例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。在某些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂(例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子))在28天周期的第8天施用，化学治疗剂(例如，低甲基化剂，例如地西他滨)在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。在一些实施方案中，所述组合用于治疗本文描述的癌症，例如血液癌症，例如白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML)，或骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0062] 在其它实施方案中，组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如，在美国专利申请公开号2015/0218274公开的TIM-3的抑制剂或抗TIM-3抗体分子，和化学治疗剂(例如，低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如，在美国专利申请公开号2015/0218274公开的TIM-3的抑制剂或抗TIM-3抗体分子以50mg至500mg之间的剂量(例如，100mg至400mg之间，例如240mg的剂量)施用，例如每2周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2(例如10mg/m^2至30mg/m^2，例如20mg/m^2的剂量)，例如每天施用，例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。在某些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如，在美国专利申请公开号2015/0218274公开的TIM-3的抑制剂或抗TIM-3抗体分子在28天周期的第8天和第22天施用，并且在28天周期的第1,2,3,4和5天施用化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，所述组合用于治疗本文描述的癌症，例如血液癌症，例如白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML)，或骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0063] 在其他实施方案中，所述组合包括PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274公开的抗TIM-3抗体分子)和化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg剂量(例如，300mg至500mg，例如，400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274公开的抗TIM-3抗体分子)以20mg-400mg的剂量(例如，40mg至200mg之间或50mg至100mg之间，例如80mg的剂量)，例如每2周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2的剂量(例如10mg/m^2至30mg/m^2，例如20mg/m^2的剂量)，例如静脉内，例如每天施用，例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)在28天周期的第8天施用，TIM-3抑制剂(例如在美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在28天周期的第8天和第22天施用，并且化学治疗剂(例如地西他滨)在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。在一些实施方案中，所述组合用于治疗本文描述的癌症，例如血液癌症，例如白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML)，或骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[0064] 本文公开的组合可以在单一组合物中一起施用或在两种或更多种不同组合物(例如，如本文所述的组合物或剂型)中分别施用。可以按任何顺序施用治疗药。第一药物和额

外药物(例如,第二、第三药物)可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。例如,第一治疗剂可以与额外的药物同时、在其之前或之后施用。在某些实施方案中,第一药物局部施用,例如,类别(i)-(iii)中任意类别的治疗剂可以与肿瘤靶向剂,例如,肿瘤靶向抗体(例如,以形成抗体-药物缀合物)或任何其他递送剂(例如,制剂如靶向制剂)如此偶联,从而第一药物的施用定位于目的部位,例如,肿瘤部位(例如,树状细胞富集部位)。在一个实施方案中,治疗药是被导引至肿瘤环境,因此导致树状细胞活化的抗原(例如,疫苗,例如,原位癌疫苗)。治疗药还可以在肿瘤部位局部施用,例如,注射(例如,瘤内或瘤周施用)。治疗剂的局限化递送或施用可以减少将与全身性施用治疗药相关的一种或多种副作用或毒性。在一个示例性实施方案中,治疗药(例如,STING或TLR)可以与肿瘤结合抗体(例如,与HER2结合的抗体)缀合,因而递送治疗药至表达HER-2的细胞。

[0065] 当组合施用时,第一药物、额外的药物(例如,第二或第三药物)或前者全部可以按这样的量或剂量施用,所述量或剂量高于、低于或等于单独(例如,作为单药疗法)使用的每种药物的量或剂量。在某些实施方案中,第一药物、额外的药物(例如,第二或第三药物)或前者全部的施用量或剂量比单独(例如,作为单药疗法)使用的每种药物的量或剂量低(例如,低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其他实施方案中,第一药物、额外的药物(例如,第二或第三药物)或前者全部的产生所需效果(例如,治疗癌症)的量或剂量较低(例如,低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

[0066] 在某些实施方案中,该组合可以是抗体分子形式,例如,针对一种或多种治疗剂的双或三特异的分子,其选自抗原呈递组合、效应细胞组合、或抗肿瘤免疫抑制组合、或它们的任意组合。例如针对两种或多种检查点抑制蛋白的双特异分子(例如,抗PD-1和抗LAG-3抗体分子)。在其它实施方案中,该组合可以是抗体分子形式,例如,针对一种或多种治疗剂的双或三特异的分子,其选自两种或全部的抗原呈递组合、效应细胞组合、和/或抗肿瘤免疫抑制组合。在一个实施方案中,抗体分子是完整抗体或其片段(例如,Fab、$F(ab')_2$、Fv或单链Fv片段(scFv))。又在其它实施方案中,抗体分子具有重链恒定区(Fc),选自例如IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgM,IgA1,IgA2,IgD和IgE的重链恒定区,特别地选自例如IgG1,IgG2,IgG3和IgG4的重链恒定区,更特别地,选自IgG1或IgG4(例如,人IgG1或IgG4)的重链恒定区。在一个实施方案中,重链恒定区是人IgG1或人IgG4。在一个实施方案中,将恒定区改变,例如,突变,以修饰抗体分子的特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。在某些实施方案中,抗体分子是双特异或多特异的抗体分子形式,例如,本文所述的双特异的、三特异的抗体分子。

[0067] 下文提供了某些示例性的治疗剂和治疗剂组合。在发明详述中提供了组合中使用的治疗剂的更详细描述。

[0068] 免疫调节剂

[0069] 在某些实施方案中,在本文公开的组合(例如,与选自抗原呈递组合的治疗剂组合)中使用的免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ的抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或其

任意组合。

[0070] 对抑制性分子的抑制可以在DNA、RNA或蛋白质水平进行。在实施方案中，抑制性核酸(例如，dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中，抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽例如，可溶性配体(例如，PD-1-Ig或CTLA-4Ig)，或抗体或其抗原结合片段；例如，与PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ或其组合结合的抗体或其片段(本文也称作“抗体分子”)。

[0071] 在某些实施方案中，抗体分子处于双特异性或多特异性抗体分子形式。在一个实施方案中，双特异性抗体分子具有针对PD-1或PD-L1的第一结合特异性和第二结合特异性(例如，针对TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2的第二结合特异性)。在一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和TIM-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-3结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-5结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1和PD-L2结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与TIM-3和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)和TIM-3结合。可以在多特异性抗体分子(例如，三特异性抗体)中产生前述分子的任何组合，所述三特异性抗体包含针对PD-1或PD-1的第一结合特异性和针对以下两者或更多者的第二和第三结合特异性：TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2。

[0072] 在某些实施方案中，免疫调节剂是PD-1(例如，人PD-1)的抑制剂(例如，如本文所述的抗体分子)。在另一个实施方案中，免疫调节剂是PD-L1(例如，人PD-L1)的抑制剂。在一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂是针对PD-1或PD-L1的抗体分子。PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂可以单独施用，或与其他免疫调节剂组合(例如，与LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂组合)施用。在一个示例性实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)与LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与TIM-3抑制剂(例如，抗TIM-3抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1、-3和/或-5抑制剂)(例如抗CEACAM抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM-1抑制剂(例如，抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM-5抑制剂(例如，抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。在另外的其他实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)与LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如，抗TIM-3抗体分子)组合施用。免疫调节剂与PD-1抑制剂(例如，一种或多种PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，

CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR)的其他组合也处于本发明范围内。本领域已知的或本文公开的任何抗体分子可以用于检查点分子的抑制剂的上述组合中。

[0073] 在其他实施方案中,免疫调节剂是CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)(例如,人CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5))的抑制剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-1(例如,人CEACAM-1)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-3(例如,人CEACAM-3)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-5(例如,人CEACAM-5)的抑制剂。在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抑制剂是CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抗体分子。CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)抑制剂可以单独施用或与其他免疫调节剂(例如,与LAG-3、TIM-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合)组合施用。

[0074] 在其他实施方案中,免疫调节剂是LAG-3(例如,人LAG-3)的抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3的抑制剂是针对LAG-3的抗体分子。LAG-3抑制剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合施用。

[0075] 在其他实施方案中,免疫调节剂是TIM-3(例如,人TIM-3)的抑制剂。在一个实施方案中,TIM-3的抑制剂是针对TIM-3的抗体分子。TIM-3抑制剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合施用。

[0076] 在某些实施方案中,在本文公开的组合中(例如,与选自抗原呈递组合的治疗剂组合)使用的免疫调节剂是共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物):OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0077] 在其他实施方案中,免疫调节剂是GITR激动剂。在一个实施方案中,GITR激动剂是针对GITR的抗体分子。GITR激动剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂组合施用。在一些实施方案中,抗GITR抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,抗GITR抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1分子)组合施用。GITR抗体分子和抗PD-1抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式,或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中,GITR激动剂可以与其他共刺激分子(例如,OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278),4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。

[0078] 在其他实施方案中,免疫调节剂是共刺激分子的激活剂(例如,OX40激动剂)。在一个实施方案中,OX40激动剂是针对OX40的抗体分子。OX40激动剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂组合施用。在一些实施方案中,抗OX40抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个

示例性实施方案中，抗OX40抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-1分子)组合施用。OX40抗体分子和抗PD-1抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式，或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中，OX40激动剂可以与其他共刺激分子(例如，GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)，4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。

[0079] 应当指出，本文中仅提供检查点抑制蛋白的抑制剂或共刺激分子的激动剂的示例性组合。这些药物的其它组合处于本发明的范围内。

[0080] 抗PD-1抗体分子

[0081] 在一个实施方案中，PD-1抑制剂是题目为“抗PD-1抗体分子和其用途”的美国专利申请公开号2015/0210769(USSN 14/604,415)中所述的抗PD-1抗体分子，在此全文引用作为参考。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个抗原结合区(例如，可变区)或其抗原结合片段，所述抗原结合区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0082] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个可变区，所述可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0083] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个或两个重链可变区，所述重链可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0084] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个或两个轻链可变区，所述轻链可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-

hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0085] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包含在根据EU编号的位置228处的取代(例如,Ser至Pro取代)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置297处的取代(例如,Asn至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置265处的取代、在根据EU编号的位置329处的取代或这两者(例如,在位置265处的Asp至Ala取代和/或在位置329处的Pro至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置234处的取代、在根据EU编号的位置235处的取代或这两者(例如,在位置234处的Leu至Ala取代和/或在位置235处的Leu至Ala取代)。在一个实施方案中,重链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列,或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列。

[0086] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区。在一个实施方案中,轻链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列,或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列。

[0087] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区和κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区,例如,包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包含在根据EU编号的位置228处的取代(例如,Ser至Pro取代)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区和κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区,例如,包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置297处的取代(例如,Asn至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置265处的取代、在根据EU编号的位置329处的取代或这两者(例如,在位置265处的Asp至Ala取代和/或在位置329处的Pro至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含在根据EU编号的位置234处的取代、在根据EU编号的位置235处的取代或这两者(例如,在位置234处的Leu至Ala取代和/或在位置235处的Leu至Ala取代)。

[0088] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含重链可变结构域和恒定区、轻链可变结构域和恒定区或这两者,所述可变结构域和恒定区包含BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D或BAP049-克隆E的氨基酸序列;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。抗PD-1抗体分子任选地包含表4中所示的来自重链、轻链或这两者的前导序列或与所述序列基本上同一的序列。

[0089] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述互补决定区来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-

hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或者来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0090] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0091] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个CDR，所述CDR来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0092] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中的轻链可变区位置102处的取代，例如，根据表1的轻链可变区(例如，对于鼠或嵌合的、未修饰的轻链可变区SEQ ID NO:16或24；或对于修饰的序列，为任一SEQ ID NO:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)的位置102处半胱氨酸至酪氨酸的取代或半胱氨酸至丝氨酸残基的取代。

[0093] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0094] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含全部六个CDR，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或

BAP049-克隆E;或如表1中所述,或由表1中核苷酸序列编码,或者来自密切相关的CDR,例如,相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)的CDR。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代,例如,一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中的轻链可变区位置102处的取代,例如,根据表1的轻链可变区(例如,对于鼠或嵌合的、未修饰的轻链可变区SEQ ID NO:16或24;或对于修饰的序列,为任一SEQ ID NO:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)的位置102处半胱氨酸至酪氨酸的取代或半胱氨酸至丝氨酸残基的取代。

[0095] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列,或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0096] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列,或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0097] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例

如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列；或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0098] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含全部六个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的全部六个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列；或相对于表1中所示的全部六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。

[0099] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环)，所述高变环来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸；或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0100] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环)，所述高变环属于本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸；或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0101] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个高变环(例如，如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环)，所述高变环来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-

hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0102] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含全部六个高变环(例如,如表1中所述的全部六个根据Chothia定义的高变环),所述高变环属于本文所述的抗体,例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAAP058-克隆N或BAP058-克隆O;或密切相关的高变环,例如,相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)的高变环;或相对于表1中所示的全部六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何高变环。

[0103] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个高变环,所述高变环具有与本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的相应高变环相同的规范结构:例如,与本文所述抗体的重链可变结构域和/或轻链可变结构域至少环1和/或环2相同的规范结构。关于高变环规范结构的描述,参见,例如,Chothia等人(1992)J.Mol.Biol.227:799-817;Tomlinson等人(1992)J.Mol.Biol.227:776-798。可以通过查看这些参考文献中描述的表确定这些结构。

[0104] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含根据Kabat等人和Chothia等人定义的CDR或高变环的组合。

[0105] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环),所述CDR或高变环来自本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区;或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat和/或Chothia的CDR或高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0106] 例如，抗PD-1抗体分子可以包含根据Kabat等人的VH CDR1或根据Chothia等人的VH高变环1或其组合，例如，如表1中所显示。在一个实施方案中，VH CDR1的Kabat和Chothia CDR的组合包含氨基酸序列GYTFTTYWMH(SEQ ID NO:224)，或与之基本上同一的氨基酸序列(例如，具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代))。抗PD-1抗体分子还可以例如包含根据Kabat等人的VH CDR 2-3和根据Kabat等人的VL CDR 1-3，例如，如表1中所显示。因此，在一些实施方案中，构架区基于根据Kabat等人定义的CDR和根据Chothia等人的高变环定义的组合界定，例如，抗PD-1抗体分子可以包含基于根据Chothia等人的VH高变环1界定的VH FR1和基于根据Kabat等人的VH CDR 1-2界定的VH FR2，例如，如表1中所显示。抗PD-1抗体分子还可以例如包含基于根据Kabat等人的VH CDR 2-3界定的VH FR 3-4和基于根据Kabat等人的VL CDR 1-3界定的VL FR 1-4。

[0107] 抗PD-1抗体分子可以含有根据Kabat定义和Chothia定义的CDR或高变环的任何组合。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区。

[0108] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：

[0109] (a)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；

[0110] (b)VH，所述VH包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列；

[0111] (c)VH，所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；或

[0112] (d)VH，所述VH包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列；

[0113] 在本文的组合中，在另一实施方案中，抗PD-1抗体分子包含(i)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和(ii)轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32或SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0114] 在一个实施方案(例如,包含本文(例如,表1中)提及的可变区、CDR(例如,Chothia CDR或Kabat CDR)或其他序列的实施方案)中,抗体分子是单特异性抗体分子,双特异性抗体分子,或是包含抗体的抗原结合片段(例如,半抗体(half antibody)或半抗体的抗原结合片段)的抗体分子。在某些实施方案中,抗体分子是具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性的双特异性抗体分子。在一个实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和TIM-3。在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和LAG-3。在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)。在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和CEACAM-1。又在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和CEACAM-5。在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和PD-L1。又在另一实施方案中,双特异性抗体分子结合至PD-1和PD-L2。可以在多特异性抗体分子(例如,三特异性抗体)中产生前述分子的任何组合,例如,三特异性抗体包含针对PD-1的第一结合特异性和针对以下一种或多种的分子的第二及第三结合特异性:TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2。

[0115] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子用于与双特异性分子组合使用,所述双特异性分子包含以下一者或多者:TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2。在一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和LAG-3结合。在另一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和TIM-3结合。在另一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与LAG-3和TIM-3结合。

[0116] 联合疗法的用途

[0117] 本文公开的组合可以导致以下一者或多者:增加抗原呈递、增加效应细胞功能(例如,一种或多种T细胞增殖、IFN-γ分泌或溶细胞功能)、抑制调节性T细胞功能、影响多个细胞类型(如调节性T细胞、效应T细胞和NK细胞)的活性、增加肿瘤浸润型淋巴细胞、增加T细胞受体介导的增殖、和减少癌细胞的免疫逃避。在一个实施方案中,在组合中使用PD-1抑制剂抑制、减少或中和PD-1的一种或多种活性,导致阻断或减少免疫检查点。由此,这类组合可以用来治疗或预防其中需要在受试者中增强免疫应答的疾病。

[0118] 因此,在另一个方面,提供一种调节受试者中免疫应答的方法。该方法包括向受试者施用单独或与一种或多种药剂或操作组合的本文公开的组合(例如,包含治疗有效量的抗PD-1抗体分子的组合),从而调节受试者中的免疫应答。在一个实施方案中,抗体分子增强、刺激或增加受试者中的免疫应答。受试者可以是哺乳动物,例如,灵长类,优选地,高级灵长类,例如,人类(例如,患有本文所述疾病或面临患有本文所述疾病的风险的患者)。在一个实施方案中,受试者需要增强免疫应答。在一个实施方案中,受试者患有本文所述疾病(例如,如本文所述的癌症或感染性疾病)或面临患有本文所述疾病的风险。在某些实施方案中,受试者免疫受损或面临免疫受损风险。例如,受试者接受或已经接受过化疗治疗和/或放射疗法。备选地或组合下,受试者因感染而免疫受损或面临因感染而免疫受损的风险。

[0119] 在一个方面,提供一种治疗(例如,如下一种或多种:减少、抑制或延迟其进展)受试者中癌症或肿瘤的方法。该方法包括向受试者施用本文公开的组合(例如,包含治疗有效量的抗PD-1抗体分子的组合)。

[0120] 在某些实施方案中，用所述组合治疗的癌包括但不限于实体瘤、血液学癌(例如，白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤)及转移性病灶。在一个实施方案中，癌是实体瘤。实体瘤的例子包括恶性肿瘤，例如，多个器官系统的肉瘤和癌，例如，腺癌，如侵袭肺、乳房、卵巢、淋巴样、胃肠道的(例如，结肠)、肛门、生殖器和生殖泌尿道(例如，肾、膀胱上皮、膀胱细胞、前列腺)、咽、CNS(例如，脑、神经的或神经胶质细胞)、头和颈、皮肤(例如，黑素瘤)，和胰腺，以及腺癌，其包括恶性肿瘤例如结肠癌，直肠癌，肾癌(例如肾细胞癌(透明细胞或非透明细胞肾细胞癌)，肝癌，肺癌(例如非小细胞肺癌)(鳞状或非鳞状非小细胞肺癌))，小肠癌和食管癌。癌症可以处于早期、中期或晚期或是转移性癌。

[0121] 在一个实施方案中，癌选自肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)(例如，伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC、或NSCLC腺癌))、皮肤癌(例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤(例如，晚期黑素瘤))、肾脏癌(例如，肾癌(例如，肾细胞癌))、肝癌、骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤)、前列腺癌，乳腺癌(例如，不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中一者、两者或全部的乳腺癌，例如，三阴性乳腺癌)、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如，头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肛门癌、胃-食管癌、甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)、宫颈癌、神经内分泌肿瘤(NET)(例如，非典型性肺类癌肿瘤)、淋巴细胞增生病(例如，移植后淋巴细胞增生病)或血液学癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或白血病(例如，髓样白血病或淋巴样白血病)。

[0122] 在另一个实施方案中，癌选自癌(例如，晚期或转移性癌)、黑素瘤或肺癌，例如，非小细胞肺癌。

[0123] 在一个实施方案中，癌是肺癌，例如，非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在一些实施方案中，非小细胞肺癌是I期(例如Ia或Ib期)，II期(例如IIa或IIb期)，III期(例如IIIa或IIIb期)或IV期非小细胞肺癌。

[0124] 在一个实施方案中，癌是黑素瘤，例如，晚期黑素瘤。在一个实施方案中，癌是对其他治疗药无反应的晚期或不可切除性黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是具有BRAF突变(例如，BRAF V600突变)的黑素瘤。在另外的其他实施方案中，在联用或不联用BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下，将本文公开的组合(例如，包含抗PD-1抗体分子的组合)在抗CTLA4抗体(例如，伊匹木单抗)治疗后施用。

[0125] 在另一个实施方案中，癌是肝癌，例如，晚期肝癌，伴以或不伴以病毒性感染，例如，慢性病毒性肝炎。

[0126] 在另一个实施方案中，癌是前列腺癌，例如，晚期前列腺癌。

[0127] 在又一个实施方案中，癌是骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤。

[0128] 在又一个实施方案中，癌是肾癌，例如，肾细胞癌(RCC)(例如，转移性RCC、非透明细胞肾细胞癌(nccRCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC)。

[0129] 在一个实施方案中，癌微环境具有升高水平的PD-L1表达。备选地或组合地，癌微环境可以具有增加的IFNγ和/或CD8表达。

[0130] 在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有以下一种或多种情况的肿瘤：PD-L1水平或表达高，或经鉴定为具有肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)$^{+}$(例如，经鉴定为具有数目增加的TIL)或前述两种情况。在某些实施方案中，受试者患有或经鉴定为患有PD-L1水平或表达高并且呈TIL+的肿瘤。在一些实施方案中，本文所述的方法还包括基于患有下述肿瘤或呈TIL+或前述两种情况而鉴定受试者，其中所述肿瘤具有以下一种或多种情况：PD-L1水平

或表达高。在某些实施方案中，本文所述的方法进一步包括基于患有PD-L1水平或表达高的肿瘤且呈TIL+鉴定受试者。在一些实施方案中，TIL+的肿瘤为CD8和IFNγ阳性。在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ均为阳性的细胞。

[0131] 在一些实施方案中，本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞，鉴定受试者。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ全部为阳性的细胞，鉴定受试者。在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者，并且患有或经鉴定为患有以下一种或多种癌：肺癌，例如，鳞状细胞肺癌或肺腺癌(例如，NSCLC)；头颈癌；鳞状细胞宫颈癌；胃癌；食管癌；甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)；皮肤癌(例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤)；乳腺癌(例如，NTBC)；和/或鼻咽癌(NPC)。在某些实施方案中，本文所述的方法还描述了基于以下情况鉴定受试者：具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者和患有或经鉴定为患有以下一种或多种癌：肺癌，例如，鳞状细胞肺癌或肺腺癌(例如，NSCLC)；头颈癌；鳞状细胞宫颈癌；胃癌；甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)；皮肤癌(例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤)；神经内分泌肿瘤；乳腺癌(例如，NTBC)；和/或鼻咽癌(NPC)。

[0132] 本文公开的方法和组合物用于治疗与前述癌症相关的转移性病灶。

[0133] 在又一个方面，本发明提供一种治疗受试者中感染性疾病的方法，包括向受试者施用本文所述的组合，例如包含治疗有效量的抗PD-1抗体分子的组合。在一个实施方案中，感染性疾病选自肝炎(例如，丙型肝炎感染)或败血症。

[0134] 仍然进一步，本发明提供一种增强受试者中针对抗原的免疫应答的方法，所述方法包括向受试者施用：(i)抗原；和(ii)本文所述的组合，例如本文所述的包含治疗有效量的抗PD-1抗体分子的组合，从而增强受试者中针对抗原的免疫应答。抗原可以例如是肿瘤抗原、病毒抗原、细菌性抗原或来自病原体的抗原。

[0135] 本文所述的组合可以全身性(例如，经口、肠胃外、皮下、静脉内、直肠的、肌内、腹膜内、鼻内、透皮或通过吸入或腔内滴注)、局部、或通过施加至粘膜如鼻、咽喉和支气管施用至受试者。

[0136] 可以由技术人员确定本文公开的治疗剂的剂量和治疗方案。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子通过注射(例如，皮下或静脉内)以约1至30mg/kg，例如，约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg，或约3mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[0137] 在一些实施方案中，通过注射(例如皮下或静脉内)以约100mg至600mg，例如约200mg至500mg，例如约250mg至450mg，约300mg至400mg，约250mg至350mg，约350mg至450mg或约100mg，约200mg，约300mg或约400mg的剂量(例如平台剂量)施用抗PD-1抗体分子。给药方案(例如平台给药方案)可以从例如每周一次到每2,3,4,5或6周一次变化。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约300mg至400mg的剂量每三周一次或每四周一次施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约300mg的剂量每三周一次施用。在一个实施方案中，抗PD-1

抗体分子以约400mg的剂量每四周一次施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约300mg的剂量每四周一次施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约400mg的剂量每三周一次施用。

[0138] 在一个实施方案中，将抗PD-1抗体分子以小于或约5mg/kg；小于或约4mg/kg；小于或约3mg/kg；小于或约2mg/kg；小于或约1mg/kg的剂量每隔一周单独或组合(例如，与抗LAG-3抗体分子组合)施用。在一个实施方案中，将抗PD-1抗体分子以1至5mg/kg的剂量每隔一周、1至4mg/kg的剂量每隔一周、1至3mg/kg的剂量每隔一周或1至2mg/kg的剂量每隔一周施用。在一个实施方案中，将抗LAG-3抗体分子以1至5mg/kg的剂量每隔一周、1至4mg/kg的剂量每隔一周、1至3mg/kg的剂量每隔一周或1至2mg/kg的剂量每隔一周单独或组合(例如，与抗PD-1抗体分子组合)施用。

[0139] 本文所述的抗体分子优选用于本文所述的方法中，不过作为替代或与本发明的抗PD-1抗体分子组合时，可以使用其他抗PD-1抗体。

[0140] 进一步的联合疗法

[0141] 本文所述的方法和组合可以包括其他药物或治疗模式或与其他药物或治疗模式组合使用。在一个实施方案中，本文所述的方法包括向受试者以有效治疗或预防疾病的量施用与药物或治疗性操作或模式组合的如本文所述的包含抗PD-1抗体分子的组合。抗PD-1抗体分子和药物或治疗性操作或模式可以同时或按任何顺序依次施用。可以使用任何组合和顺序的抗PD-1抗体分子和其他治疗剂、操作或模式(例如，如本文所述)。抗体分子和/或其他治疗剂、操作或模式可以在活动性疾病时间期间或在缓解或活动度更小的疾病时间期间施用。所述抗体分子可以在其他治疗前、与治疗同时、治疗后或在疾病缓解期间施用。

[0142] 在某些实施方案中，本文所述的方法和组合物与以下一者或多者组合施用：其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如，靶向抗癌疗法、基因治疗、病毒治疗、RNA治疗、骨髓移植、纳米疗法或溶瘤药物)、细胞毒性剂、基于免疫的治疗剂(例如，细胞因子或基于细胞的免疫治疗药)、外科手术(例如，肿块切除术或乳房切除术)或照射术或前述任一者的组合。额外的疗法可以为辅助疗法或新辅助疗法形式。在一些实施方案中，额外的疗法是酶抑制剂(例如，小分子的酶抑制剂)或转移抑制剂。可以与之组合施用的示例性细胞毒性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的药物、促凋亡药物、蛋白酶体抑制剂和照射(例如，局部或全身照射(例如，γ照射)。在其他实施方案中，额外的疗法是手术或辐射或其组合。在其他实施方案中，额外的疗法是靶向以下一者或多者的疗法：PI3K/AKT/mTOR途径、HSP90抑制剂或微管蛋白抑制剂。

[0143] 备选地或与前述组合联合，本文所述的方法和组合物可以包括与一者或多者组合施用：免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子(例如，免疫检查点分子)的抑制剂)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法。

[0144] 本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0145] 在某些实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括共刺激分子或抑制性分子(例如，共抑制性配体或受体)的调节物或与共刺激分子或抑制性分子(例如，共抑制性配体或受体)的调节物组合施用。

[0146] 在一个实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括调节物(例如，共刺激分子的激动剂)或与调节物(例如，共刺激分子的激动剂)组合施用。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)：OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0147] 在一个实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括选自以下的抑制性(或免疫检查点)分子的抑制剂或与选自以下的抑制性(或免疫检查点)分子的抑制剂组合施用：PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFβ。在一个实施方案中，抑制剂是与PD-L1、PD-L2或CTLA-4结合的可溶性配体(例如，CTLA-4-Ig)或者抗体或抗体片段。例如，抗PD-1抗体分子可以与抗CTLA-4抗体(例如，伊匹木单抗)组合施用，例如，以治疗癌症(例如，选自：黑素瘤，例如，转移性黑素瘤；肺癌，例如，非小细胞肺癌；或前列腺癌的癌症)。在一个实施方案中，在联用或不联用BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下，将抗PD-1抗体分子在抗CTLA4抗体(例如，伊匹木单抗)治疗后施用。

[0148] 在另一个实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括抗LAG-3抗体或其抗原结合片段或与抗LAG-3抗体或其抗原结合片段组合施用。

[0149] 在另一个实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括抗TIM-3抗体或其抗原结合片段或与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。

[0150] 在另外的其他实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体(或其抗原结合片段)或与抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体(或其抗原结合片段)组合施用。

[0151] 在另一个实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1和/或CEACAM-5)(例如，抗CEACAM抗体分子)或与CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1和/或CEACAM-5)(例如，抗CEACAM抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与CEACAM-1抑制剂(例如，抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与CEACAM-5抑制剂(例如，抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。

[0152] 本文所述的抗体组合可以分别施用，例如，作为分立的抗体或其抗原结合片段分别施用，或连接时(例如作为双特异性或三特异性抗体分子)施用。在一个实施方案中，施用双特异性抗体，所述双特异性抗体包含抗PD-1抗体分子和抗TIM-3、抗CEACAM(例如，抗CEACAM-1、抗CEACAM-3和/或抗CEACAM-5)、或抗LAG-3抗体，或其抗原结合片段。在某些实施方案中，本文所述的抗体组合用来治疗癌，例如，如本文所述的癌(例如，实体瘤或血液学恶性病)。

[0153] 在其他实施方案中，本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括细胞因子或与细胞因子组合施用。细胞因子可以作为与抗PD-1抗体分子的融合物施用，或作为分别的组合物施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体与一种、两种、三个或更多种细胞因子(例如，作为融合分子或作为分别的组合物)组合施用。在一个实施方案中，细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在一个实施方案中，双特异性抗体分子具有针对第一靶(例如，针对PD-1)的第一结合特异性、针对第二靶

(例如,LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性,并且是任选地与白介素(例如,IL-12)结构域(例如,全长IL-12或其部分)连接。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体分子和细胞因子组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤)。

[0154] 在某些实施方案中,将本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括针对HLA C特异的抗体,例如,针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体特异的抗体(本文也称作"抗KIR抗体")或与针对HLA C特异的抗体,例如,针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体特异的抗体(本文也称作"抗KIR抗体")组合施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子和抗KIR抗体的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤,例如,晚期实体瘤)。

[0155] 在一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括细胞免疫疗法(例如,**Provenge®**(例如,Sipuleucel-T))或与细胞免疫疗法(例如,**Provenge®**(例如,Sipuleucel-T))组合施用并且任选地与环磷酰胺组合施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子、**Provenge®**和/或环磷酰胺的组合用来治疗癌,例如,如本文所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺癌)。

[0156] 在另一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括疫苗,例如,癌疫苗(例如,树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)或与疫苗,例如,癌疫苗(例如,树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在一个实施方案中,疫苗是基于肽、基于DNA、基于RNA或基于抗原的,或它们的组合。在实施方案中,疫苗包含一种或多种肽、核酸(例如,DNA或RNA)、抗原或它们的组合。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,肾癌,例如,转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0157] 在另一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括佐剂或与佐剂组合施用。

[0158] 在又一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括化疗和/或免疫治疗或与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如,可以将抗PD-1抗体分子单独或与以下一者或多者组合使用以治疗骨髓瘤:化疗或其他抗癌药(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如,电融合)、或用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与抗TIM-3抗体组合使用以治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0159] 在一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括化疗或与化疗组合使用以治疗肺癌,例如,非小细胞肺癌。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与标准肺癌(例如,NSCLC)化疗(例如,铂双联疗法)一起使用以治疗肺癌。在另外的其他实施方案中,抗PD-1抗体分子与吲哚胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂(例如,(4E)-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-亚硝基亚甲基]-1,2,5-噁二唑-3-胺(也称作INCB24360)、indoximod(1-甲基-D-色氨酸)、α-环己基-5H-咪唑并[5,1α-]异吲哚-5-乙醇(也称作NLG919),等))组合用于晚期或转移性癌症受试者(例如,转移性和复发性NSCL癌症患者)中。

[0160] 在另外的其他实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括以下一者或多者或与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素-α)、靶向剂(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒

尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼;RNAi抑制剂;或VEGF信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司。这类组合的任一者可以用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))或转移性RCC或肝癌(例如肝细胞癌)。

[0161] 在一些实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括MEK抑制剂(例如,如本文所述的MEK抑制剂)或与MEK抑制剂(例如,如本文所述的MEK抑制剂)组合使用。在一些实施方案中,PD-1抗体分子和MEK抑制剂的组合用来治疗癌症(例如,如本文所述的癌症)。在一些实施方案中,该组合治疗的癌选自黑素瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。在某些实施方案中,癌包含BRAF突变(例如,BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性KRAS突变。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0162] 在另一个实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括奥沙利铂、甲酰四氢叶酸或5-FU(例如,FOLFOX联合治疗)的一者、两者或全体或与奥沙利铂、甲酰四氢叶酸或5-FU(例如,FOLFOX联合治疗)的一者、两者或全体组合使用。备选地或组合时,该组合还包含VEGF抑制剂(例如,如本文中公开的VEGF抑制剂)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体、FOLFOX联合治疗和VEGF抑制剂的组合用来治疗癌症(例如,如本文所述的癌症)。在一些实施方案中,该组合治疗的癌选自黑素瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0163] 在其他实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿昔替尼)或与酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿昔替尼)一起施用以治疗肾细胞癌和其他实体瘤。

[0164] 在其他实施方案中,本文公开的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括4-1BB受体靶向剂(例如,刺激经4-1BB(CD-137)的信号传导的抗体,例如,PF-2566)或与4-1BB受体靶向剂(例如,刺激经4-1BB(CD-137)的信号传导的抗体,例如,PF-2566)一起施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿昔替尼)和4-1BB受体靶向剂组合施用。

[0165] 抗PD-1抗体分子可以与物质,例如,细胞毒性剂或部分(例如,治疗药物;发射辐射的化合物;植物源、真菌源或细菌源的分子;或生物蛋白质(例如,蛋白质毒素)或颗粒(例如,重组病毒粒子,例如,病毒衣壳蛋白)结合。例如,抗体可以偶联至放射性同位素如α-、β-或γ-发射体或β-和γ-发射体。

[0166] 可以使用任何组合和顺序的抗PD-1抗体分子和其他治疗剂、操作或模式(例如,如本文所述)。抗体分子和/或其他治疗剂、操作或模式可以在活动性疾病时间期间或在缓解或活动度更小的疾病时间期间施用。抗体分子可以在其他治疗前、与治疗同时、治疗后或在疾病缓解期间施用。

[0167] 额外的联合疗法

[0168] 在某些实施方案中,本文公开的任一组合备选地或组合地还包括表7中所述的一种或多种药剂。

[0169] 在一些实施方案中,额外的治疗剂选自以下一种或多种:1)蛋白激酶C(PKC)抑制剂;2)热休克蛋白90(HSP90)抑制剂;3)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和/或雷帕霉素靶(mTOR)

的抑制剂;4)细胞色素P450的抑制剂(例如,CYP17抑制剂或17α-羟化酶/C17-20裂合酶抑制剂);5)铁螯合剂;6)芳香酶抑制剂;7)p53的抑制剂,例如,p53/Mdm2相互作用的抑制剂;8)凋亡诱导物;9)血管生成抑制剂;10)醛固酮合酶抑制剂;11)平滑化(SMO)受体抑制剂;12)催乳素受体(PRLR)抑制剂;13)Wnt信号传导抑制剂;14)CDK4/6抑制剂;15)成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)/成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)抑制剂;16)巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂;17)以下一者或多者的抑制剂:c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC;18)以下一者或多者的抑制剂:VEGFR-2(例如,FLK-1/KDR)、PDGFRβ、c-KIT或Raf激酶C;19)生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂;20)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂;21)胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)抑制剂;22)P-糖蛋白1抑制剂;23)血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂;24)BCR-ABL激酶抑制剂;25)FGFR抑制剂;26)CYP11B2的抑制剂;27)HDM2抑制剂,例如,HDM2-p53相互作用的抑制剂;28)酪氨酸激酶的抑制剂;29)c-MET的抑制剂;30)JAK的抑制剂;31)DAC的抑制剂;32)11β-羟化酶的抑制剂;33)IAP的抑制剂;34)PIM激酶的抑制剂;35)Porcupine的抑制剂;36)BRAF(例如,BRAF V600E或野生型BRAF)的抑制剂;37)HER3的抑制剂;38)MEK的抑制剂;或39)脂质激酶的抑制剂,例如,如本文和表7中所述。

[0170] 在一个实施方案中,额外的治疗剂选自以下一者或多者:化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33和化合物A13。

[0171] 在其他实施方案中,额外的治疗剂选自以下一者或多者:化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29和化合物A40。

[0172] 在其他实施方案中,额外的治疗剂选自以下一者或多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0173] 在一个实施方案中,癌选自肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC、或NSCLC腺癌)、或表7中所列的出版物中公开的癌。

[0174] 生物标志物

[0175] 另一方面,本文提供了评估或监测受试者(例如,患有癌症,例如本文所述的癌症的受试者)中本文所述的疗法(例如,联合疗法)的有效性的方法。该方法包括获取疗法的有效性的值,其中所述值指示疗法的有效性。

[0176] 在实施方案中,疗法的有效性的值包括以下的一种,两种,三种,四种,五种,六种,七种,八种,九种或更多种(例如全部)参数的度量:

[0177] (i)肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)表型的参数;

[0178] (ii)骨髓细胞群的参数;

[0179] (iii)表面表达标志物的参数;

[0180] (iv)免疫应答生物标志物的参数;

[0181] (v)系统性细胞因子调节的参数;

[0182] (vi)循环游离DNA(cfDNA)的参数;

[0183] (vii)系统性免疫调节的参数;

[0184] (viii)微生物组(microbiome)的参数;

[0185] (ix)循环免疫细胞中活化标志物的参数;或

[0186] (x)循环细胞因子的参数。

[0187] 在一些实施方案中,TIL表型的参数包括受试者中,例如在来自受试者的样品(例

如肿瘤样品)中TIL计数的苏木精和曙红(H&E)染色,CD8,FOXP3,CD4或CD3的一种,两种,三种,四种或更多种(例如全部)的水平或活性。

[0188] 在一些实施方案中,骨髓细胞群的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中CD68或CD163中的一者或两者的水平或活性。

[0189] 在一些实施方案中,表面表达标志物的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中PD-L1,LAG-3或TIM-3的一种,两种或更多种(例如全部)的水平或活性。

[0190] 在一些实施方案中,免疫应答的生物标志物的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中的一种或多种基于核酸的标志物的水平或序列。

[0191] 在一些实施方案中,系统性细胞因子调节的参数包括在受试者中,例如在来自受试者的样品(例如,血液样品,例如血浆样品)中IL-18,IFN-γ,ITAC(CXCL11),IL-6,IL-10,IL-4,IL-17,IL-15,或TGF-β的一种,两种,三种,四种,五种,六种,七种,八种或更多种(例如全部)的水平或活性。

[0192] 在一些实施方案中,cfDNA的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如血液样品,例如血浆样品)的一种或多种循环肿瘤DNA(cfDNA)分子的序列或水平。

[0193] 在一些实施方案中,系统性免疫调节的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如血液样品,例如PBMC样品)中活化的免疫细胞(例如CD3表达细胞,CD8表达细胞或两者)的表型表征。

[0194] 在一些实施方案中,微生物组的参数包括受试者中,例如在来自受试者的样品(例如粪便样品)中微生物组中一种或多种基因的序列或表达水平。

[0195] 在一些实施方案中,循环免疫细胞中活化标志物的参数包括样品(例如血液样品,例如血浆样品)中循环CD8+,HLA-DR+Ki67+,T细胞,IFN-γ,IL-18或CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)表达细胞的1,2,3,4,5或更多种(例如全部)的水平或活性。

[0196] 在一些实施方案中,循环细胞因子的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如血液样品,例如血浆样品)中IL-6的水平或活性。

[0197] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,所述疗法包括以下的组合(a)免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子);和

[0198] (b)一种或多种(例如,2,3,4或更多种)以下的:

[0199] (i)IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或美国专利号8,552,003中公开的化合物;

[0200] (ii)mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物;

[0201] (iii)DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物;

[0202] (iv)IL-1β抑制剂卡那单抗(canakinumab)或PCT公开号WO 2002/16436中公开的化合物;

[0203] (v)IL-17抑制剂CJM112或PCT公开号WO 2014/122613中公开的化合物;

[0204] (vi)MEK抑制剂或曲美替尼;或

[0205] (vii)EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物。

[0206] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,(i)-(x)中的一个或多个的度量是从自受试者采集的样品获得的。在一些实施方案中,样品选自肿瘤样品,血液样品(例如血浆样品或PBMC样品)或粪便样品。

[0207] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,在接受疗法,例如联合疗法之前、期间或之后评估受试者。

[0208] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,(i)-(x)中的一个或多个的度量评估基因表达、流式细胞术或蛋白质表达中的一种或多种的概况。

[0209] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,在受试者或样品中循环CD8+,HLA-DR+Ki67+,T细胞,IFN-γ,IL-18或CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)表达细胞的1,2,3,4,5或更多种(例如全部)的增加的水平或活性的存在和/或IL-6降低的水平或活性的存在是疗法有效性的阳性预测子。

[0210] 备选地,或与本文公开的方法组合,响应于所述值,执行以下的1,2,3,4或更多个(例如,全部):

[0211] (i)向受试者施用疗法(例如联合疗法);

[0212] (ii)施用改变剂量的疗法(例如联合疗法);

[0213] (iii)改变疗法(例如,联合疗法)的时间表或时间过程;

[0214] (iv)对所述受试者施用额外的药剂(例如,本文所述的治疗剂)与所述疗法(例如联合疗法)的组合;或

[0215] (v)向受试者施用替代疗法(例如,本文描述的疗法)。

[0216] 额外的实施方案

[0217] 额外的实施方案提供一种治疗癌症的方法,所述方法包括:确定受试者或样品(例如,包含癌细胞和任选地免疫细胞如TIL的受试者样品)中PD-L1、CD8或IFN-γ的一者、两者或全体的存在,因而提供PD-L1、CD8和IFN-γ的一者、两者或全体的值。该方法还可以包括将PD-L1、CD8和/或IFN-γ值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1值、CD8值和/或IFN-γ值大于参比值,例如,对照值,则向受试者施用治疗有效量的任选与一种或多种其他药物组合的本文所述的组合(例如本文所述的包含抗PD-1抗体分子的组合),因而治疗癌症。癌症可以例如是本文所述的癌症,如(鳞状)肺癌、肺癌(腺癌)、头颈癌、(鳞状)宫颈癌、胃癌、甲状腺癌(例如,间变性甲状腺癌)、皮肤癌(例如,梅克尔细胞癌或黑素瘤)、鼻咽癌、神经内分泌肿瘤(例如,非典型性肺类癌肿瘤)、或乳腺癌,例如,TN乳腺癌,例如,IM-TN乳腺癌。在一些实施方案中,癌是ER^+乳腺癌或胰腺癌。

[0218] 还提供一种治疗癌症的方法,所述方法包括:对受试者或样品(例如,包含癌细胞的受试者样品)检验PD-L1的存在,因而确定PD-L1值,将PD-L1值与对照值比较,并且如果PD-L1值大于对照值,则向受试者施用治疗有效量的任选与一种或多种其他药物组合的本文所述的组合(例如本文所述的包含抗PD-1抗体分子的组合),因而治疗癌症。癌可以例如是如本文所述的癌症,如癌是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[0219] 在另一个方面，本发明表征了包含本文所述抗体分子和使用说明书的诊断或治疗试剂盒。

[0220] 本文所提及的全部出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用的方式完整地并入。

[0221] 本发明的其他特征、目的和优点将从本说明书及附图并且从权利要求书中显而易见。

[0222] 附图简述

[0223] 图1描述鼠抗PD-1mAb BAP049的轻链可变区和重链可变区的氨基酸序列。上排序列和下排序列来自两个独立的分析。基于Kabat编号的轻链CDR序列和重链CDR序列加下划线。基于Chothia编号的轻链CDR序列和重链CDR序列以粗斜体显示。将轻链序列位置102位处的未配对Cys残基加框标注。按出现顺序将序列分别公开为SEQ ID NO:8、228、16和229。

[0224] 图2A描述了与种系序列比对的鼠抗PD-1mAb BAP049的轻链可变区和重链可变区的氨基酸序列。上排序列和下排序列分别是种系序列(GL)和BAP049(Mu mAb)序列。基于Kabat编号的轻链CDR序列和重链CDR序列加下划线。基于Chothia编号的轻链CDR序列和重链CDR序列以粗斜体显示。“-”意指相同的氨基酸残基。按出现顺序分别公开序列为SEQ ID NO:230、8、231和16。

[0225] 图2B描述了描述了鼠κJ2基因的序列和在鼠抗PD-1mAb BAP049中的相应突变。“-”意指相同的核苷酸残基。按出现顺序分别公开序列为SEQ ID NO:233、232、234和235。

[0226] 图3A-3B描述了荧光标记的鼠抗PD-1mAb BAP049(Mu mAb)和三种嵌合形式的BAP049(Chi mAb)之间的竞争结合。实验进行两次，结果分别示于图3A和3B。三种嵌合的BAP049抗体(Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)和Chi mAb(Ser))分别在轻链可变区的位置102处具有Cys、Tyr和Ser残基。Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)和Chi mAb(Ser)也分别称为BAP049-chi、BAP049-chi-Y和BAP049-chi-S。

[0227] 图4是显示16种人源化BAP049克隆(BAP049-hum01至BAP049-hum16)的FACS结合分析结果的柱形图。对每种受试mAb，抗体浓度从最左边的柱到最右边的柱为200、100、50、25和12.5ng/ml。

[0228] 图5描述了人源化BAP049克隆的结构分析(a、b、c、d和e代表各种类型的构架区序列)。也显示了样品中mAb的浓度。

[0229] 图6A-6B描述了使用恒定浓度的Alexa 488标记的鼠mAb BAP049、受试抗体的系列稀释物和表达PD-1的300.19细胞在竞争结合测定法中测量的人源化BAP049mAb的结合亲和力和特异性。实验进行了两次，且结果分别显示在图6A和6B中。

[0230] 图7描述了人源化BAP049克隆基于FACS数据、竞争结合作用和结构分析的分级。还显示了样品中的mAb浓度。

[0231] 图8A-8B描述了通过选择的人源化BAP049克隆阻断配体与PD-1结合。图8A显示了PD-L1-Ig和PD-L2-Ig与PD-1结合的阻断。图8B显示了PD-L2-Ig与PD-1结合的阻断。评估了BAP049-hum01、BAP049-hum05、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10和BAP049-hum11。在轻链可变区位置102处具有Tyr的鼠mAb BAP049和嵌合mAb也包括在分析中。

[0232] 图9A-9B描述了16种人源化BAP049克隆和BAP049嵌合体(BAP049-chi)的重链可变结构域序列的比对结果。在图9A中，显示了全部序列(按出现顺序分别是SEQ ID NO:22、38、

38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82和86)。在图9B中，仅显示了不同于小鼠序列的氨基酸序列(按出现顺序分别是SEQ ID NOs:22、38、38、38、38、38、38、38、38、38、50、50、50、50、82、82和86)。

[0233] 图10A-10B描述了16种人源化BAP049克隆和BAP049嵌合体(BAP049-chi)的轻链可变结构域序列的比对结果。在图10A中，显示了全部序列(按出现顺序分别是SEQ ID NO:24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54和54)。在图10B中，仅显示了不同于小鼠序列的氨基酸序列(按出现顺序分别是SEQ ID NO:24、66、66、66、66、70、70、70、58、62、78、74、46、46、42、54和54)。

[0234] 图11是概述抗原加工和呈递、效应细胞应答和本文公开的联合疗法靶向的免疫抑制途径的示意图。

[0235] 图12描绘了在接受相同剂量的示例性抗PD-1抗体分子时，患者在不同重量下的预测的C_{trough}(C_{min})浓度。显示了抗PD-1抗体分子的两种方案的体重对平台/固定剂量给药后预测的平均稳态C_{trough}的比较。

[0236] 图13描绘了观测的对比模型预测的(基于群体或个体)Cmin浓度。

[0237] 图14A-14B描绘了用于分析药代动力学的模型的累积，时间过程和受试者变异性。阴影区域表示90％的预测间隔；实线是每个时间点预测的中位数；黑点代表观察到的药代动力学数据。

[0238] 图15描绘了用抗PD-1抗体，化合物A21或抗PD-1抗体和化合物A21的组合治疗后植入MC38细胞的小鼠的存活百分比。

[0239] 图16A描绘了用载体、抗-小鼠PD-1抗体(四个剂量的10mg/kg IV QW)，帕比司他(Panobinostat)(化合物A19,10mg/kg QOD,五个剂量)，或帕比司他(Panobinostat)和抗小鼠PD-1抗体的组合治疗的每组10只动物的体重。

[0240] 图16B描绘了单独的肿瘤对用载体对照、抗小鼠PD-1抗体、帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或帕比司他(Panobinostat)和抗小鼠PD-1抗体的组合的治疗的应答。

[0241] 图17描绘了在用化合物A40、依鲁替尼(ibrutinib)、抗PD-L1抗体、化合物A40和抗PD-L1抗体的组合、或依鲁替尼和抗PD-L1抗体的组合治疗后，携带A20淋巴瘤同种异体移植物的小鼠的存活百分比(抗-PD-L1表示为aPD-L1)。

[0242] 图18描绘了在用化合物A40、依鲁替尼(ibrutinib)、抗PD-L1抗体、化合物A40和抗PD-L1抗体的组合，或者依鲁替尼和抗PD-L1抗体的组合治疗后，携带A20淋巴瘤同种异体移植物的小鼠的平均肿瘤体积(抗PD-L1表示为aPD-L1)。

[0243] 图19描述了在晚期实体瘤患者中，首次人类I/II期研究中示例性抗PD-1抗体分子的研究设计。*至少有21名患者需要定义MTD。在筛选时、然后在周期3第1天至周期11第1天每2个周期(1个周期＝28天)±1周、和此后每3个周期进行肿瘤评估直至根据irRC发生疾病进展或患者停药。irRC:实体瘤中的免疫相关反应评估标准;MTD:最大耐受剂量;NSCLC:非小细胞肺癌;RP2D:推荐的II期剂量;TNBC:三阴性乳腺癌。

[0244] 图20描述了I/II期研究中用抗PD-1抗体分子治疗的每个可X射线评估的患者随时间变化的靶病变变化的百分数。用以下给药方案治疗患者:1mg/kg q2w、3mg/kg q2w、10mg/kg q2w、3mg/kg q4w或5mg/kg q4w(图中的示例性线用给药日程安排表示)。

[0245] 图21A-21C描述了I/II期研究中患有对抗PD-1抗体分子具有临床反应的转移性非典型性肺类癌肿瘤的患者中的肿瘤评估和CD8+ T淋巴细胞的免疫组织化学检测。

[0246] 图21A描述了显示患者反应的CT扫描图像。左图显示抗体治疗前的肝转移。中间图显示了在第一次再分期(the first restaging)中肝脏的伪进展(伴随着未显示在文中的肺病变的显著缩小)。右图显示了第二次再分期中所有病变的反应。

[0247] 图21B描述了患者中转移性非典型性肺类癌肿瘤负荷的减少(从基线的%变化)和个体病变(病变大小(nm))的减少。

[0248] 图21C描述了免疫组织化学染色的图像,其显示了在周期2第1天期间从患者获得的肿瘤样品中高水平的CD8+T淋巴细胞。BL:基线;C2D1:周期2第1天。

[0249] 图22A描述了用抗PD-1抗体,化合物A15(每周一次或每天一次),或抗PD-1抗体和化合物A15的组合(每周一次或每天一次)治疗后植入MC38细胞的小鼠的存活百分比。

[0250] 图22B描述了用抗PD-1抗体,化合物A15(每日)或抗PD-1抗体和化合物A15(每日)的组合治疗后植入MC38细胞的小鼠的平均肿瘤体积。

[0251] 图22C描绘了用抗PD-1抗体,化合物A15(每周一次)或抗PD-1抗体和化合物A15的组合(每周一次)治疗后植入MC38细胞的小鼠的平均肿瘤体积。

[0252] 图23描述了用抗PD-L1抗体分子与抗PD-1抗体组合治疗的动物中观察到的到达终点的时间的增强。

[0253] 附表简述

[0254] 表1是鼠的、嵌合的和人源化抗PD-1抗体分子的氨基酸序列和核苷酸序列的概述。抗体分子包括鼠mAb BAP049、嵌合的mAbs BAP049-chi和BAP049-chi-Y、以及人源化mAbs BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆A至BAP049-克隆E。本表中显示重链CDR和轻链CDR的氨基酸序列和核苷酸序列、重链可变区和轻链可变区的氨基酸序列和核苷酸序列以及重链和轻链的氨基酸序列和核苷酸序列。

[0255] 表2描述了人源化mAbs BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆A至BAP049-克隆E的重链构架区和轻链构架区的氨基酸序列和核苷酸序列。

[0256] 表3描述人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列。

[0257] 表4显示了人源化mAbs BAP049-克隆A至BAP049-克隆E的重链前导序列和轻链前导序列的氨基酸序列。

[0258] 表5描绘了基于平台给药方案的示例性PK参数。

[0259] 表6提供了来自抗原呈递组合(类别A),效应细胞组合(类别B)和抗肿瘤免疫抑制组合(类别C)的治疗剂的示例性列表。

[0260] 表7是可以与本文所述的抗PD-1抗体分子和其他免疫调节剂(例如,以下一者或多者:共刺激分子的激活剂和/或免疫检查点分子的抑制剂)组合施用的选定治疗剂的总结。表7从左至右提供以下项:第二治疗剂的化合物名称、化合物结构和公布该化合物的专利公开。

[0261] 表8是例如用于评估本文所述的疗法(例如联合疗法)的有效性的示例性生物标志物和样品收集的总结。

[0262] 表9是I/II期研究目标和终点的总结。

[0263] 表10是I/II期研究中患者人口统计和特征的总结。

[0264] 表11显示了I/II期研究中的患者安置情况。

[0265] 表12显示了I/II期研究中无论研究药物关系如何(出现的任何级别百分数,以≥20%患者—安全性设置)的不良事件。

[0266] 表13显示了最佳的总体反应(使用RECIST v1.1标准基于研究者对疾病状态的评估)。

[0267] 发明详述

[0268] 本文至少部分公开了以高亲和力和特异性结合程序性死亡1(PD-1)的抗体分子(例如人源化抗体分子)。还提供了编码抗体分子的核酸分子,表达载体,宿主细胞和制备抗体分子的方法。还提供了包含抗体分子的药物组合物和剂量制剂。本文公开的抗PD-1抗体分子可以(单独或与其他药剂或治疗形式组合)用于治疗,预防和/或诊断病症,例如癌性病症(例如实体瘤和软组织肿瘤),以及感染性疾病(如慢性感染性病症或败血症)。因此,本文公开了使用抗PD-1抗体分子检测PD-1的组合物和方法,以及治疗包括癌症和/或感染性疾病的多种疾病的方法。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子以平台或固定剂量施用或使用。

[0269] 本文还公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的方法和组合物,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)(例如,通过增强一种或多种树状细胞活性或成熟、抗原摄取、或抗原加工)增强抗原呈递(例如,肿瘤抗原呈递)的药物;(ii)增强效应细胞反应的药物(例如,淋巴结中,例如,免疫效应细胞应答,例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员);或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物(例如,增加T细胞浸润和肿瘤细胞杀伤作用)。在一些实施方案中,该组合包含PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。不希望受理论约束,认为在免疫应答的不同阶段借助多种靶优化免疫应答时,增强抗肿瘤免疫的治疗方案更有效地发挥作用。图21的示意性表格中描述了这些阶段的每一者。例如,与增强细胞免疫和体液免疫的方案组合的导致树状细胞活化的方案可以导致更有效的和/或延长的治疗反应。

[0270] 下文和本申请通篇范围内定义额外的术语。

[0271] 如本文所用,冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用来指该冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)的语法对象。

[0272] 除非内容明确提示,否则术语“或”在本文中用来意指术语“和/或”并且与之互换使用。

[0273] “约”和“大约”应当通常意指鉴于测量的性质或精度,所测量的量的可接受误差程度。示例性误差程度在所给出的值或值范围的20百分数(%)范围内,一般在其10%范围内和更一般在其5%范围内。

[0274] “组合”或“与……组合”不意在暗示疗法或治疗剂必须在相同的时间施用和/或配制在一起以递送,不过这些递送方法处于本文所述的范围内。组合中的治疗剂可以与一个或多个其他额外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后施用。治疗剂或治疗性方案可以按任意顺序施用。通常而言,每种药剂将按确定用于该药剂的剂量和/或按确定用于该药剂的时间方案施用。将进一步领会,这种组合中所用的额外治疗剂可以在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分别施用。通常而言,预计以组合方式使用的额外治疗剂应当按照不超过单独利用它们的水平利用。在一些实施方案中,以组合方式使用的水平将低于单独所用的那些水平。

[0275] 在实施方案中，额外的治疗剂按治疗剂量或低于治疗剂量施用。在某些实施方案中，当第二治疗剂与第一治疗剂(例如，抗PD-1抗体分子)组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比单独施用第二治疗剂时低。在某些实施方案中，当第一治疗剂与第二治疗剂组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所需的第一治疗剂浓度比单独施用第一治疗剂时低。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比第二治疗剂作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20％、20-30％、30-40％、40-50％、50-60％、60-70％、70-80％或80-90％。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所需的第一治疗剂浓度比第一治疗剂作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20％、20-30％、30-40％、40-50％、50-60％、60-70％、70-80％或80-90％。

[0276] 术语“抑制作用”、“抑制剂”或“拮抗剂”包括所给出分子(例如，免疫检查点抑制蛋白)的某些参数(例如，活性)降低。例如，这个术语包括抑制至少5％、10％、20％、30％、40％或更多的活性(例如，PD-1活性或PD-L1活性)。因此，抑制作用不必是100％。

[0277] 术语“激活作用”、“激活剂”或“激动剂”包括所给出分子(例如，共刺激分子)的某些参数(例如，活性)增加。例如，这个术语包括增加至少5％、10％、25％、50％、75％或更多的活性(例如，共刺激活性)。

[0278] 术语“抗癌作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于例如，肿瘤体积减少、癌细胞数目减少、转移灶数目减少、预期寿命增加、癌细胞增殖减少、癌细胞存活减少或与癌状况相关的多种生理症状改善。“抗癌作用”也可以通过肽、多核苷酸、细胞和抗体预防癌在首发位置出现的能力展示。

[0279] 术语“抗肿瘤作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于例如，肿瘤体积减少、肿瘤细胞数目减少、肿瘤细胞增殖减少或肿瘤细胞存活减少。

[0280] 术语“癌症”指以异常细胞快速且失控生长为特征的疾病。癌细胞可以局部地或通过血流和淋巴系统扩散到身体其他部分。本文中描述了各种癌症的例子并且它们包括但不限于乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、脑癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。术语“肿瘤”和“癌症”在本文中互换地使用，例如，两种术语涵盖实体瘤和液体肿瘤，例如，弥散型或循环型肿瘤。如本文所用，术语“癌症”或“肿瘤”包括恶变前以及恶性癌症和肿瘤。

[0281] 术语“抗原呈递细胞”或“APC”指在其表面上呈递与主要组织相容性复合体(MHC)复合的外来抗原的免疫系统细胞如佐细胞(例如，B细胞、树状细胞等)。T细胞可以使用其T细胞受体(TCR)识别这些复合物。APC加工抗原并将它们呈递至T细胞。

[0282] 术语“共刺激分子”指T细胞上与共刺激配体特异性结合，因而由T细胞介导共刺激反应(如但不限于增殖)的相关结合配偶体。共刺激分子是高效免疫应答要求的除抗原受体或其配体之外的细胞表面分子。共刺激分子包括但不限于：MHC I类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白质、细胞因子受体、整联蛋白、信号传导淋巴细胞的活化分子(SLAM蛋白)、NK细胞活化受体、BTLA、Toll配体受体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB(CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、

CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a和与CD83特异性结合的配体。

[0283] 如该术语在本文中所用那样，术语“免疫效应细胞”或“效应细胞”指涉及免疫应答，例如涉及促进免疫效应子反应的细胞。免疫效应细胞的例子包括T细胞，例如，α/βT细胞和γ/δT细胞、B细胞、天然杀伤(NK细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、肥大细胞和髓样细胞衍生的吞噬细胞。

[0284] 如该术语在本文中所用那样，“免疫效应子”或“效应子”“功能”或“应答”指例如免疫效应细胞的增强或促进免疫攻击靶细胞的功能或应答。例如，免疫效应子功能或应答指促进杀伤靶细胞或抑制靶细胞生长或增殖的T细胞或NK细胞特性。在T细胞的情况下，初级刺激和共刺激是免疫效应子功能或应答的例子。

[0285] 术语“效应子功能”指细胞的特化功能。T细胞的效应子功能例如可以是溶细胞活性或辅助活性，包括分泌细胞因子。

[0286] 如本文所用，术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指减少或减轻疾病(例如，增殖性疾病)的进展、严重程度和/或持续时间或改善疾病的一种或多种症状(优选地，一种或多种可察觉症状)，其因施用一种或多种疗法所致。在具体实施方案中，术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指改善增殖性疾病的至少一个可度量的身体参数，如肿瘤生长，所述身体参数不必然地由患者可辨识。在其他实施方案中，术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指在身体上(例如通过稳定可察觉症状)、生理上(例如通过稳定身体参数)或这两方抑制增殖性疾病的进展。在其他实施方案中，术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指减少或稳定肿瘤尺寸或癌细胞计数。

[0287] 本发明的方法和组合物涵盖这样的多肽和核酸，它们具有指定的序列或与其基本上同一或相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列。在氨基酸序列的情况下，术语“基本上同一”在本文中用来指第一氨基酸序列，所述第一氨基酸序列含有足够或最少数目的i)与第二氨基酸序列中对齐的氨基酸残基相同或作为其保守性取代的氨基酸残基，从而第一和第二氨基酸序列可以具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如，含有与参考序列(例如，本文中提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的共同结构域的氨基酸序列。

[0288] 在核苷酸序列的情况下，术语“基本上同一”在本文中用来指第一核苷酸序列，所述第一核苷酸序列含有足够或最少数目的与第二核苷酸序列中对齐的核苷酸相同的核苷酸，从而第一和第二核苷酸序列编码具有共同功能活性的多肽，或编码共同结构的多肽结构域或共同功能的多肽活性。例如，与参考序列(例如，本文中提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核苷酸序列。

[0289] 术语“功能性变体”指与天然存在序列具有基本上同一的氨基酸序列或由基本上同一的核苷酸序列编码并能够具有天然存在序列的一种或多种活性的多肽。

[0290] 如下进行序列之间同源性或序列同一性(这些术语在本文中互换地使用)的计算。

[0291] 为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分数，将所述序列出于最佳比较目的比对(例如，可以为最佳比对而在第一和第二氨基酸序列或核酸序列之一或二者中

引入空位或可以为比较目的而抛弃非同源序列)。在一个优选实施方案中,为比较目的所比对的参考序列的长度是至少30%、优选地至少40%、更优选地至少50%、60%和甚至更优选地至少70%、80%、90%、100%的参考序列长度。随后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由第二序列中对应位置处的相同氨基酸残基或核苷酸占据时,则所述分子在这个位置处是相同的(如本文所用,氨基酸或核酸"同一性"等同于氨基酸或核酸"同源性")。

[0292] 考虑到为最佳比对这两个序列而需要引入的空位的数目和每个空位的长度,两个序列之间的同一性百分数随所述序列共有的相同位置变化而变化。

[0293] 可以利用数学算法实现两个序列间的序列比较和同一性百分数的计算。在一个优选实施方案中,使用已经集成至GCG软件包的GAP程序中的Needlema和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法(在www.gcg.com可获得),使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6,确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。在又一个优选的实施方案中,使用GCG软件包中的GAP程序(在www.gcg.com可获得),使用NWSgapdna.CMP矩阵和空位权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6,确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。特别优选的参数集合(和除非另外说明否则应当使用的一个参数集合)是采用空位罚分12、空位延伸罚分4和移码空位罚分5的Blossum 62评分矩阵。

[0294] 还可以使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12,空位罚分4),利用已经并入ALIGN程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller算法((1989)CABIOS,4:11-17)确定两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分数。

[0295] 可以使用本文所述的核酸序列和蛋白质序列作为"查询序列"以针对公共数据库执行检索,以例如鉴定其他家族成员序列或相关序列。此类检索可以使用Altschul等人的NBLAST和XBLAST程序(版本2.0)(Altschul等人,(1990)J.Mol.Biol.215:403-10)进行。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序,评分=100、字长度=12执行,以获得与本发明的核酸分子(SEQ ID NO:1)同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序、评分=50、字长度=3执行,以获得与本发明蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了出于比较目的获得带空位的比对结果,可以如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述那样使用空位BLAST。当使用BLAST和空位BLAST程序时,可以使用相应程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0296] 如本文所用,术语"在低严格性、中等严格性、高严格性或极高严格性条件下杂交"描述了杂交和洗涤条件。开展杂交反应的指导可以在通过引用方式并入的Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,N.Y.(1989),6.3.1-6.3.6中找到。参考文献中描述了含水方法和非含水方法并且可以使用任一方法。本文中提及的特异性杂交条件如下:1)低严格性杂交条件是在约45℃于6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中,随后至少在50℃(对于低严格性条件,可以增加洗涤的温度至55℃)于0.2XSSC,0.1%SDS中洗涤两次;2)中等严格性杂交条件是在约45℃于6XSSC中、随后在60℃在0.2XSSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;3)高严格性杂交条件是在约45℃在6XSSC中、随后在65℃于0.2XSSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次;并且优选地4)极高严格性杂交条件是在65℃于0.5M磷酸钠、7%SDS中、随后在65℃于0.2XSSC、1%SDS中洗涤一次或多次。极高严格性条件(4)是优选的条件和除非

另外说明，否则应当使用的一个条件。

[0297] 可以理解，本发明的分子可以具有额外的保守性或非必需氨基酸取代，这些取代对其功能没有明显影响。

[0298] 术语“氨基酸”意在包括包含氨基官能团和酸官能团的全部分子，无论是天然或合成的分子，并且其能够包括在天然存在氨基酸的聚合物中。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸；其类似物、衍生物和同类物；具有变异侧链的氨基酸类似物；和前述任一者的任一个的全部立体异构体。如本文所用，术语“氨基酸”包括D-光学异构体或L-光学异构体和肽模拟物。

[0299] “保守性氨基酸取代”是其中氨基酸残基以具有相似侧链的氨基酸残基替换的取代。已经在本领域中确定了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如，赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如，天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电的极性侧链的氨基酸(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)、具有非极性侧链的氨基酸(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)、具有β-分支的侧链的氨基酸(例如，苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)，以及具有芳香族侧链的氨基酸(例如，酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0300] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(如果为单链)在本文中互换地使用并且任意长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线形或分支的，它可以包含修饰的氨基酸，并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰(例如，二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作，如以标记组分缀合)的氨基酸聚合物。多肽可以从天然来源分离，可以通过重组技术从真核或原核宿主产生，或者可以是合成方法的产物。

[0301] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”互换使用。它们指聚合物形式的任何长度的核苷酸(脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链，并且如果为单链，可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸，如甲基化核苷酸及核苷酸类似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分打断。可以在聚合后进一步修饰多核苷酸，如通过与标记组分缀合。核酸可以是重组多核苷酸或在自然界中不存在或与另一个多核苷酸以非自然布局连接的基因组来源、cDNA来源、半合成来源或合成来源的多核苷酸。

[0302] 如本文所用，术语“分离的”指从其原始或原初环境(例如，如果它天然存在，则是天然环境)取出的物质。例如，活动物中存在的天然存在多核苷酸或多肽不是分离的，然而通过人工干预与该天然系统中一些或全部共存物质分开的相同多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可能是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可能是组合物的一部分，并且仍是分离的，因为这种载体或组合物不是自然界中找到它的天然环境的一部分。

[0303] 下文进一步详细描述本发明的多个方面。在说明书中自始至终阐述了额外的定义。

[0304] 抗原呈递组合、效应细胞组合和抗肿瘤免疫抑制组合的示例性组合

[0305] 本文中提供来自抗原呈递类别(A)，效应细胞类别(B)，和抗肿瘤免疫抑制类别(C)当中两者或更多者的治疗剂的示例性组合。

[0306] 表6.类别(A)—(C)中治疗剂的列表

[0307]

	A = *抗原呈递*	B = *效应细胞*	C = *抗肿瘤免疫抑制*
1	STING 激动剂	GITR 激动剂	PD-1 抑制剂
2	TLR 激动剂	PD-1 抑制剂	PD-L1 抑制剂
3	TIM-3 调节物	PD-L1 抑制剂	LAG-3 抑制剂
4	VEGFR 抑制剂	IAP 抑制剂	TIM-3 抑制剂
5	c-MET 抑制剂	EGFR 抑制剂	GITR 抑制剂
6	TGFb 抑制剂	mTOR 抑制剂	CSF-1/1R 抑制剂
7	IDO/TDO 抑制剂	IL-15 激动剂	IL-17 抑制剂
8	A2AR 拮抗剂	CTLA-4 抑制剂	IL-1β 抑制剂
9	溶瘤性病毒	双特异性 T 细胞结合者	CXCR2 抑制剂
10	支架疫苗	CD40 激动剂	PI3K-γ, -δ 抑制剂
11	双特异性 T 细胞衔接体	OX40 激动剂	BAFF-R 抑制剂
12		CD27 激动剂	MALT-1/BTK 抑

[0308]

			制剂
13			JAK 抑制剂
14			CRTH2 抑制剂
15			VEGFR 抑制剂
16			IL-15 激动剂
17			抗 TGFb 抑制剂
18			IDO/TDO 抑制剂
19			A2AR 拮抗剂
20			CTLA-4 抑制剂
21			PFKFB3 抑制剂

[0309] 在一些实施方案中，本发明的组合包括以下一种或多种：A1B1、A1B2、A1B3、A1B4、A1B5、A1B6、A1B7、A1B8、A1B9、A1B10、A1B11、A1B12、A2B1、A2B2、A2B3、A2B4、A2B5、A2B6、A2B7、A2B8、A2B9、A2B10、A2B11、A2B12、A3B1、A3B2、A3B3、A3B4、A3B5、A3B6、A3B7、A3B8、A3B9、A3B10、A3B11、A3B12、A4B1、A4B2、A4B3、A4B4、A4B5、A4B6、A4B7、A4B8、A4B9、A4B10、A4B11、A4B12、A5B1、A5B2、A5B3、A5B4、A5B5、A5B6、A5B7、A5B8、A5B9、A5B10、A5B11、A5B12、A6B1、A6B2、A6B3、A6B4、A6B5、A6B6、A6B7、A6B8、A6B9、A6B10、A6B11、A6B12、A7B1、A7B2、A7B3、A7B4、A7B5、A7B6、A7B7、A7B8、A7B9、A7B10、A7B11、A7B12、A8B1、A8B2、A8B3、A8B4、A8B5、A8B6、A8B7、A8B8、A8B9、A8B10、A8B11、A8B12、A9B1、A9B2、A9B3、A9B4、A9B5、A9B6、A9B7、A9B8、A9B9、A9B10、A9B11、A9B12、A10B1、A10B2、A10B3、A10B4、A10B5、A10B6、A10B7、A10B8、A10B9、A10B10、A10B11、A10B12、A11B1、A11B2、A11B3、A11B4、A11B5、A11B6、A11B7、A11B8、A11B9、A11B10、A11B11、A11B12、A1C1、A1C2、A1C3、A1C4、A1C5、A1C6、A1C7、A1C8、A1C9、A1C10、A1C11、A1C12、A1C13、A1C14、A1C15、A1C16、A1C17、A1C18、A1C19、A1C20、A1C21、A2C1、A2C2、A2C3、A2C4、A2C5、A2C6、A2C7、A2C8、A2C9、A2C10、A2C11、A2C12、A2C13、A2C14、A2C15、A2C16、A2C17、A2C18、A2C19、A2C20、A2C21、A3C1、A3C2、A3C3、A3C4、A3C5、A3C6、A3C7、A3C8、A3C9、A3C10、A3C11、A3C12、A3C13、A3C14、A3C15、A3C16、A3C17、A3C18、A3C19、A3C20、A3C21、A4C1、A4C2、A4C3、A4C4、A4C5、A4C6、A4C7、A4C8、A4C9、A4C10、A4C11、A4C12、A4C13、A4C14、A4C15、A4C16、A4C17、A4C18、A4C19、A4C20、A4C21、A5C1、A5C2、A5C3、A5C4、A5C5、A5C6、A5C7、A5C8、A5C9、A5C10、A5C11、A5C12、A5C13、A5C14、A5C15、A5C16、A5C17、A5C18、A5C19、A5C20、A5C21、A6C1、A6C2、A6C3、A6C4、A6C5、A6C6、A6C7、A6C8、A6C9、A6C10、A6C11、A6C12、A6C13、A6C14、A6C15、A6C16、A6C17、A6C18、A6C19、A6C20、A6C21、A7C1、A7C2、A7C3、A7C4、A7C5、A7C6、A7C7、A7C8、A7C9、A7C10、A7C11、A7C12、A7C13、A7C14、A7C15、A7C16、A7C17、A7C18、A7C19、A7C20、A7C21、A8C1、A8C2、A8C3、A8C4、A8C5、A8C6、A8C7、A8C8、A8C9、A8C10、A8C11、A8C12、A8C13、A8C14、A8C15、A8C16、A8C17、A8C18、A8C19、A8C20、A8C21、A9C1、

A9C2、A9C3、A9C4、A9C5、A9C6、A9C7、A9C8、A9C9、A9C10、A9C11、A9C12、A9C13、A9C14、A9C15、A9C16、A9C17、A9C18、A9C19、A9C20、A9C21、A10C1、A10C2、A10C3、A10C4、A10C5、A10C6、A10C7、A10C8、A10C9、A10C10、A10C11、A10C12、A10C13、A10C14、A10C15、A10C16、A10C17、A10C18、A10C19、A10C20、A10C21、A11C1、A11C2、A11C3、A11C4、A11C5、A11C6、A11C7、A11C8、A11C9、A11C10、A11C11、A11C12、A11C13、A11C14、A11C15、A11C16、A11C17、A11C18、A11C19、A11C20、A11C21、B1C1、B1C2、B1C3、B1C4、B1C5、B1C6、B1C7、B1C8、B1C9、B1C10、B1C11、B1C12、B1C13、B1C14、B1C15、B1C16、B1C17、B1C18、B1C19、B1C20、B1C21、B2C1、B2C2、B2C3、B2C4、B2C5、B2C6、B2C7、B2C8、B2C9、B2C10、B2C11、B2C12、B2C13、B2C14、B2C15、B2C16、B2C17、B2C18、B2C19、B2C20、B2C21、B3C1、B3C2、B3C3、B3C4、B3C5、B3C6、B3C7、B3C8、B3C9、B3C10、B3C11、B3C12、B3C13、B3C14、B3C15、B3C16、B3C17、B3C18、B3C19、B3C20、B3C21、B4C1、B4C2、B4C3、B4C4、B4C5、B4C6、B4C7、B4C8、B4C9、B4C10、B4C11、B4C12、B4C13、B4C14、B4C15、B4C16、B4C17、B4C18、B4C19、B4C20、B4C21、B5C1、B5C2、B5C3、B5C4、B5C5、B5C6、B5C7、B5C8、B5C9、B5C10、B5C11、B5C12、B5C13、B5C14、B5C15、B5C16、B5C17、B5C18、B5C19、B5C20、B5C21、B6C1、B6C2、B6C3、B6C4、B6C5、B6C6、B6C7、B6C8、B6C9、B6C10、B6C11、B6C12、B6C13、B6C14、B6C15、B6C16、B6C17、B6C18、B6C19、B6C20、B6C21、B7C1、B7C2、B7C3、B7C4、B7C5、B7C6、B7C7、B7C8、B7C9、B7C10、B7C11、B7C12、B7C13、B7C14、B7C15、B7C16、B7C17、B7C18、B7C19、B7C20、B7C21、B8C1、B8C2、B8C3、B8C4、B8C5、B8C6、B8C7、B8C8、B8C9、B8C10、B8C11、B8C12、B8C13、B8C14、B8C15、B8C16、B8C17、B8C18、B8C19、B8C20、B8C21、B9C1、B9C2、B9C3、B9C4、B9C5、B9C6、B9C7、B9C8、B9C9、B9C10、B9C11、B9C12、B9C13、B9C14、B9C15、B9C16、B9C17、B9C18、B9C19、B9C20、B9C21、B10C1、B10C2、B10C3、B10C4、B10C5、B10C6、B10C7、B10C8、B10C9、B10C10、B10C11、B10C12、B10C13、B10C14、B10C15、B10C16、B10C17、B10C18、B10C19、B10C20、B10C21、B11C1、B11C2、B11C3、B11C4、B11C5、B11C6、B11C7、B11C8、B11C9、B11C10、B11C11、B11C12、B11C13、B11C14、B11C15、B11C16、B11C17、B11C18、B11C19、B11C20、B11C21、B12C1、B12C2、B12C3、B12C4、B12C5、B12C6、B12C7、B12C8、B12C9、B12C10、B12C11、B12C12、B12C13、B12C14、B12C15、B12C16、B12C17、B12C18、B12C19、B12C20、B12C21、A1B1C1、A1B1C2、A1B1C3、A1B1C4、A1B1C5、A1B1C6、A1B1C7、A1B1C8、A1B1C9、A1B1C10、A1B1C11、A1B1C12、A1B1C13、A1B1C14、A1B1C15、A1B1C16、A1B1C17、A1B1C18、A1B1C19、A1B1C20、A1B1C21、A1B2C1、A1B2C2、A1B2C3、A1B2C4、A1B2C5、A1B2C6、A1B2C7、A1B2C8、A1B2C9、A1B2C10、A1B2C11、A1B2C12、A1B2C13、A1B2C14、A1B2C15、A1B2C16、A1B2C17、A1B2C18、A1B2C19、A1B2C20、A1B2C21、A1B3C1、A1B3C2、A1B3C3、A1B3C4、A1B3C5、A1B3C6、A1B3C7、A1B3C8、A1B3C9、A1B3C10、A1B3C11、A1B3C12、A1B3C13、A1B3C14、A1B3C15、A1B3C16、A1B3C17、A1B3C18、A1B3C19、A1B3C20、A1B3C21、A1B4C1、A1B4C2、A1B4C3、A1B4C4、A1B4C5、A1B4C6、A1B4C7、A1B4C8、A1B4C9、A1B4C10、A1B4C11、A1B4C12、A1B4C13、A1B4C14、A1B4C15、A1B4C16、A1B4C17、A1B4C18、A1B4C19、A1B4C20、A1B4C21、A1B5C1、A1B5C2、A1B5C3、A1B5C4、A1B5C5、A1B5C6、A1B5C7、A1B5C8、A1B5C9、A1B5C10、A1B5C11、A1B5C12、A1B5C13、A1B5C14、A1B5C15、A1B5C16、A1B5C17、A1B5C18、A1B5C19、A1B5C20、A1B5C21、A1B6C1、A1B6C2、A1B6C3、A1B6C4、A1B6C5、A1B6C6、A1B6C7、A1B6C8、A1B6C9、A1B6C10、A1B6C11、A1B6C12、A1B6C13、A1B6C14、A1B6C15、A1B6C16、A1B6C17、A1B6C18、A1B6C19、A1B6C20、A1B6C21、A1B7C1、A1B7C2、A1B7C3、A1B7C4、A1B7C5、A1B7C6、A1B7C7、A1B7C8、A1B7C9、A1B7C10、A1B7C11、A1B7C12、A1B7C13、A1B7C14、

A1B7C15、A1B7C16、A1B7C17、A1B7C18、A1B7C19、A1B7C20、A1B7C21、A1B8C1、A1B8C2、A1B8C3、A1B8C4、A1B8C5、A1B8C6、A1B8C7、A1B8C8、A1B8C9、A1B8C10、A1B8C11、A1B8C12、A1B8C13、A1B8C14、A1B8C15、A1B8C16、A1B8C17、A1B8C18、A1B8C19、A1B8C20、A1B8C21、A1B9C1、A1B9C2、A1B9C3、A1B9C4、A1B9C5、A1B9C6、A1B9C7、A1B9C8、A1B9C9、A1B9C10、A1B9C11、A1B9C12、A1B9C13、A1B9C14、A1B9C15、A1B9C16、A1B9C17、A1B9C18、A1B9C19、A1B9C20、A1B9C21、A1B10C1、A1B10C2、A1B10C3、A1B10C4、A1B10C5、A1B10C6、A1B10C7、A1B10C8、A1B10C9、A1B10C10、A1B10C11、A1B10C12、A1B10C13、A1B10C14、A1B10C15、A1B10C16、A1B10C17、A1B10C18、A1B10C19、A1B10C20、A1B10C21、A1B11C1、A1B11C2、A1B11C3、A1B11C4、A1B11C5、A1B11C6、A1B11C7、A1B11C8、A1B11C9、A1B11C10、A1B11C11、A1B11C12、A1B11C13、A1B11C14、A1B11C15、A1B11C16、A1B11C17、A1B11C18、A1B11C19、A1B11C20、A1B11C21、A1B12C1、A1B12C2、A1B12C3、A1B12C4、A1B12C5、A1B12C6、A1B12C7、A1B12C8、A1B12C9、A1B12C10、A1B12C11、A1B12C12、A1B12C13、A1B12C14、A1B12C15、A1B12C16、A1B12C17、A1B12C18、A1B12C19、A1B12C20、A1B12C21、A2B1C1、A2B1C2、A2B1C3、A2B1C4、A2B1C5、A2B1C6、A2B1C7、A2B1C8、A2B1C9、A2B1C10、A2B1C11、A2B1C12、A2B1C13、A2B1C14、A2B1C15、A2B1C16、A2B1C17、A2B1C18、A2B1C19、A2B1C20、A2B1C21、A2B2C1、A2B2C2、A2B2C3、A2B2C4、A2B2C5、A2B2C6、A2B2C7、A2B2C8、A2B2C9、A2B2C10、A2B2C11、A2B2C12、A2B2C13、A2B2C14、A2B2C15、A2B2C16、A2B2C17、A2B2C18、A2B2C19、A2B2C20、A2B2C21、A2B3C1、A2B3C2、A2B3C3、A2B3C4、A2B3C5、A2B3C6、A2B3C7、A2B3C8、A2B3C9、A2B3C10、A2B3C11、A2B3C12、A2B3C13、A2B3C14、A2B3C15、A2B3C16、A2B3C17、A2B3C18、A2B3C19、A2B3C20、A2B3C21、A2B4C1、A2B4C2、A2B4C3、A2B4C4、A2B4C5、A2B4C6、A2B4C7、A2B4C8、A2B4C9、A2B4C10、A2B4C11、A2B4C12、A2B4C13、A2B4C14、A2B4C15、A2B4C16、A2B4C17、A2B4C18、A2B4C19、A2B4C20、A2B4C21、A2B5C1、A2B5C2、A2B5C3、A2B5C4、A2B5C5、A2B5C6、A2B5C7、A2B5C8、A2B5C9、A2B5C10、A2B5C11、A2B5C12、A2B5C13、A2B5C14、A2B5C15、A2B5C16、A2B5C17、A2B5C18、A2B5C19、A2B5C20、A2B5C21、A2B6C1、A2B6C2、A2B6C3、A2B6C4、A2B6C5、A2B6C6、A2B6C7、A2B6C8、A2B6C9、A2B6C10、A2B6C11、A2B6C12、A2B6C13、A2B6C14、A2B6C15、A2B6C16、A2B6C17、A2B6C18、A2B6C19、A2B6C20、A2B6C21、A2B7C1、A2B7C2、A2B7C3、A2B7C4、A2B7C5、A2B7C6、A2B7C7、A2B7C8、A2B7C9、A2B7C10、A2B7C11、A2B7C12、A2B7C13、A2B7C14、A2B7C15、A2B7C16、A2B7C17、A2B7C18、A2B7C19、A2B7C20、A2B7C21、A2B8C1、A2B8C2、A2B8C3、A2B8C4、A2B8C5、A2B8C6、A2B8C7、A2B8C8、A2B8C9、A2B8C10、A2B8C11、A2B8C12、A2B8C13、A2B8C14、A2B8C15、A2B8C16、A2B8C17、A2B8C18、A2B8C19、A2B8C20、A2B8C21、A2B9C1、A2B9C2、A2B9C3、A2B9C4、A2B9C5、A2B9C6、A2B9C7、A2B9C8、A2B9C9、A2B9C10、A2B9C11、A2B9C12、A2B9C13、A2B9C14、A2B9C15、A2B9C16、A2B9C17、A2B9C18、A2B9C19、A2B9C20、A2B9C21、A2B10C1、A2B10C2、A2B10C3、A2B10C4、A2B10C5、A2B10C6、A2B10C7、A2B10C8、A2B10C9、A2B10C10、A2B10C11、A2B10C12、A2B10C13、A2B10C14、A2B10C15、A2B10C16、A2B10C17、A2B10C18、A2B10C19、A2B10C20、A2B10C21、A2B11C1、A2B11C2、A2B11C3、A2B11C4、A2B11C5、A2B11C6、A2B11C7、A2B11C8、A2B11C9、A2B11C10、A2B11C11、A2B11C12、A2B11C13、A2B11C14、A2B11C15、A2B11C16、A2B11C17、A2B11C18、A2B11C19、A2B11C20、A2B11C21、A2B12C1、A2B12C2、A2B12C3、A2B12C4、A2B12C5、A2B12C6、A2B12C7、A2B12C8、A2B12C9、A2B12C10、A2B12C11、A2B12C12、A2B12C13、A2B12C14、A2B12C15、A2B12C16、A2B12C17、A2B12C18、

A2B12C19、A2B12C20、A2B12C21、A3B1C1、A3B1C2、A3B1C3、A3B1C4、A3B1C5、A3B1C6、A3B1C7、A3B1C8、A3B1C9、A3B1C10、A3B1C11、A3B1C12、A3B1C13、A3B1C14、A3B1C15、A3B1C16、A3B1C17、A3B1C18、A3B1C19、A3B1C20、A3B1C21、A3B2C1、A3B2C2、A3B2C3、A3B2C4、A3B2C5、A3B2C6、A3B2C7、A3B2C8、A3B2C9、A3B2C10、A3B2C11、A3B2C12、A3B2C13、A3B2C14、A3B2C15、A3B2C16、A3B2C17、A3B2C18、A3B2C19、A3B2C20、A3B2C21、A3B3C1、A3B3C2、A3B3C3、A3B3C4、A3B3C5、A3B3C6、A3B3C7、A3B3C8、A3B3C9、A3B3C10、A3B3C11、A3B3C12、A3B3C13、A3B3C14、A3B3C15、A3B3C16、A3B3C17、A3B3C18、A3B3C19、A3B3C20、A3B3C21、A3B4C1、A3B4C2、A3B4C3、A3B4C4、A3B4C5、A3B4C6、A3B4C7、A3B4C8、A3B4C9、A3B4C10、A3B4C11、A3B4C12、A3B4C13、A3B4C14、A3B4C15、A3B4C16、A3B4C17、A3B4C18、A3B4C19、A3B4C20、A3B4C21、A3B5C1、A3B5C2、A3B5C3、A3B5C4、A3B5C5、A3B5C6、A3B5C7、A3B5C8、A3B5C9、A3B5C10、A3B5C11、A3B5C12、A3B5C13、A3B5C14、A3B5C15、A3B5C16、A3B5C17、A3B5C18、A3B5C19、A3B5C20、A3B5C21、A3B6C1、A3B6C2、A3B6C3、A3B6C4、A3B6C5、A3B6C6、A3B6C7、A3B6C8、A3B6C9、A3B6C10、A3B6C11、A3B6C12、A3B6C13、A3B6C14、A3B6C15、A3B6C16、A3B6C17、A3B6C18、A3B6C19、A3B6C20、A3B6C21、A3B7C1、A3B7C2、A3B7C3、A3B7C4、A3B7C5、A3B7C6、A3B7C7、A3B7C8、A3B7C9、A3B7C10、A3B7C11、A3B7C12、A3B7C13、A3B7C14、A3B7C15、A3B7C16、A3B7C17、A3B7C18、A3B7C19、A3B7C20、A3B7C21、A3B8C1、A3B8C2、A3B8C3、A3B8C4、A3B8C5、A3B8C6、A3B8C7、A3B8C8、A3B8C9、A3B8C10、A3B8C11、A3B8C12、A3B8C13、A3B8C14、A3B8C15、A3B8C16、A3B8C17、A3B8C18、A3B8C19、A3B8C20、A3B8C21、A3B9C1、A3B9C2、A3B9C3、A3B9C4、A3B9C5、A3B9C6、A3B9C7、A3B9C8、A3B9C9、A3B9C10、A3B9C11、A3B9C12、A3B9C13、A3B9C14、A3B9C15、A3B9C16、A3B9C17、A3B9C18、A3B9C19、A3B9C20、A3B9C21、A3B10C1、A3B10C2、A3B10C3、A3B10C4、A3B10C5、A3B10C6、A3B10C7、A3B10C8、A3B10C9、A3B10C10、A3B10C11、A3B10C12、A3B10C13、A3B10C14、A3B10C15、A3B10C16、A3B10C17、A3B10C18、A3B10C19、A3B10C20、A3B10C21、A3B11C1、A3B11C2、A3B11C3、A3B11C4、A3B11C5、A3B11C6、A3B11C7、A3B11C8、A3B11C9、A3B11C10、A3B11C11、A3B11C12、A3B11C13、A3B11C14、A3B11C15、A3B11C16、A3B11C17、A3B11C18、A3B11C19、A3B11C20、A3B11C21、A3B12C1、A3B12C2、A3B12C3、A3B12C4、A3B12C5、A3B12C6、A3B12C7、A3B12C8、A3B12C9、A3B12C10、A3B12C11、A3B12C12、A3B12C13、A3B12C14、A3B12C15、A3B12C16、A3B12C17、A3B12C18、A3B12C19、A3B12C20、A3B12C21、A4B1C1、A4B1C2、A4B1C3、A4B1C4、A4B1C5、A4B1C6、A4B1C7、A4B1C8、A4B1C9、A4B1C10、A4B1C11、A4B1C12、A4B1C13、A4B1C14、A4B1C15、A4B1C16、A4B1C17、A4B1C18、A4B1C19、A4B1C20、A4B1C21、A4B2C1、A4B2C2、A4B2C3、A4B2C4、A4B2C5、A4B2C6、A4B2C7、A4B2C8、A4B2C9、A4B2C10、A4B2C11、A4B2C12、A4B2C13、A4B2C14、A4B2C15、A4B2C16、A4B2C17、A4B2C18、A4B2C19、A4B2C20、A4B2C21、A4B3C1、A4B3C2、A4B3C3、A4B3C4、A4B3C5、A4B3C6、A4B3C7、A4B3C8、A4B3C9、A4B3C10、A4B3C11、A4B3C12、A4B3C13、A4B3C14、A4B3C15、A4B3C16、A4B3C17、A4B3C18、A4B3C19、A4B3C20、A4B3C21、A4B4C1、A4B4C2、A4B4C3、A4B4C4、A4B4C5、A4B4C6、A4B4C7、A4B4C8、A4B4C9、A4B4C10、A4B4C11、A4B4C12、A4B4C13、A4B4C14、A4B4C15、A4B4C16、A4B4C17、A4B4C18、A4B4C19、A4B4C20、A4B4C21、A4B5C1、A4B5C2、A4B5C3、A4B5C4、A4B5C5、A4B5C6、A4B5C7、A4B5C8、A4B5C9、A4B5C10、A4B5C11、A4B5C12、A4B5C13、A4B5C14、A4B5C15、A4B5C16、A4B5C17、A4B5C18、A4B5C19、A4B5C20、A4B5C21、A4B6C1、A4B6C2、A4B6C3、A4B6C4、A4B6C5、A4B6C6、A4B6C7、A4B6C8、A4B6C9、A4B6C10、A4B6C11、

A4B6C12、A4B6C13、A4B6C14、A4B6C15、A4B6C16、A4B6C17、A4B6C18、A4B6C19、A4B6C20、A4B6C21、A4B7C1、A4B7C2、A4B7C3、A4B7C4、A4B7C5、A4B7C6、A4B7C7、A4B7C8、A4B7C9、A4B7C10、A4B7C11、A4B7C12、A4B7C13、A4B7C14、A4B7C15、A4B7C16、A4B7C17、A4B7C18、A4B7C19、A4B7C20、A4B7C21、A4B8C1、A4B8C2、A4B8C3、A4B8C4、A4B8C5、A4B8C6、A4B8C7、A4B8C8、A4B8C9、A4B8C10、A4B8C11、A4B8C12、A4B8C13、A4B8C14、A4B8C15、A4B8C16、A4B8C17、A4B8C18、A4B8C19、A4B8C20、A4B8C21、A4B9C1、A4B9C2、A4B9C3、A4B9C4、A4B9C5、A4B9C6、A4B9C7、A4B9C8、A4B9C9、A4B9C10、A4B9C11、A4B9C12、A4B9C13、A4B9C14、A4B9C15、A4B9C16、A4B9C17、A4B9C18、A4B9C19、A4B9C20、A4B9C21、A4B10C1、A4B10C2、A4B10C3、A4B10C4、A4B10C5、A4B10C6、A4B10C7、A4B10C8、A4B10C9、A4B10C10、A4B10C11、A4B10C12、A4B10C13、A4B10C14、A4B10C15、A4B10C16、A4B10C17、A4B10C18、A4B10C19、A4B10C20、A4B10C21、A4B11C1、A4B11C2、A4B11C3、A4B11C4、A4B11C5、A4B11C6、A4B11C7、A4B11C8、A4B11C9、A4B11C10、A4B11C11、A4B11C12、A4B11C13、A4B11C14、A4B11C15、A4B11C16、A4B11C17、A4B11C18、A4B11C19、A4B11C20、A4B11C21、A4B12C1、A4B12C2、A4B12C3、A4B12C4、A4B12C5、A4B12C6、A4B12C7、A4B12C8、A4B12C9、A4B12C10、A4B12C11、A4B12C12、A4B12C13、A4B12C14、A4B12C15、A4B12C16、A4B12C17、A4B12C18、A4B12C19、A4B12C20、A4B12C21、A5B1C1、A5B1C2、A5B1C3、A5B1C4、A5B1C5、A5B1C6、A5B1C7、A5B1C8、A5B1C9、A5B1C10、A5B1C11、A5B1C12、A5B1C13、A5B1C14、A5B1C15、A5B1C16、A5B1C17、A5B1C18、A5B1C19、A5B1C20、A5B1C21、A5B2C1、A5B2C2、A5B2C3、A5B2C4、A5B2C5、A5B2C6、A5B2C7、A5B2C8、A5B2C9、A5B2C10、A5B2C11、A5B2C12、A5B2C13、A5B2C14、A5B2C15、A5B2C16、A5B2C17、A5B2C18、A5B2C19、A5B2C20、A5B2C21、A5B3C1、A5B3C2、A5B3C3、A5B3C4、A5B3C5、A5B3C6、A5B3C7、A5B3C8、A5B3C9、A5B3C10、A5B3C11、A5B3C12、A5B3C13、A5B3C14、A5B3C15、A5B3C16、A5B3C17、A5B3C18、A5B3C19、A5B3C20、A5B3C21、A5B4C1、A5B4C2、A5B4C3、A5B4C4、A5B4C5、A5B4C6、A5B4C7、A5B4C8、A5B4C9、A5B4C10、A5B4C11、A5B4C12、A5B4C13、A5B4C14、A5B4C15、A5B4C16、A5B4C17、A5B4C18、A5B4C19、A5B4C20、A5B4C21、A5B5C1、A5B5C2、A5B5C3、A5B5C4、A5B5C5、A5B5C6、A5B5C7、A5B5C8、A5B5C9、A5B5C10、A5B5C11、A5B5C12、A5B5C13、A5B5C14、A5B5C15、A5B5C16、A5B5C17、A5B5C18、A5B5C19、A5B5C20、A5B5C21、A5B6C1、A5B6C2、A5B6C3、A5B6C4、A5B6C5、A5B6C6、A5B6C7、A5B6C8、A5B6C9、A5B6C10、A5B6C11、A5B6C12、A5B6C13、A5B6C14、A5B6C15、A5B6C16、A5B6C17、A5B6C18、A5B6C19、A5B6C20、A5B6C21、A5B7C1、A5B7C2、A5B7C3、A5B7C4、A5B7C5、A5B7C6、A5B7C7、A5B7C8、A5B7C9、A5B7C10、A5B7C11、A5B7C12、A5B7C13、A5B7C14、A5B7C15、A5B7C16、A5B7C17、A5B7C18、A5B7C19、A5B7C20、A5B7C21、A5B8C1、A5B8C2、A5B8C3、A5B8C4、A5B8C5、A5B8C6、A5B8C7、A5B8C8、A5B8C9、A5B8C10、A5B8C11、A5B8C12、A5B8C13、A5B8C14、A5B8C15、A5B8C16、A5B8C17、A5B8C18、A5B8C19、A5B8C20、A5B8C21、A5B9C1、A5B9C2、A5B9C3、A5B9C4、A5B9C5、A5B9C6、A5B9C7、A5B9C8、A5B9C9、A5B9C10、A5B9C11、A5B9C12、A5B9C13、A5B9C14、A5B9C15、A5B9C16、A5B9C17、A5B9C18、A5B9C19、A5B9C20、A5B9C21、A5B10C1、A5B10C2、A5B10C3、A5B10C4、A5B10C5、A5B10C6、A5B10C7、A5B10C8、A5B10C9、A5B10C10、A5B10C11、A5B10C12、A5B10C13、A5B10C14、A5B10C15、A5B10C16、A5B10C17、A5B10C18、A5B10C19、A5B10C20、A5B10C21、A5B11C1、A5B11C2、A5B11C3、A5B11C4、A5B11C5、A5B11C6、A5B11C7、A5B11C8、A5B11C9、A5B11C10、A5B11C11、A5B11C12、A5B11C13、A5B11C14、A5B11C15、A5B11C16、A5B11C17、

A5B11C18、A5B11C19、A5B11C20、A5B11C21、A5B12C1、A5B12C2、A5B12C3、A5B12C4、A5B12C5、A5B12C6、A5B12C7、A5B12C8、A5B12C9、A5B12C10、A5B12C11、A5B12C12、A5B12C13、A5B12C14、A5B12C15、A5B12C16、A5B12C17、A5B12C18、A5B12C19、A5B12C20、A5B12C21、A6B1C1、A6B1C2、A6B1C3、A6B1C4、A6B1C5、A6B1C6、A6B1C7、A6B1C8、A6B1C9、A6B1C10、A6B1C11、A6B1C12、A6B1C13、A6B1C14、A6B1C15、A6B1C16、A6B1C17、A6B1C18、A6B1C19、A6B1C20、A6B1C21、A6B2C1、A6B2C2、A6B2C3、A6B2C4、A6B2C5、A6B2C6、A6B2C7、A6B2C8、A6B2C9、A6B2C10、A6B2C11、A6B2C12、A6B2C13、A6B2C14、A6B2C15、A6B2C16、A6B2C17、A6B2C18、A6B2C19、A6B2C20、A6B2C21、A6B3C1、A6B3C2、A6B3C3、A6B3C4、A6B3C5、A6B3C6、A6B3C7、A6B3C8、A6B3C9、A6B3C10、A6B3C11、A6B3C12、A6B3C13、A6B3C14、A6B3C15、A6B3C16、A6B3C17、A6B3C18、A6B3C19、A6B3C20、A6B3C21、A6B4C1、A6B4C2、A6B4C3、A6B4C4、A6B4C5、A6B4C6、A6B4C7、A6B4C8、A6B4C9、A6B4C10、A6B4C11、A6B4C12、A6B4C13、A6B4C14、A6B4C15、A6B4C16、A6B4C17、A6B4C18、A6B4C19、A6B4C20、A6B4C21、A6B5C1、A6B5C2、A6B5C3、A6B5C4、A6B5C5、A6B5C6、A6B5C7、A6B5C8、A6B5C9、A6B5C10、A6B5C11、A6B5C12、A6B5C13、A6B5C14、A6B5C15、A6B5C16、A6B5C17、A6B5C18、A6B5C19、A6B5C20、A6B5C21、A6B6C1、A6B6C2、A6B6C3、A6B6C4、A6B6C5、A6B6C6、A6B6C7、A6B6C8、A6B6C9、A6B6C10、A6B6C11、A6B6C12、A6B6C13、A6B6C14、A6B6C15、A6B6C16、A6B6C17、A6B6C18、A6B6C19、A6B6C20、A6B6C21、A6B7C1、A6B7C2、A6B7C3、A6B7C4、A6B7C5、A6B7C6、A6B7C7、A6B7C8、A6B7C9、A6B7C10、A6B7C11、A6B7C12、A6B7C13、A6B7C14、A6B7C15、A6B7C16、A6B7C17、A6B7C18、A6B7C19、A6B7C20、A6B7C21、A6B8C1、A6B8C2、A6B8C3、A6B8C4、A6B8C5、A6B8C6、A6B8C7、A6B8C8、A6B8C9、A6B8C10、A6B8C11、A6B8C12、A6B8C13、A6B8C14、A6B8C15、A6B8C16、A6B8C17、A6B8C18、A6B8C19、A6B8C20、A6B8C21、A6B9C1、A6B9C2、A6B9C3、A6B9C4、A6B9C5、A6B9C6、A6B9C7、A6B9C8、A6B9C9、A6B9C10、A6B9C11、A6B9C12、A6B9C13、A6B9C14、A6B9C15、A6B9C16、A6B9C17、A6B9C18、A6B9C19、A6B9C20、A6B9C21、A6B10C1、A6B10C2、A6B10C3、A6B10C4、A6B10C5、A6B10C6、A6B10C7、A6B10C8、A6B10C9、A6B10C10、A6B10C11、A6B10C12、A6B10C13、A6B10C14、A6B10C15、A6B10C16、A6B10C17、A6B10C18、A6B10C19、A6B10C20、A6B10C21、A6B11C1、A6B11C2、A6B11C3、A6B11C4、A6B11C5、A6B11C6、A6B11C7、A6B11C8、A6B11C9、A6B11C10、A6B11C11、A6B11C12、A6B11C13、A6B11C14、A6B11C15、A6B11C16、A6B11C17、A6B11C18、A6B11C19、A6B11C20、A6B11C21、A6B12C1、A6B12C2、A6B12C3、A6B12C4、A6B12C5、A6B12C6、A6B12C7、A6B12C8、A6B12C9、A6B12C10、A6B12C11、A6B12C12、A6B12C13、A6B12C14、A6B12C15、A6B12C16、A6B12C17、A6B12C18、A6B12C19、A6B12C20、A6B12C21、A7B1C1、A7B1C2、A7B1C3、A7B1C4、A7B1C5、A7B1C6、A7B1C7、A7B1C8、A7B1C9、A7B1C10、A7B1C11、A7B1C12、A7B1C13、A7B1C14、A7B1C15、A7B1C16、A7B1C17、A7B1C18、A7B1C19、A7B1C20、A7B1C21、A7B2C1、A7B2C2、A7B2C3、A7B2C4、A7B2C5、A7B2C6、A7B2C7、A7B2C8、A7B2C9、A7B2C10、A7B2C11、A7B2C12、A7B2C13、A7B2C14、A7B2C15、A7B2C16、A7B2C17、A7B2C18、A7B2C19、A7B2C20、A7B2C21、A7B3C1、A7B3C2、A7B3C3、A7B3C4、A7B3C5、A7B3C6、A7B3C7、A7B3C8、A7B3C9、A7B3C10、A7B3C11、A7B3C12、A7B3C13、A7B3C14、A7B3C15、A7B3C16、A7B3C17、A7B3C18、A7B3C19、A7B3C20、A7B3C21、A7B4C1、A7B4C2、A7B4C3、A7B4C4、A7B4C5、A7B4C6、A7B4C7、A7B4C8、A7B4C9、A7B4C10、A7B4C11、A7B4C12、A7B4C13、A7B4C14、A7B4C15、A7B4C16、A7B4C17、A7B4C18、A7B4C19、A7B4C20、A7B4C21、A7B5C1、A7B5C2、A7B5C3、A7B5C4、A7B5C5、

A7B5C6、A7B5C7、A7B5C8、A7B5C9、A7B5C10、A7B5C11、A7B5C12、A7B5C13、A7B5C14、A7B5C15、A7B5C16、A7B5C17、A7B5C18、A7B5C19、A7B5C20、A7B5C21、A7B6C1、A7B6C2、A7B6C3、A7B6C4、A7B6C5、A7B6C6、A7B6C7、A7B6C8、A7B6C9、A7B6C10、A7B6C11、A7B6C12、A7B6C13、A7B6C14、A7B6C15、A7B6C16、A7B6C17、A7B6C18、A7B6C19、A7B6C20、A7B6C21、A7B7C1、A7B7C2、A7B7C3、A7B7C4、A7B7C5、A7B7C6、A7B7C7、A7B7C8、A7B7C9、A7B7C10、A7B7C11、A7B7C12、A7B7C13、A7B7C14、A7B7C15、A7B7C16、A7B7C17、A7B7C18、A7B7C19、A7B7C20、A7B7C21、A7B8C1、A7B8C2、A7B8C3、A7B8C4、A7B8C5、A7B8C6、A7B8C7、A7B8C8、A7B8C9、A7B8C10、A7B8C11、A7B8C12、A7B8C13、A7B8C14、A7B8C15、A7B8C16、A7B8C17、A7B8C18、A7B8C19、A7B8C20、A7B8C21、A7B9C1、A7B9C2、A7B9C3、A7B9C4、A7B9C5、A7B9C6、A7B9C7、A7B9C8、A7B9C9、A7B9C10、A7B9C11、A7B9C12、A7B9C13、A7B9C14、A7B9C15、A7B9C16、A7B9C17、A7B9C18、A7B9C19、A7B9C20、A7B9C21、A7B10C1、A7B10C2、A7B10C3、A7B10C4、A7B10C5、A7B10C6、A7B10C7、A7B10C8、A7B10C9、A7B10C10、A7B10C11、A7B10C12、A7B10C13、A7B10C14、A7B10C15、A7B10C16、A7B10C17、A7B10C18、A7B10C19、A7B10C20、A7B10C21、A7B11C1、A7B11C2、A7B11C3、A7B11C4、A7B11C5、A7B11C6、A7B11C7、A7B11C8、A7B11C9、A7B11C10、A7B11C11、A7B11C12、A7B11C13、A7B11C14、A7B11C15、A7B11C16、A7B11C17、A7B11C18、A7B11C19、A7B11C20、A7B11C21、A7B12C1、A7B12C2、A7B12C3、A7B12C4、A7B12C5、A7B12C6、A7B12C7、A7B12C8、A7B12C9、A7B12C10、A7B12C11、A7B12C12、A7B12C13、A7B12C14、A7B12C15、A7B12C16、A7B12C17、A7B12C18、A7B12C19、A7B12C20、A7B12C21、A8B1C1、A8B1C2、A8B1C3、A8B1C4、A8B1C5、A8B1C6、A8B1C7、A8B1C8、A8B1C9、A8B1C10、A8B1C11、A8B1C12、A8B1C13、A8B1C14、A8B1C15、A8B1C16、A8B1C17、A8B1C18、A8B1C19、A8B1C20、A8B1C21、A8B2C1、A8B2C2、A8B2C3、A8B2C4、A8B2C5、A8B2C6、A8B2C7、A8B2C8、A8B2C9、A8B2C10、A8B2C11、A8B2C12、A8B2C13、A8B2C14、A8B2C15、A8B2C16、A8B2C17、A8B2C18、A8B2C19、A8B2C20、A8B2C21、A8B3C1、A8B3C2、A8B3C3、A8B3C4、A8B3C5、A8B3C6、A8B3C7、A8B3C8、A8B3C9、A8B3C10、A8B3C11、A8B3C12、A8B3C13、A8B3C14、A8B3C15、A8B3C16、A8B3C17、A8B3C18、A8B3C19、A8B3C20、A8B3C21、A8B4C1、A8B4C2、A8B4C3、A8B4C4、A8B4C5、A8B4C6、A8B4C7、A8B4C8、A8B4C9、A8B4C10、A8B4C11、A8B4C12、A8B4C13、A8B4C14、A8B4C15、A8B4C16、A8B4C17、A8B4C18、A8B4C19、A8B4C20、A8B4C21、A8B5C1、A8B5C2、A8B5C3、A8B5C4、A8B5C5、A8B5C6、A8B5C7、A8B5C8、A8B5C9、A8B5C10、A8B5C11、A8B5C12、A8B5C13、A8B5C14、A8B5C15、A8B5C16、A8B5C17、A8B5C18、A8B5C19、A8B5C20、A8B5C21、A8B6C1、A8B6C2、A8B6C3、A8B6C4、A8B6C5、A8B6C6、A8B6C7、A8B6C8、A8B6C9、A8B6C10、A8B6C11、A8B6C12、A8B6C13、A8B6C14、A8B6C15、A8B6C16、A8B6C17、A8B6C18、A8B6C19、A8B6C20、A8B6C21、A8B7C1、A8B7C2、A8B7C3、A8B7C4、A8B7C5、A8B7C6、A8B7C7、A8B7C8、A8B7C9、A8B7C10、A8B7C11、A8B7C12、A8B7C13、A8B7C14、A8B7C15、A8B7C16、A8B7C17、A8B7C18、A8B7C19、A8B7C20、A8B7C21、A8B8C1、A8B8C2、A8B8C3、A8B8C4、A8B8C5、A8B8C6、A8B8C7、A8B8C8、A8B8C9、A8B8C10、A8B8C11、A8B8C12、A8B8C13、A8B8C14、A8B8C15、A8B8C16、A8B8C17、A8B8C18、A8B8C19、A8B8C20、A8B8C21、A8B9C1、A8B9C2、A8B9C3、A8B9C4、A8B9C5、A8B9C6、A8B9C7、A8B9C8、A8B9C9、A8B9C10、A8B9C11、A8B9C12、A8B9C13、A8B9C14、A8B9C15、A8B9C16、A8B9C17、A8B9C18、A8B9C19、A8B9C20、A8B9C21、A8B10C1、A8B10C2、A8B10C3、A8B10C4、A8B10C5、A8B10C6、A8B10C7、A8B10C8、A8B10C9、A8B10C10、A8B10C11、A8B10C12、A8B10C13、A8B10C14、

A8B10C15、A8B10C16、A8B10C17、A8B10C18、A8B10C19、A8B10C20、A8B10C21、A8B11C1、A8B11C2、A8B11C3、A8B11C4、A8B11C5、A8B11C6、A8B11C7、A8B11C8、A8B11C9、A8B11C10、A8B11C11、A8B11C12、A8B11C13、A8B11C14、A8B11C15、A8B11C16、A8B11C17、A8B11C18、A8B11C19、A8B11C20、A8B11C21、A8B12C1、A8B12C2、A8B12C3、A8B12C4、A8B12C5、A8B12C6、A8B12C7、A8B12C8、A8B12C9、A8B12C10、A8B12C11、A8B12C12、A8B12C13、A8B12C14、A8B12C15、A8B12C16、A8B12C17、A8B12C18、A8B12C19、A8B12C20、A8B12C21、A9B1C1、A9B1C2、A9B1C3、A9B1C4、A9B1C5、A9B1C6、A9B1C7、A9B1C8、A9B1C9、A9B1C10、A9B1C11、A9B1C12、A9B1C13、A9B1C14、A9B1C15、A9B1C16、A9B1C17、A9B1C18、A9B1C19、A9B1C20、A9B1C21、A9B2C1、A9B2C2、A9B2C3、A9B2C4、A9B2C5、A9B2C6、A9B2C7、A9B2C8、A9B2C9、A9B2C10、A9B2C11、A9B2C12、A9B2C13、A9B2C14、A9B2C15、A9B2C16、A9B2C17、A9B2C18、A9B2C19、A9B2C20、A9B2C21、A9B3C1、A9B3C2、A9B3C3、A9B3C4、A9B3C5、A9B3C6、A9B3C7、A9B3C8、A9B3C9、A9B3C10、A9B3C11、A9B3C12、A9B3C13、A9B3C14、A9B3C15、A9B3C16、A9B3C17、A9B3C18、A9B3C19、A9B3C20、A9B3C21、A9B4C1、A9B4C2、A9B4C3、A9B4C4、A9B4C5、A9B4C6、A9B4C7、A9B4C8、A9B4C9、A9B4C10、A9B4C11、A9B4C12、A9B4C13、A9B4C14、A9B4C15、A9B4C16、A9B4C17、A9B4C18、A9B4C19、A9B4C20、A9B4C21、A9B5C1、A9B5C2、A9B5C3、A9B5C4、A9B5C5、A9B5C6、A9B5C7、A9B5C8、A9B5C9、A9B5C10、A9B5C11、A9B5C12、A9B5C13、A9B5C14、A9B5C15、A9B5C16、A9B5C17、A9B5C18、A9B5C19、A9B5C20、A9B5C21、A9B6C1、A9B6C2、A9B6C3、A9B6C4、A9B6C5、A9B6C6、A9B6C7、A9B6C8、A9B6C9、A9B6C10、A9B6C11、A9B6C12、A9B6C13、A9B6C14、A9B6C15、A9B6C16、A9B6C17、A9B6C18、A9B6C19、A9B6C20、A9B6C21、A9B7C1、A9B7C2、A9B7C3、A9B7C4、A9B7C5、A9B7C6、A9B7C7、A9B7C8、A9B7C9、A9B7C10、A9B7C11、A9B7C12、A9B7C13、A9B7C14、A9B7C15、A9B7C16、A9B7C17、A9B7C18、A9B7C19、A9B7C20、A9B7C21、A9B8C1、A9B8C2、A9B8C3、A9B8C4、A9B8C5、A9B8C6、A9B8C7、A9B8C8、A9B8C9、A9B8C10、A9B8C11、A9B8C12、A9B8C13、A9B8C14、A9B8C15、A9B8C16、A9B8C17、A9B8C18、A9B8C19、A9B8C20、A9B8C21、A9B9C1、A9B9C2、A9B9C3、A9B9C4、A9B9C5、A9B9C6、A9B9C7、A9B9C8、A9B9C9、A9B9C10、A9B9C11、A9B9C12、A9B9C13、A9B9C14、A9B9C15、A9B9C16、A9B9C17、A9B9C18、A9B9C19、A9B9C20、A9B9C21、A9B10C1、A9B10C2、A9B10C3、A9B10C4、A9B10C5、A9B10C6、A9B10C7、A9B10C8、A9B10C9、A9B10C10、A9B10C11、A9B10C12、A9B10C13、A9B10C14、A9B10C15、A9B10C16、A9B10C17、A9B10C18、A9B10C19、A9B10C20、A9B10C21、A9B11C1、A9B11C2、A9B11C3、A9B11C4、A9B11C5、A9B11C6、A9B11C7、A9B11C8、A9B11C9、A9B11C10、A9B11C11、A9B11C12、A9B11C13、A9B11C14、A9B11C15、A9B11C16、A9B11C17、A9B11C18、A9B11C19、A9B11C20、A9B11C21、A9B12C1、A9B12C2、A9B12C3、A9B12C4、A9B12C5、A9B12C6、A9B12C7、A9B12C8、A9B12C9、A9B12C10、A9B12C11、A9B12C12、A9B12C13、A9B12C14、A9B12C15、A9B12C16、A9B12C17、A9B12C18、A9B12C19、A9B12C20、A9B12C21、A10B1C1、A10B1C2、A10B1C3、A10B1C4、A10B1C5、A10B1C6、A10B1C7、A10B1C8、A10B1C9、A10B1C10、A10B1C11、A10B1C12、A10B1C13、A10B1C14、A10B1C15、A10B1C16、A10B1C17、A10B1C18、A10B1C19、A10B1C20、A10B1C21、A10B2C1、A10B2C2、A10B2C3、A10B2C4、A10B2C5、A10B2C6、A10B2C7、A10B2C8、A10B2C9、A10B2C10、A10B2C11、A10B2C12、A10B2C13、A10B2C14、A10B2C15、A10B2C16、A10B2C17、A10B2C18、A10B2C19、A10B2C20、A10B2C21、A10B3C1、A10B3C2、A10B3C3、A10B3C4、A10B3C5、A10B3C6、A10B3C7、A10B3C8、A10B3C9、A10B3C10、

A10B3C11、A10B3C12、A10B3C13、A10B3C14、A10B3C15、A10B3C16、A10B3C17、A10B3C18、A10B3C19、A10B3C20、A10B3C21、A10B4C1、A10B4C2、A10B4C3、A10B4C4、A10B4C5、A10B4C6、A10B4C7、A10B4C8、A10B4C9、A10B4C10、A10B4C11、A10B4C12、A10B4C13、A10B4C14、A10B4C15、A10B4C16、A10B4C17、A10B4C18、A10B4C19、A10B4C20、A10B4C21、A10B5C1、A10B5C2、A10B5C3、A10B5C4、A10B5C5、A10B5C6、A10B5C7、A10B5C8、A10B5C9、A10B5C10、A10B5C11、A10B5C12、A10B5C13、A10B5C14、A10B5C15、A10B5C16、A10B5C17、A10B5C18、A10B5C19、A10B5C20、A10B5C21、A10B6C1、A10B6C2、A10B6C3、A10B6C4、A10B6C5、A10B6C6、A10B6C7、A10B6C8、A10B6C9、A10B6C10、A10B6C11、A10B6C12、A10B6C13、A10B6C14、A10B6C15、A10B6C16、A10B6C17、A10B6C18、A10B6C19、A10B6C20、A10B6C21、A10B7C1、A10B7C2、A10B7C3、A10B7C4、A10B7C5、A10B7C6、A10B7C7、A10B7C8、A10B7C9、A10B7C10、A10B7C11、A10B7C12、A10B7C13、A10B7C14、A10B7C15、A10B7C16、A10B7C17、A10B7C18、A10B7C19、A10B7C20、A10B7C21、A10B8C1、A10B8C2、A10B8C3、A10B8C4、A10B8C5、A10B8C6、A10B8C7、A10B8C8、A10B8C9、A10B8C10、A10B8C11、A10B8C12、A10B8C13、A10B8C14、A10B8C15、A10B8C16、A10B8C17、A10B8C18、A10B8C19、A10B8C20、A10B8C21、A10B9C1、A10B9C2、A10B9C3、A10B9C4、A10B9C5、A10B9C6、A10B9C7、A10B9C8、A10B9C9、A10B9C10、A10B9C11、A10B9C12、A10B9C13、A10B9C14、A10B9C15、A10B9C16、A10B9C17、A10B9C18、A10B9C19、A10B9C20、A10B9C21、A10B10C1、A10B10C2、A10B10C3、A10B10C4、A10B10C5、A10B10C6、A10B10C7、A10B10C8、A10B10C9、A10B10C10、A10B10C11、A10B10C12、A10B10C13、A10B10C14、A10B10C15、A10B10C16、A10B10C17、A10B10C18、A10B10C19、A10B10C20、A10B10C21、A10B11C1、A10B11C2、A10B11C3、A10B11C4、A10B11C5、A10B11C6、A10B11C7、A10B11C8、A10B11C9、A10B11C10、A10B11C11、A10B11C12、A10B11C13、A10B11C14、A10B11C15、A10B11C16、A10B11C17、A10B11C18、A10B11C19、A10B11C20、A10B11C21、A10B12C1、A10B12C2、A10B12C3、A10B12C4、A10B12C5、A10B12C6、A10B12C7、A10B12C8、A10B12C9、A10B12C10、A10B12C11、A10B12C12、A10B12C13、A10B12C14、A10B12C15、A10B12C16、A10B12C17、A10B12C18、A10B12C19、A10B12C20、A10B12C21、A11B1C1、A11B1C2、A11B1C3、A11B1C4、A11B1C5、A11B1C6、A11B1C7、A11B1C8、A11B1C9、A11B1C10、A11B1C11、A11B1C12、A11B1C13、A11B1C14、A11B1C15、A11B1C16、A11B1C17、A11B1C18、A11B1C19、A11B1C20、A11B1C21、A11B2C1、A11B2C2、A11B2C3、A11B2C4、A11B2C5、A11B2C6、A11B2C7、A11B2C8、A11B2C9、A11B2C10、A11B2C11、A11B2C12、A11B2C13、A11B2C14、A11B2C15、A11B2C16、A11B2C17、A11B2C18、A11B2C19、A11B2C20、A11B2C21、A11B3C1、A11B3C2、A11B3C3、A11B3C4、A11B3C5、A11B3C6、A11B3C7、A11B3C8、A11B3C9、A11B3C10、A11B3C11、A11B3C12、A11B3C13、A11B3C14、A11B3C15、A11B3C16、A11B3C17、A11B3C18、A11B3C19、A11B3C20、A11B3C21、A11B4C1、A11B4C2、A11B4C3、A11B4C4、A11B4C5、A11B4C6、A11B4C7、A11B4C8、A11B4C9、A11B4C10、A11B4C11、A11B4C12、A11B4C13、A11B4C14、A11B4C15、A11B4C16、A11B4C17、A11B4C18、A11B4C19、A11B4C20、A11B4C21、A11B5C1、A11B5C2、A11B5C3、A11B5C4、A11B5C5、A11B5C6、A11B5C7、A11B5C8、A11B5C9、A11B5C10、A11B5C11、A11B5C12、A11B5C13、A11B5C14、A11B5C15、A11B5C16、A11B5C17、A11B5C18、A11B5C19、A11B5C20、A11B5C21、A11B6C1、A11B6C2、A11B6C3、A11B6C4、A11B6C5、A11B6C6、A11B6C7、A11B6C8、A11B6C9、A11B6C10、A11B6C11、A11B6C12、A11B6C13、A11B6C14、A11B6C15、

A11B6C16、A11B6C17、A11B6C18、A11B6C19、A11B6C20、A11B6C21、A11B7C1、A11B7C2、A11B7C3、A11B7C4、A11B7C5、A11B7C6、A11B7C7、A11B7C8、A11B7C9、A11B7C10、A11B7C11、A11B7C12、A11B7C13、A11B7C14、A11B7C15、A11B7C16、A11B7C17、A11B7C18、A11B7C19、A11B7C20、A11B7C21、A11B8C1、A11B8C2、A11B8C3、A11B8C4、A11B8C5、A11B8C6、A11B8C7、A11B8C8、A11B8C9、A11B8C10、A11B8C11、A11B8C12、A11B8C13、A11B8C14、A11B8C15、A11B8C16、A11B8C17、A11B8C18、A11B8C19、A11B8C20、A11B8C21、A11B9C1、A11B9C2、A11B9C3、A11B9C4、A11B9C5、A11B9C6、A11B9C7、A11B9C8、A11B9C9、A11B9C10、A11B9C11、A11B9C12、A11B9C13、A11B9C14、A11B9C15、A11B9C16、A11B9C17、A11B9C18、A11B9C19、A11B9C20、A11B9C21、A11B10C1、A11B10C2、A11B10C3、A11B10C4、A11B10C5、A11B10C6、A11B10C7、A11B10C8、A11B10C9、A11B10C10、A11B10C11、A11B10C12、A11B10C13、A11B10C14、A11B10C15、A11B10C16、A11B10C17、A11B10C18、A11B10C19、A11B10C20、A11B10C21、A11B11C1、A11B11C2、A11B11C3、A11B11C4、A11B11C5、A11B11C6、A11B11C7、A11B11C8、A11B11C9、A11B11C10、A11B11C11、A11B11C12、A11B11C13、A11B11C14、A11B11C15、A11B11C16、A11B11C17、A11B11C18、A11B11C19、A11B11C20、A11B11C21、A11B12C1、A11B12C2、A11B12C3、A11B12C4、A11B12C5、A11B12C6、A11B12C7、A11B12C8、A11B12C9、A11B12C10、A11B12C11、A11B12C12、A11B12C13、A11B12C14、A11B12C15、A11B12C16、A11B12C17、A11B12C18、A11B12C19、A11B12C20、或A11B12C21。

[0310] 抗体分子

[0311] 在一个实施方案中，抗体分子与哺乳动物(例如，人)PD-1结合。例如，抗体分子与PD-1上的表位(例如，线性或构象表位)(例如，如本文所述的表位)特异性结合。

[0312] 如本文所用，术语“抗体分子”指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质，例如，免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”例如包括单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链。在一个实施方案中，抗体分子包含全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合片段或功能性片段。在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体分子特征在于针对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和针对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。

[0313] 在一个实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子并且结合单一表位。例如，单特异性抗体分子具有各自结合相同表位的多个免疫球蛋白可变结构域序列。

[0314] 在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同的抗原(例如，相同的蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二

表位在不同的抗原(例如,不同的蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中,多特异性抗体分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中,多特异性抗体分子是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0315] 在一个实施方案中,多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体对不多于两种抗原具有特异性。双特异性抗体分子特征在于针对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和针对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。在一个实施方案中,第一和第二表位在相同的抗原(例如,相同的蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中,第一和第二表位重叠。在一个实施方案中,第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中,第一和第二表位在不同的抗原(例如,不同的蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中,双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序以及针对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体和针对第二表位具有结合特异性的半抗体。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段和针对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段和针对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。在一个实施方案中,第一表位位于PD-1上并且第二表位位于TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

[0316] 在一个实施方案中,抗体分子包含双体抗体和单链分子以及抗体的抗原结合片段(例如,Fab、F(ab′)$_2$和Fv)。例如,抗体分子可以包括重链(H)可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻链(L)可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含一条重链和一条轻链(本文中称作半抗体)或由其组成。在另一个例子中,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,因而形成两个抗原结合位点,如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单一可变域抗体、双体抗体(Dab)(双价和双特异性)和嵌合(例如,人源化)抗体,它们可以通过修饰完整抗体产生,或使用重组DNA技术从头合成的那些抗体分子。这些功能性抗体片段保留选择性地与其相应抗原或受体结合的能力。抗体和抗体片段可以来自任何抗体类别,包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE并且来自任何抗体亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子的制备可以是单克隆或多克隆的。抗体也可以是人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体或体外生成的抗体。抗体可以具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体还可以具有例如选自κ或λ的轻链。术语"免疫球蛋白"(Ig)在本文中与术语"抗体"互换地使用。

[0317] 抗体分子的抗原结合片段的例子包括(i)Fab片段,一种由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')$_2$片段,一种包含由二硫键在铰链区连接的两个Fab片段的双价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的双体抗体(dAb)片段;(vi)驼类或骆驼化可变结构域;(vii)单链Fv(scFv),参见,例如,Bird等人(1988)Science 242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)单结构域抗体。使用本领域技术人员已知的常规技术,获得这些抗体片段,并且按照与完整抗体相同的方式筛选所述片段的用途。

[0318] 术语"抗体"包括完整分子以及其功能性片段。抗体的恒定区可以经改变,例如,突

变,以修饰抗体特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。

[0319] 抗体分子也可以是单结构域抗体。单结构域抗体可以包括其互补决定区是单结构域多肽组成部分的抗体。例子包括但不限于重链抗体、天然缺少轻链的抗体、衍生自常规4-链抗体的单结构域抗体、工程化抗体和除衍生自抗体的那些之外的单结构域支架。单结构域抗体可以是现有技术的任何单结构域抗体,或将来的任何单结构域抗体。单结构域抗体可以衍生自任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、羊驼、鱼类、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据本发明的另一个方面,单结构域抗体是天然存在的单结构域抗体,称作缺少轻链的重链抗体。这类单结构域抗体例如在WO 9404678中公开。出于清晰原因,从天然缺少轻链的重链抗体衍生的这种可变结构域在本文中称作VHH或纳米体以将它与四链免疫球蛋白的常规VH区分。这种VHH分子可以衍生自骆驼属(Camelidae)物种(例如骆驼、羊驼、单峰驼、驼羊和原驼)中产生的抗体。除骆驼之外还有其他物种也可以产生天然缺少轻链的重链抗体;这类VHH处于本发明的范围内。

[0320] VH区和VL区可以再划分为超变区,称作“互补决定区”(CDR),其间插有更保守的区域,称作“构架区”(FR或FW)。

[0321] 构架区和CDR的范围已经通过许多方法(参见,Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,美国卫生和公众服务部,NIH出版编号91-3242;Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;和由Oxford Molecular's AbM抗体建模软件所使用的AbM定义精确地界定。通常参见,例如,ProteinSequence andStructure Analysis of Antibody Variable Domains.引自:Antibody Engineering Lab Manual(Duebel,S.和Kontermann,R.编著,Springer-Verlag,Heidelberg)。

[0322] 如本文所用,术语“互补决定区”和“CDR”指在抗体可变区内部赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。通常而言,在每个重链可变区中存在三个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)并且在每个轻链可变区中存在三个CDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

[0323] 可以使用多种熟知方案的任一者确定给定CDR的精确氨基酸序列界限,所述熟知方案包括由Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public HealthService,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案)描述的那些。如本文所用,“Chothia”编号方案定义的CDR有时还称作“高变环”。

[0324] 例如,根据Kabat,将重链可变结构域(VH)中的CDR氨基酸残基编号为31-35(HCDR1)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且将在轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基编号为24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)。根据Chothia,将VH中的CDR氨基酸编号为26-32(HCDR1)、52-56(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且将VL中的氨基酸残基编号为26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3)。通过组合Kabat和Chothia二者的CDR定义,CDR由人VH中的氨基酸残基26-35(HCDR1)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3)以及人VL中的氨基酸残基24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)组成。

[0325] 通常,除非专门指出,否则抗PD-1抗体分子可以包括一个或多个Kabat CDR和/或Chothia高变环的任何组合(例如,表1中所述)。在一个实施方案中,以下定义用于表1中所述的抗PD-1抗体分子:根据Kabat和Chothia的联合CDR定义的HCDR1和根据Kabat的CDR定义

的HCCDR 2-3及LCCDR 1-3。根据全部定义，每个VH和VL一般包括从氨基端到羧基端按以下顺序排列的3个CDR和4个FR：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0326] 如本文所用，“免疫球蛋白可变结构域序列”指可以形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。例如，该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，该序列可以包括或可以不包括一个、两个或更多个N-或C端氨基酸或可以包括与蛋白质结构的形成相容的其他改变。

[0327] 术语“抗原结合位点”指包含决定簇的抗体分子组成部分，所述决定簇形成与PD-1多肽或其表位结合的界面。关于蛋白质(或蛋白质拟似物)，抗原结合位点一般包括形成与PD-1多肽结合的界面的一个或多个环(具有至少四个氨基酸或氨基酸模拟物)。一般地，抗体分子的抗原结合位点包含至少一个或两个CDR和/或高变环或更一般地至少三、四、五或六个CDR和/或高变环。

[0328] 术语“竞争”或“交叉竞争”在本文中可互换使用，是指抗体分子干扰抗PD-1抗体分子(例如本文提供的抗PD-1抗体分子)靶向例如人PD-1结合的能力。对结合的干扰可以是直接或间接的(例如通过抗体分子或靶标的变构调节)。抗体分子能够干扰另一种抗体分子与靶的结合的程度以及因此它是否可以说是竞争，可以使用竞争结合测定法来确定，例如FACS测定法、ELISA或BIACORE测定法。在一些实施方案中，竞争结合测定法是定量竞争测定法。在一些实施方案中，当第一抗PD-1抗体分子在竞争结合测定法(例如本文所述的竞争测定法)中与靶的结合减少10％或更多，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％或更多，90％或更多，95％或更多，98％或更多，99％或更多时，则称第一抗PD-1抗体分子与第二抗PD-1抗体分子竞争与靶的结合。

[0329] 如本文所用，术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”指具有单一分子组成的抗体分子的制备物。一种单克隆抗体组合物对特定表位显示单一结合特异性和亲和力。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)产生。

[0330] “有效地人化”蛋白质是不激发中和抗体反应(例如，人抗鼠抗体(HAMA)反应)的蛋白质。例如，如果抗体分子反复施用(例如，在治疗慢性或复发性疾病状况下)，则HAMA可能在许多情形下带来问题。HAMA反应可以令重复的抗体施用潜在地无效，原因是抗体从血清中的清除增加(参见，例如，Saleh等人，Cancer Immunol.Immunother.，32:180-190(1990))并且还因为潜在的过敏反应(参见，例如，LoBuglio等人，Hybridoma，5:5117-5123(1986))。

[0331] 抗体分子可以是多克隆或单克隆抗体。在其他实施方案中，可以重组地产生抗体，例如，通过噬菌体展示法或通过组合方法产生。

[0332] 产生抗体的噬菌体展示法和组合方法是本领域已知的(如以下文献中所述，例如，Ladner等人美国专利号5,223,409；Kang等人国际公开号WO 92/18619；Dower等人国际公开号WO 91/17271；Winter等人国际公开WO 92/20791；Markland等人国际公开号WO 92/15679；Breitling等人国际公开WO 93/01288；McCafferty等人国际公开号WO 92/01047；Garrard等人国际公开号WO 92/09690；Ladner等人国际公开号WO 90/02809；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;Hoogenboom等人(1991)Nuc Acid Res 19:4133-4137;和Barbas等人(1991)PNAS 88:7978-7982,所述全部文献的内容均通过引用的方式并入本文)。

[0333] 在一个实施方案中,抗体是全人抗体(例如,对小鼠中制备的抗体已经被基因工程以产生人免疫球蛋白序列的抗体)或非人类抗体,例如,啮齿类(小鼠或大鼠)抗体、山羊抗体、灵长类(例如,猴)抗体、骆驼抗体。优选地,非人类抗体是啮齿类(小鼠或大鼠)抗体。产生啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[0334] 可以使用携带人免疫球蛋白基因而非小鼠系统的转基因小鼠,产生人单克隆抗体。采用目的抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用来产生杂交瘤,所述杂交瘤分泌对来自人蛋白质的表位具有特异性亲和力的人mAb(参见,例如,Wood等人,国际申请WO 91/00906;Kucherlapati等人,PCT公开WO 91/10741;Lonberg等人,国际申请WO 92/03918;Kay等人,国际申请92/03917;Lonberg,N.等人,1994Nature 368:856-859;Green,L.L.等人,1994Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等人,1994Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人,1993Year Immunol 7:33-40;Tuaillon等人,1993PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人,1991Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0335] 抗体可以是其中可变区或其部分(例如,CDR)在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成的一种抗体。嵌合抗体、CDR移植抗体和人源化抗体处于本发明范围内。在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成并且随后在可变构架或恒定区中修饰以减少人类中抗原性的抗体处于本发明范围内。

[0336] 可以通过本领域已知的重组DNA技术产生嵌合抗体(参见Robinson等人,国际专利公布PCT/US 86/02269;Akira等人,欧洲专利申请184,187;Taniguchi.M.,欧洲专利申请171,496;Morrison等人,欧洲专利申请173,494;Neuberger等人,国际申请WO86/01533;Cabilly等人,美国专利号4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利申请125,023;Better等人,(1988Science 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;andShaw等人,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0337] 人源化抗体或CDR移植抗体将使得至少一个或两个、但是通常全部三个(免疫球蛋白重链和或轻链的)受者CDR替换为供者CDR。抗体可以更换为非人类CDR的至少一部分或仅一些CDR可以更换为非人类CDR。仅需要更换人源化抗体与PD-1结合所需要的CDR数目。优选地,供者将是啮齿类抗体,例如,大鼠或小鼠抗体,并且受者将是人类构架或人共有构架。一般地,提供CDR的免疫球蛋白称作“供者”并且提供构架的免疫球蛋白称作“接纳体”。在一个实施方案中,供者免疫球蛋白是非人类(例如,啮齿类)的。接纳体构架是天然存在的(例如,人类)构架或共有构架或与之约85%或更高、优选地90%、95%、99%或更高同一的序列)。

[0338] 如本文所用,术语“共有序列”指从相关序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见,例如,Winnaker,From Genes to克隆(Verlagsgesellschaft,Weinheim,德国1987))。在蛋白家族中,共有序列中的每个位置由该家族中这个位置处出现最频繁的氨基酸占据。如果两个氨基酸以相同频率出现,则可以在共有序列中包括任一个氨基酸。“共有构架”指共有的免疫球蛋白序列中的构架区。

[0339] 抗体可以通过本领域已知的方法人源化(参见,例如,Morrison,S.L.,1985,Science 229:1202-1207;通过Oi等人,1986,BioTechniques 4:214并且通过Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。

[0340] 可以通过CDR移植或CDR取代产生人源化抗体或CDR移植抗体,其中可以替换免疫球蛋白链的一个、两个或全部CDR。参见,例如,美国专利5,225,539;Jones等人,1986Nature 321:552-525;Verhoeyan等人,1988Science 239:1534;Beidler等人,1988J.Immunol.141:4053-4060;Winter US 5,225,539,所述全部文献的内容因而明确地通过引用的方式并入。Winter描述了一种可以用来制备本发明人源化抗体的CDR移植方法(1987年3月26日提交的英国专利申请GB 2188638A;Winter US 5,225,539),所述文献的内容明确地通过引用的方式并入。

[0341] 也处于本发明的范围内是其中已经取代、缺失或添加特定氨基酸的人源化抗体。从供者选择氨基酸的标准在US5585089,例如US5585089的第12－16栏描述,所述文献的内容因而通过引用的方式并入。使抗体人源化的其他技术在1992年12月23日公开的Padlan等人EP 519596 A1中描述。

[0342] 抗体分子可以是单链抗体。单链抗体(scFV)可以工程化(参见,例如,Colcher,D.等人(1999)Ann N Y AcadSci 880:263-80;和Reiter,Y.(1996)Clin Cancer Res 2:245-52)。可以二聚化或多聚化单链抗体,以产生对相同靶蛋白的不同表位具有特异性的多价抗体。

[0343] 在另外的其他实施方案中,抗体分子具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区中;特别地,例如选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人)重链恒定区中的重链恒定区。在另一个实施方案中,抗体分子具有例如选自κ或λ的(例如,人)轻链恒定区中的轻链恒定区。恒定区可以经改变,例如,突变,以修饰抗体的特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中抗体具有:效应子功能;并且可以固定补体。在其他实施方案中抗体不招募效应细胞或固定补体。在另一个实施方案中,抗体具有结合Fc受体的减弱能力或没有这种能力。例如,它是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如,它具有诱变的或缺失的Fc受体结合区域。

[0344] 用于改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。可以通过将抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同残基,产生功能改变(例如,对效应子配体(如细胞上的FcR或补体C1组分)的亲和力改变)的抗体(参见,例如,EP 388,151 A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。可以描述相似类型的改变,其中如果应用于鼠或其他物种免疫球蛋白,所述改变将减少或消除这些功能。

[0345] 抗体分子可以用另一种功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)衍生化或与之连接。如本文所用,“衍生化的”抗体分子是已经被修饰的一种抗体分子。衍生化方法包括但不限于添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体如生物素。因此,本发明的抗体分子意在包括衍生化和其它修饰形式的本文所述抗体,包括免疫黏附分子。例如,抗体分子可以功能性连接(通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)至一个或多个其他分子实体,如另一种抗体(例如,双特异性抗体或双体抗体)、可检测物质、细胞毒性剂、药剂

(pharmaceutical agent)和/或可以介导所述抗体或抗体部分与另一种分子结合的蛋白质或肽(如,链霉亲和素核心区或多组氨酸标签)。

[0346] 通过交联两种或更多种抗体产生一个类型的衍生化抗体分子(交联相同类型或不同类型抗体,例如,以产生双特异性抗体)。合适的交联剂包括这些试剂,它们是具有由适宜间隔子分隔的两个不同反应性基团的异双官能试剂(例如,间-马来酰亚胺基苯甲酰-N-羟基琥珀酰亚胺酯)或同双官能试剂(例如,辛二酸二琥珀酰亚胺酯)。从Pierce Chemical Company,Rockford,Ill可获得这类接头。

[0347] 可以用其衍生(或标记)化本发明的抗体分子的可用可检测物质包括荧光化合物、多种酶、辅基、发光物质、生物发光物质、发射荧光的金属原子,例如,铕(Eu)和其他镧系元素和放射性物质(下文描述)。示例性荧光的可检测物质包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。也可以用可检测的酶,如碱性磷酸酶、辣根过氧化物、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等衍生化抗体。当抗体用可检测的酶衍生化时,通过添加这种酶用来产生可检测反应产物的额外试剂而检测所述抗体。例如,当可检测物质辣根过氧化物存在时,添加过氧化氢和二氨基联苯胺导致有色的反应产物,其是可检测的。抗体分子也可以用辅基(例如,链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素)衍生化。例如,抗体可以可以用生物素衍生化并且通过间接测量抗生物素蛋白或链霉亲和素结合作用而检出。合适荧光物质的例子包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光物质的例子包括鲁米诺;和生物发光物质的例子包括萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白。

[0348] 标记的抗体分子可以在多种情形下例如诊断性和/或实验性使用,所述情形包括(i)通过标准技术(如亲和色谱或免疫沉淀法)分离预定的抗原;(ii)检测(例如,细胞裂解物或细胞上清液中)的预定抗原,以评价蛋白质的丰度和表达模式;(iii)作为临床检验方法的组成部分,监测组织中的蛋白质水平,例如,以便确定给定治疗方案的有效性。

[0349] 抗体分子可以缀合至另一个分子实体,一般为标记物或治疗剂(例如,细胞毒或细胞抑制剂)或部分。放射性同位素可以用于诊断应用或治疗应用中。

[0350] 本发明提供了放射标记的抗体分子和标记抗体分子的方法。在一个实施方案中,公开了一种标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子与螯合剂接触,因而产生缀合的抗体。

[0351] 如上文讨论,抗体分子可以缀合至治疗剂。已经提到有治疗活性的放射性同位素。其他治疗剂的例子包括紫杉酚、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、佐柔比星、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、类美登素(maytansinoid),例如,美登醇(参见美国专利号5,208,020)、CC-1065(参见美国专利号5,475,092、5,585,499、5,846,545)及其类似物或同源物。治疗剂包括但不限于抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷基化剂(例如,氮芥、硫代苯丁酸氮芥、CC-1065、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和罗莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,佐柔比星(以前称为柔红霉素)和多柔比星)、抗生素(例如,更生霉素(dactinomycin)(以前称为放线菌素D)、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC))和抗有

丝分裂剂(例如,长春新碱、长春碱、紫杉酚和类美登素)。

[0352] 在一个方面,本发明表征了一种提供与本文公开的靶(例如PD-1受体)特异性结合的靶结合分子的方法。例如,靶结合分子是抗体分子。该方法包括:提供包含非人类蛋白质的至少一部分的靶蛋白,所述部分与人类靶蛋白的相应部分同源(与之至少70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%同一),但是差异至少一个氨基酸(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8或9个氨基酸);获得与抗原特异性结合的抗体分子;并且评价结合物调节靶蛋白活性的有效性。该方法还可以包括施用结合物(例如,抗体分子)或衍生物(例如,人源化抗体分子)至人类受试者。

[0353] 多特异性抗体分子

[0354] 在某些实施方案中,抗体分子是多特异性(例如,双特异性或三特异性)抗体分子。产生双特异性或异二聚抗体分子的方案是本领域已知的;包括但不限于例如,"结在扣中"方案,例如在US 5731168中描述;静电导引Fc配对,例如,如WO 09/089004、WO 06/106905和WO 2010/129304中所述;链交换工程化的结构域(SEED)异二聚体形成,例如,如WO 07/110205中所述;Fab臂交换,例如,如WO 08/119353、WO 2011/131746和WO 2013/060867中所述;双抗体缀合物,例如,使用具有胺反应基团和硫氢基反应基团的异双官能试剂,通过抗体交联以产生双特异性结构,例如,如US 4433059中所述;通过以下方式产生的双特异性抗体决定簇:借助两条重链之间二硫键的还原和氧化循环重组来自不同抗体的半抗体(重链-轻链对或Fab),例如,如US 4444878中所述;三功能抗体,例如,通过巯基反应基团交联的三个Fab'片段,例如,如US 5273743中所述;生物合成性结合蛋白,例如,通过C末端尾部、优选地通过二硫键或胺反应性化学交联作用交联的一对scFv,例如,如US 5534254中所述;双功能抗体,例如,通过已经替换恒定结构域的亮氨酸拉链(例如,c-fos和c-jun)二聚化的具有不同结合特异性的Fab片段,例如,如US 5582996中所述;双特异性和寡特异性单价和寡价受体,例如,经一种抗体的CH1区和另一种抗体的VH区(一般具有缔合的轻链)之间的多肽间隔子连接的两种抗体(两个Fab片段)的VH-CH1区域,例如,如US 5591828中所述;双特异性DNA-抗体缀合物,例如,通过双链DNA片段交联抗体或Fab片段,例如,如US 5635602中所述;双特异性融合蛋白,例如,在两个scFv和完整恒定区域之间具有亲水螺旋肽接头的含有两个scFv的表达构建体,例如,如US 5637481中所述;多价和多特异性结合蛋白,例如,多肽的二聚体,所述多肽具有第一结构域连同Ig重链可变区的结合区和第二结构域连同Ig轻链可变区的结合区,总体上称作双体抗体(还涵盖产生双特异性、三特异性或四特异性分子的高级结构),例如,如US 5837242中所述;连接的迷你抗体构建体,其中连接的VL链和VH链进一步借助肽间隔子连接至抗体铰链区和CH3区,所述迷你抗体构建体可以二聚化以形成双特异性/多价分子,例如,如US 5837821中所述;在任一个方向与短肽接头(例如,5或10个氨基酸)连接或根本没有接头的VH结构域和VL结构域,所述VH结构域和VL结构域可以形成二聚体以形成双特异性双体抗体;三聚体和四聚体,例如,如US 5844094中所述;一系列通过肽键与可交联基团在C末端连接的VH结构域(或家族成员中的VL结构域),所述结构域进一步与VL结构域缔合以形成一系列FV(或scFv),例如,如US 5864019中所述;和将VH结构域和VL结构域均通过肽接头连接的单一链结合多肽借助非共价交联或化学交联并入多价结构以使用scFV或双体抗体类型样式,形成例如同源双价、异源双价、三价和四价结构,例如,如US 5869620中所述。额外的示例性多特异性和双特异性分子和产生这些分子的方法存在于例

如以下申请中:US5910573,US5932448,US5959083,US5989830,US6005079,US6239259,US6294353,US6333396,US6476198,US6511663,US6670453,US6743896,US6809185,US6833441,US7129330,US7183076,US7521056,US7527787,US7534866,US7612181,US2002/004587A1,US2002/076406A1,US2002/103345A1,US2003/207346A1,US2003/211078A1,US2004/219643A1,US2004/220388A1,US2004/242847A1,US2005/003403A1,US2005/004352A1,US2005/069552A1,US2005/079170A1,US2005/100543A1,US2005/136049A1,US2005/136051A1,US2005/163782A1,US2005/266425A1,US2006/083747A1,US2006/120960A1,US2006/204493A1,US2006/263367A1,US2007/004909A1,US2007/087381A1,US2007/128150A1,US2007/141049A1,US2007/154901A1,US2007/274985A1,US2008/050370A1,US2008/069820A1,US2008/152645A1,US2008/171855A1,US2008/241884A1,US2008/254512A1,US2008/260738A1,US2009/130106A1,US2009/148905A1,US2009/155275A1,US2009/162359A1,US2009/162360A1,US2009/175851A1,US2009/175867A1,US2009/232811A1,US2009/234105A1,US2009/263392A1,US2009/274649A1,EP346087A2,WO00/06605A2,WO02/072635A2,WO04/081051A1,WO06/020258A2,WO2007/044887A2,WO2007/095338A2,WO2007/137760A2,WO2008/119353A1,WO2009/021754A2,WO2009/068630A1,WO91/03493A1,WO93/23537A1,WO94/09131A1,WO94/12625A2,WO95/09917A1,WO96/37621A2,WO99/64460A1。上文所提及申请的内容是通过引用的方式完整地并入本文。

[0355] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子(例如,单特异性、双特异性或多特异性抗体分子)共价连接(例如,融合)至另一个配偶体,例如,蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子,例如,作为融合分子,例如融合蛋白。在其他实施方案中,融合分子包含一种或多种蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子。在一个实施方案中,细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对第一靶(例如,针对PD-1)的第一结合特异性、针对第二靶(例如,LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性,并且是任选地与白介素(例如,IL-12)结构域(例如,全长IL-12或其部分)连接。

[0356] "融合蛋白"和"融合多肽"指多肽具有共价连接在一起的至少两个部分,其中每个部分是具有不同特性的多肽。特性可以是生物学特性,如体外或体内活性。特性也可以是简单的化学特性或物理特性,如与靶分子结合、催化反应等。这两个部分可以通过单一肽键或通过肽接头直接连接,但是彼此符合可读框。

[0357] 本发明提供了编码上述抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0358] 用于组合中的示例性药剂

[0359] 本文中描述了包括一种或多种以下药剂的组合的方法和组合物:(i)增强抗原(例如,肿瘤抗原)呈递的药剂;(ii)增强效应细胞反应(例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药剂;或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药剂,由此治疗疾病,例如,过度增生性病状或疾病(例如,癌症)。在一些实施方案中,该组合包括PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)。本文中提供了可用于这些组合中的示例性药剂。

[0360] 示例性STING激动剂

[0361] 在一个实施方案中,该组合包含STING激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治

疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，乳腺癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、软组织肉瘤、食管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫颈癌、或基底细胞癌)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL)或淋巴瘤(例如，边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤))。在一些实施方案中，癌症选自头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)，皮肤癌(例如黑素瘤)，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0362] 在一些实施方案中，STING激动剂是环状二核苷酸，例如，包含嘌呤核碱基或嘧啶核碱基(例如，腺苷核碱基、鸟嘌呤核碱基、尿嘧啶核碱基、胸腺嘧啶核碱基或胞嘧啶核碱基)的环状二核苷酸。在一些实施方案中，环状二核苷酸的核碱基包含相同的核碱基或不同的核碱基。

[0363] 在一些实施方案中，STING激动剂包含腺苷核碱基或鸟苷核碱基。在一些实施方案中，STING激动剂包含一个腺苷核碱基和一个鸟苷核碱基。在一些实施方案中，STING激动剂包含两个腺苷核碱基或两个鸟苷核碱基。

[0364] 在一些实施方案中，STING激动剂包含修饰的环状二核苷酸，例如，包含修饰的核碱基、修饰的核糖或修饰的磷酸酯键。在一些实施方案中，修饰的环状二核苷酸包含修饰的磷酸酯键，例如，硫代磷酸酯。

[0365] 在一些实施方案中，STING激动剂包含具有2',5'或3',5'磷酸酯键的环状二核苷酸(例如，修饰的环状二核苷酸)。在一些实施方案中，STING激动剂包含在磷酸酯键周围具有Rp或Sp立体化学的环状二核苷酸(例如，修饰的环状二核苷酸)。

[0366] 在一些实施方案中，STING激动剂是Rp,Rp二硫2',3'c-二-AMP(例如，Rp,Rp-二硫c-[A(2',5')pA(3',5')p])或其环状二核苷酸类似物。在一些实施方案中，STING激动剂是美国专利公开号US 2015/0056224中所述的化合物(例如，图2c中的化合物，例如，化合物21或化合物22)。在一些实施方案中，STING激动剂是c-[G(2',5')pG(3',5')p]、二硫核糖O-取代的其衍生物或PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图4中所述的化合物。在一些实施方案中，STING激动剂是c-[A(2',5')pA(3',5')p]或其二硫核糖O取代的衍生物，或是PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图5中所述的化合物。在一些实施方案中，STING激动剂是c-[G(2',5')pA(3',5')p]或其二硫核糖O取代的衍生物，或是PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图5中所述的化合物。在一些实施方案中，STING激动剂是2'-O-炔丙基-环状-[A(2',5')pA(3',5')p](2'-O-炔丙基-ML-CDA)或PCT公开号WO 2014/189806的图7中所述的化合物。

[0367] 其他示例性STING激动剂例如在PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806以及美国公开号2015/0056225中公开。

[0368] 示例性TLR激动剂

[0369] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含Toll样受体(TLR)激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，乳腺癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、软组织肉瘤、食管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫颈癌、或基底细胞癌)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL)或淋巴瘤(例如，边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤))。

[0370] TLR是起初作为天然免疫系统识别微生物病原体的传感器鉴定的模式识别受体家族。在人类中，TLR包括TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9和TLR-10。TLR-1、-2、-4、-5和-6表达在细胞表面上并且TLR-3、-7/8、和-9表达在ER区室中。可以基于不同的TLR表达模式鉴定人树状细胞亚群。人树状细胞的髓样或“常规”亚群表达TLR 1-8并且树状细胞的浆细胞样亚群仅表达TLR-7和TLR-9。配体与TLR结合激发胞内信号传导途径的级联，这些信号传导途径诱导参与炎症和免疫的因子产生。一旦刺激，人树状细胞的髓样亚群和浆细胞样亚群分别导致抗原特异性$CD4^+$ T细胞和$CD8^+$ T细胞致敏及NK细胞和T细胞活化。

[0371] 在一些实施方案中，TLR激动剂选自以下一者或多者：TLR-1激动剂、TLR-2激动剂、TLR-3激动剂、TLR-4激动剂、TLR-5激动剂、TLR-6激动剂、TLR-7激动剂、TLR-8激动剂、TLR-9激动剂、TLR-10激动剂、TLR-1/2激动剂、TLR-2/6激动剂或TLR-7/8激动剂。在一个实施方案中，TLR激动剂是TLR7激动剂。

[0372] 在一些实施方案中，TLR激动剂是咪喹莫特或3-(2-甲基丙基)-3,5,8-三氮杂三环并[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),2(6),4,7,10,12-六烯-7-胺。咪喹莫特或3-(2-甲基丙基)-3,5,8-三氮杂三环并[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),2(6),4,7,10,12-六烯-7-胺可以结合于并激活TLR-7和/或TLR-8。

[0373] 在一些实施方案中，TLR激动剂是852A。852A例如在Inglefield等人，J Interferon Cytokine Res.2008;28(4):253-63中公开。852A可以结合于并激活TLR-7和/或TLR-8。

[0374] 在一些实施方案中，TLR激动剂是卡介苗(BCG)。BCG可以结合于并激活TLR-9。

[0375] 在一些实施方案中，TLR激动剂是EMD 120108。EMD 120108是含有硫代磷酸酯寡脱氧核苷酸的合成性寡核苷酸。EMD 1201081可以例如在单核细胞/巨噬细胞、浆细胞样树状细胞(DC)和B细胞中结合于并激活TLR-9，从而启动免疫信号传导途径、活化B细胞并诱导T辅助细胞产生细胞因子。

[0376] 在一些实施方案中，TLR激动剂是IMO-2055。IMO-2055是含有非甲基化CpG二核苷酸的合成性寡核苷酸。模拟细菌DNA中的非甲基化CpG序列，IMO-2055可以例如在单核细胞/巨噬细胞、浆细胞样树状细胞(DC)和B细胞中结合于并激活TLR-9，从而启动免疫信号传导途径并活化B细胞和DC以及诱导T辅助细胞产生细胞因子。

[0377] 可以在组合中使用的其他示例性TLR激动剂例如包括TLR-1/2激动剂(例如，Pam3Cys)、TLR-2激动剂(例如，CFA、MALP2、Pam2Cys、FSL-1或Hib-OMPC)、TLR-3激动剂(例如，聚肌苷酸:聚胞苷酸(聚I:C)、聚腺苷酸-聚尿苷酸(聚AU)、用聚-L-赖氨酸和羧甲基纤维素稳定化的聚肌苷酸-聚胞苷酸(**Hiltonol®**))、TLR-4激动剂(例如，单磷酰脂质A(MPL)、LPS、唾液酰-Tn(STn))、TLR-5激动剂(例如，细菌鞭毛蛋白)、TLR-7激动剂(例如，咪喹莫特)、TLR-7/8激动剂(例如，雷西莫特(resiquimod)或洛索立滨)和TLR-9激动剂(例如，非甲基化CpG二核苷酸(CpG-ODN))。

[0378] 在另一个实施方案中，TLR激动剂与(例如，如WO 2004060319和国际公开号WO 2014012479中所述的)GITR激动剂组合使用。

[0379] 示例性VEGFR抑制剂

[0380] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂

(例如,VEGFR(例如,VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)或VEGF)中一者或多者的抑制剂)。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,黑素瘤、乳腺癌、结肠癌、食管癌、胃肠道间质肿瘤(gastrointestinal Stromal tumor,GIST)、肾癌(例如,肾细胞癌)、肝癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌),例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤)。

[0381] 在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物。

[0382] 在一些实施方案中,VEGFR抑制剂是VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂、1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物。

[0383] 可以在本文公开的组合中使用的其他示例性VEGFR途径抑制剂例如包括贝伐珠单抗(AVASTIN®)、阿昔替尼(INLYTA®);丙氨酸布立尼布(BMS-582664、((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧)丙-2-基)2-氨基丙酸酯);索拉非尼(NEXAVAR®);帕唑帕尼(VOTRIENT®);苹果酸舒尼替尼(SUTENT®);西地尼布(cediranib)(AZD2171,CAS 288383-20-1);尼达尼布(vargatef)(BIBF1120,CAS 928326-83-4);foretinib(GSK1363089);替拉替尼(telatinib)(BAY57-9352,CAS 332012-40-5);阿帕替尼(apatinib)(YN968D1,CAS 811803-05-1);伊马替尼(GLEEVEC®);普纳替尼(ponatinib)(AP24534,CAS 943319-70-8);替沃扎尼(tivozanib)(AV951,CAS 475108-18-0);瑞格非尼(BAY73-4506,CAS 755037-03-7);二盐酸瓦他拉尼(Vatalanib dihydrochloride)(PTK787,CAS 212141-51-0);布立尼布(Brivanib)(BMS-540215,CAS 649735-46-6);凡德他尼(CPRELSA®或AZD6474);二磷酸莫特塞尼(AMG706,CAS 857876-30-3、N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺,在PCT公开号WO 02/066470中描述);二乳酸多韦替尼(TKI258,CAS 852433-84-2);linfanib(ABT869,CAS 796967-16-3);卡博替尼(cabozantinib)(XL184,CAS 849217-68-1);来他替尼(CAS 111358-88-4);N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫代]-2-噻唑基]-4-哌啶甲酰胺(BMS38703,CAS 345627-80-7);((3R,4R)-4-氨基-1-((4-((3-甲氧苯基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514);N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氢-2-甲基环戊[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺(XL647,CAS 781613-23-8);4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲酰胺(BHG712,CAS 940310-85-0);和阿柏西普(aflibercept)(EYLEA®)和内皮抑素(ENDOSTAR®)。

[0384] 可以在本文公开的组合中使用的示例性抗VEGF抗体例如包括与杂交瘤ATCC HB 10709产生的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1(根据Presta等人,(1997)Cancer Res.57:4593-4599生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体)相同的表位结合的单克隆抗体。在一个实施方案中,抗VEGF抗体是贝伐珠单抗(BV),也称作rhuMAb VEGF或AVASTIN®。它包含突变的

人IgG1构架区和来自阻断人VEGF与其受体结合的鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的抗原结合互补决定区。贝伐珠单抗和其他人源化抗VEGF抗体进一步在2005年2月26日颁布的美国专利号6,884,879中描述。额外的抗体包括G6或B20系列抗体(例如,G6-31、B20-4.1),如PCT公开号WO 2005/012359、PCT公开号WO 2005/044853中所述,这些专利申请的内容通过引用方式明确并入本文。对于额外的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297、WO 98/45332、WO 96/30046、WO 94/10202、EP 0666868 B1、美国专利申请公开号2006009360、20050186208、20030206899、20030190317、20030203409和20050112126以及Popkov等人,Journal of Immunological Methods 288:149-164(2004)。其他抗体包括与人VEGF上功能性表位结合的那些,所述功能性表位包含残基F17,M18,D19,Y21,Y25,Q89,191,K101,El 03和C104,或备选地,包含残基F17,Y21,Q22,Y25,D63,183和Q89。

[0385] 示例性c-MET抑制剂

[0386] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含c-MET的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,非小细胞肺癌、胰腺癌、肝癌、甲状腺癌(例如,间变性甲状腺癌)、脑肿瘤(例如,成胶质细胞瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)或头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)。在某些实施方案中,癌症是肝癌,例如肝细胞癌(HCC)(例如,表达c-MET的HCC)。

[0387] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是化合物A17或在美国专利号7,767,675和8,420,645中描述的化合物。c-MET(一种在许多肿瘤细胞类型中过量表达或突变的受体酪氨酸激酶)在肿瘤细胞增殖、存活、侵袭、转移和肿瘤血管生成中发挥关键作用。抑制c-MET可以在过量表达c-MET蛋白或表达组成型激活的c-MET蛋白的肿瘤细胞中诱导细胞死亡。

[0388] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是JNJ-38877605。JNJ-38877605是可口服的c-Met小分子抑制剂。JNJ-38877605与c-MET选择性结合,因而抑制c-MET磷酸化并破坏c-MET信号转导途径。

[0389] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是AMG 208。AMG 208是c-MET的选择性小分子抑制剂。AMG 208抑制c-MET的配体依赖性和配体非依赖性激活、抑制其酪氨酸激酶活性,这可以在过量表达c-MET的肿瘤中导致细胞生长抑制。

[0390] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是AMG 337。AMG 337是可口服生物利用的c-Met抑制剂。AMG 337与c-MET选择性结合,因而破坏c-MET信号转导途径。

[0391] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是LY2801653。LY2801653是可口服的c-Met小分子抑制剂。LY2801653与c-MET选择性结合,因而抑制c-MET磷酸化并破坏c-MET信号转导途径。

[0392] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是MSC2156119J。MSC2156119J是可口服生物利用的c-Met抑制剂。MSC2156119J与C-MET选择性结合,这抑制c-MET磷酸化并破坏c-Met介导的信号转导途径。

[0393] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是capmatinib。Capmatinib又称作INCB028060。Capmatinib是可口服生物利用的c-MET抑制剂。Capmatinib与c-Met选择性结合,因而抑制c-Met磷酸化并破坏c-Met信号转导途径。

[0394] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是克里唑替尼。克里唑替尼又称作PF-02341066。克里唑替尼是受体酪氨酸激酶即间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met/肝细胞生长因子受体

(HGFR)的可口服的基于氨基吡啶的抑制剂。克里唑替尼,以ATP-竞争性方式,结合并抑制ALK激酶和ALK融合蛋白。此外,克里唑替尼抑制c-Met激酶,并破坏c-Met信号传导途径。总之,这种药物抑制肿瘤细胞生长。

[0395] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是golvatinib。Golvatinib是c-MET和VEGFR-2的可口服生物利用的双重激酶抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。Golvatinib与c-MET和VEGFR-2结合并抑制二者的活性,这可以抑制过量表达这些受体酪氨酸激酶的肿瘤细胞生长和肿瘤细胞存活。

[0396] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是tivantinib。Tivantinib又称作ARQ 197。Tivantinib是可口服生物利用的c-MET小分子抑制剂。Tivantinib与c-MET蛋白结合并破坏c-MET信号转导途径,这可以在过量表达c-MET蛋白或表达组成型激活的c-Met蛋白的肿瘤细胞中诱导细胞死亡。

[0397] 示例性TGFb抑制剂

[0398] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含转化生长因子β(TGF-β)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,脑癌(例如,胶质瘤)、黑素瘤、肾癌(例如,肾细胞癌)、胸膜恶性间皮瘤(例如,复发胸膜恶性间皮瘤)或乳腺癌(例如,转移性乳腺癌))。在某些实施方案中,癌症选自结肠直肠癌(例如,微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC),肝癌(例如肝细胞癌),肺癌(例如非小细胞肺癌(HSCLC)),乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC)),TGFb表达癌,胰腺癌,前列腺癌或肾癌(例如肾细胞癌)。

[0399] TGF-β属于结构相关细胞因子的大家族,包括例如骨形态发生蛋白(BMP),生长和分化因子,激活蛋白和抑制素。在一些实施方案中,本文所述的TGF-β抑制剂可以结合和/或抑制TGF-β的一种或多种同种型(例如,TGF-β1,TGF-β2或TGF-β3中的一种,两种或全部)。

[0400] 在正常条件下,例如通过诱导抗增殖和细胞凋亡应答,TGF-β维持稳态并限制上皮细胞谱系,内皮细胞谱系,神经元细胞谱系和造血细胞谱系的生长。典型和非典型信号途径涉及对TGF-β的细胞应答。TGF-β/Smad典型途径的激活可以介导TGF-β的抗增殖作用。非典型的TGF-β途径可以活化另外的细胞内途径,例如促分裂原活化蛋白激酶(MAPK),磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B,Rho样GTP酶(Tian et al.Cell Signal.2011;23(6):951-62;Blobe et al.N Engl J Med.2000;342(18):1350-8),因此调节上皮至间质转化(EMT)和/或细胞运动性。

[0401] TGF-β信号途径的改变与人类疾病有关,例如癌症,心血管疾病,纤维化,生殖障碍和伤口愈合。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,TGF-β在癌症中的作用取决于疾病状况(例如肿瘤阶段和遗传改变)和/或细胞背景。例如,在癌症晚期,TGF-β可以通过例如促进肿瘤生长(例如诱导EMT),阻断抗肿瘤免疫应答,增加肿瘤相关纤维化或增强血管生成来调节癌症相关过程(Wakefield and Hill Nat Rev Cancer.2013;13(5):328-41)。在某些实施方案中,包含本文所述的TGF-β抑制剂的组合用于治疗晚期阶段的癌症、转移性癌症或晚期癌症。

[0402] 临床前证据表明TGF-β在免疫调节中起重要作用(Wojtowicz-Praga Invest New Drugs.2003;21(1):21-32;Yang et al.Trends Immunol.2010;31(6):220-7)。TGF-β可通过几种机制下调宿主免疫应答,例如T辅助细胞平衡向Th2免疫表型的转变;抑制抗肿瘤Th1型应答和M1型巨噬细胞;抑制细胞毒性CD8+T淋巴细胞(CTL),NK淋巴细胞和树突细胞功能,

产生CD4+CD25+T调节细胞;或促进具有免疫抑制细胞因子(例如IL10或VEGF)、促炎细胞因子(例如IL6,TNFα或IL1)的分泌介导的促肿瘤活性的M2型巨噬细胞和产生具有基因毒性活性的活性氧类别(ROS)(Yang et al.Trends Immunol.2010;31(6):220-7;Truty and Urrutia Pancreatology.2007;7(5-6):423-35;Achyut et al Gastroenterology.2011;141(4):1167-78)。

[0403] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂是fresolimumab(CAS登录号:948564-73-6)。Fresolimumab又称作GC1008。Fresolimumab是结合并抑制TGF-β同工型1、2和3的人单克隆抗体。

[0404] Fresolimumab的重链具有以下氨基酸序列:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:238)。Fresolimumab的轻链具有以下氨基酸序列:

[0405]

ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:239)。

[0406] Fresolimumab例如在WO 2006/086469、US 8,383,780和US 8,591,901中公开。

[0407] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂是XOMA 089。XOMA 089又称作XPA.42.089。XOMA 089是特异性结合并中和TGF-β1和2配体的全人单克隆抗体。

[0408] XOMA 089的重链可变区具有以下氨基酸序列:QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:240)(WO 2012/167143中作为SEQ ID NO:6公开)。XOMA 089的轻链可变区具有以下氨基酸序列:

[0409]

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG(SEQ ID NO:241)(WO 2012/167143中作为SEQ ID NO:8公开)。

[0410] XOMA 089以高亲和力与人TGF-β同种型结合。一般来说,XOMA 089与TGF-β1和TGF-β2以高亲和力结合,对TGF-β3的结合程度较低。在Biacore测定中,人TGF-β上XOMA 089的K_D对于TGF-β1是14.6pM,对于TGF-β2是67.3pM,对于TGF-β3是948pM。鉴于与所有三种TGF-β同种型的高亲和力结合,在某些实施方案中,在如本文所述XOMA 089剂量下,XOMA 089预期与TGF-β1,2和3结合。XOMA 089与啮齿动物和食蟹猴TGF-β交叉反应并在体外和体内显示功能活性,使得啮齿动物和食蟹猴是用于毒理学研究的相关物种。

[0411] 在某些实施方案中,所述组合包括PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和TGF-β抑制剂(例如本文所述的TGF-β抑制剂)。

[0412] 不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，对PD-1免疫疗法的抗性与转录标签的存在相关，所述转录标签包括例如与TGF-β信号传导和TGF-β依赖性过程，例如伤口愈合或血管生成相关的基因(Hugo et al.Cell.2016;165(1):35-44)。在一些实施方案中，TGF-β阻断延长了抑制PD-1/PD-L1轴的疗法的治疗窗口。例如，通过调节肿瘤微环境，例如血管发生，纤维化或影响效应T细胞募集的因子，TGF-β抑制剂可以影响PD-1免疫疗法的临床益处(Yang et al.Trends Immunol.2010;31(6):220-7;Wakefield and Hill Nat Rev Cancer.2013;13(5):328-41;Truty and Urrutia Pancreatology.2007;7(5-6):423-35)。

[0413] 不希望受理论束缚，还认为在一些实施方案中，抗肿瘤免疫周期的许多要素都表达PD-1和TGF-β受体，并且PD-1和TGF-β受体可能传播非冗余的细胞信号。例如，在先天性前列腺癌的小鼠模型中，使用TGFBRII的显性阴性形式或废除T细胞中的TGF-β产生可延迟肿瘤生长(Donkor et al.Immunity.2011;35(1):123-34;Diener et al.Lab Invest.2009;89(2):142-51)。对小鼠前列腺(TRAMP)小鼠的转基因腺癌的研究表明阻断过继转移的T细胞中的TGF-β信号传导增加了它们的持久性和抗肿瘤活性(Chou et al.J Immunol.2012;189(8):3936-46)。转移的T细胞的抗肿瘤活性可随时间降低，部分归因于肿瘤浸润淋巴细胞中的PD-1上调，支持如本文所述的PD-1和TGF-β抑制的组合。鉴于其PD-1的高表达水平及其对TGF-β刺激的应答性，使用针对PD-1或TGF-β的中和抗体也可影响Tregs(Riella et al.Am J Transplant.2012;12(10):2575-87)，支持PD-1和TGF-β抑制的组合治疗癌症，例如通过增强Treg分化和功能的调节。

[0414] 不希望受理论束缚，认为癌症可以使用TGF-β逃避免疫监视以促进肿瘤生长和转移进展。例如，在某些晚期癌症中，高水平的TGF-β与肿瘤侵袭性和不良预后相关，并且TGF-β途径可以促进一种或多种癌细胞运动性，侵袭性，EMT或干细胞表型。由癌细胞和白细胞群体介导的免疫调节(例如，通过多种细胞表达或分泌的分子，例如IL-10或TGF-β)可限制对作为某些患者的单一疗法的检查点抑制剂的应答。在某些实施方案中，用TGF-β与检查点抑制剂(例如，本文所述的PD-1抑制剂)的组合抑制用于治疗对检查点抑制剂(例如抗-PD-1)单一疗法无反应或反应差的癌症，例如胰腺癌或结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS-CRC))。在其他实施方案中，TGF-β与检查点抑制剂(例如本文所述的PD-1抑制剂)的组合抑制被用于治疗显示高水平效应T细胞浸润的癌症，例如肺癌(例如非小细胞肺癌)，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)，肝癌(例如肝细胞癌)，前列腺癌或肾癌(例如透明细胞肾细胞癌)。在一些实施方案中，TGF-β抑制剂和PD-1抑制剂的组合产生协同效应。

[0415] 在一个实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.1mg/kg和20mg/kg之间，例如0.1mg/kg和15mg/kg之间，0.1mg/kg和12mg/kg之间，0.3mg/kg和6mg/kg之间，1mg/kg和3mg/kg之间，0.1mg/kg和1mg/kg之间，0.1mg/kg和0.5mg/kg之间，0.1mg/kg和0.3mg/kg之间，0.3mg/kg和3mg/kg之间，0.3mg/kg到1mg/kg之间，在3mg/kg与6mg/kg之间或在6mg/kg与12mg/kg之间的剂量，例如以约0.1mg/kg，0.3mg/kg，0.5mg/kg，1mg/kg，3mg/kg，6mg/kg，12mg/kg或15mg/kg的剂量，例如每周一次，每两周一次，每三周一次，每四周一次或每六周一次施用。

[0416] 在一个实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.1mg/kg-15mg/kg的剂量(例如在0.3mg/kg和12mg/kg之间或在1mg/kg和6mg之间，例如约0.1mg/kg，0.3mg/kg，1mg/kg，3mg/kg，6mg/kg，12mg/kg或15mg/kg)，例如每三周

一次施用。例如，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物可以以0.1mg/kg和1mg/kg之间的剂量(例如0.1mg/kg和1mg/kg之间，例如0.3mg/kg)，例如每三周一次施用。在一个实施方案中，静脉内施用TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物。

[0417] 在一个实施方案中，所述组合包括TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物和PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体)。

[0418] 在一个实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.1mg/kg-15mg/kg的剂量(例如在0.3mg/kg至12mg/kg之间或在1mg/kg至6mg之间，例如约0.1mg/kg，0.3mg/kg，1mg/kg，3mg/kg，6mg/kg，12mg/kg或15mg/kg)，例如每三周一次，例如静脉内施用，并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以50mg至500mg之间的剂量(例如，100mg至400mg之间，例如，以约100mg，200mg，300mg或400mg的剂量)，例如每3周一次或每4周一次，例如通过静脉内输注施用。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以100mg至300mg的剂量(例如，以约100mg，200mg或300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0419] 在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以约0.1mg/kg或0.3mg/kg的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以约100mg的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注。在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以约0.3mg/kg的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以约100mg或300mg的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注。在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以约1mg/kg，3mg/kg，6mg/kg，12mg/kg，或15mg/kd的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以约300mg的剂量施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注。

[0420] 在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.1mg至0.2mg(例如约0.1mg/kg)的剂量施用，例如，每三周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以50mg至200mg(例如约100mg)的剂量施用，例如，每三周一次，例如通过静脉内输注。

[0421] 在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.2mg至0.5mg(例如约0.3mg/kg)的剂量施用，例如每三周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以50mg至200mg(例如约100mg)的剂量施用，例如，每三周一次，例如通过静脉内输注。

[0422] 在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.2mg至0.5mg(例如约0.3mg/kg)的剂量施用，例如每三周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用，例如，每三周一次，例如通过静脉内输注。

[0423] 在一些实施方案中，TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以0.5mg至2mg(例如约1mg/kg)的剂量施用，例如每三周一次，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用，例

如,每三周一次,例如通过静脉内输注。

[0424] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以2mg至5mg(例如约3mg/kg)的剂量施用,例如每三周一次,例如通过静脉内输注,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用,例如,每三周一次,例如通过静脉内输注。

[0425] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以5mg至10mg(例如约6mg/kg)的剂量施用,例如每三周一次,例如通过静脉内输注,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用,例如,每三周一次,例如通过静脉内输注。

[0426] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以10mg至15mg(例如约12mg/kg)的剂量施用,例如每三周一次,例如通过静脉内输注,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用,例如,每三周一次,例如通过静脉内输注。

[0427] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物以10mg至20mg(例如约15mg/kg)的剂量施用,例如每三周一次,例如通过静脉内输注,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量施用,例如,每三周一次,例如通过静脉内输注。

[0428] 在一些实施方案中,在施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)之前施用TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物。在其他实施方案中,在施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)之后施用TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物。在某些实施方案中,分开施用TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物和PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子),两次施用之间至少有30分钟(例如至少1,1.5或2小时)的中断。

[0429] 在一个实施方案中,将TGF-β抑制剂XOMA 089或PCT公开号WO2012/167143中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用,以治疗胰腺癌,结肠直肠癌(例如,微卫星稳定结肠直肠癌(MSS-CRC)),肺癌(例如非小细胞肺癌),乳腺癌(例如三阴性乳腺癌),肝癌(例如肝细胞癌),前列腺癌或肾癌(例如透明细胞肾细胞癌)。

[0430] 示例性IDO/TDO抑制剂

[0431] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)和/或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,黑素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、鳞状细胞头颈癌、卵巢癌、腹膜癌症、输卵管癌症、乳腺癌(例如,转移性或HER2阴性乳腺癌)),例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤,例如,非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)))。

[0432] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂选自(4E)-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-亚硝基亚甲基]-1,2,5-噁二唑-3-胺(也称作INCB24360)、indoximod(1-甲基-D-色氨酸)或α-环己基-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-乙醇(也称作NLG919)。

[0433] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂是epacadostat(CAS登录号:1204669-58-8)。Epacadostat又称作INCB24360或INCB024360(Incyte)。Epacadostat是强力和选择性吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂,IC_{50}为10nM,对其他相关的酶如IDO2或色氨酸2,3-双加氧酶

(TDO)具有高度选择性。

[0434] 在一些实施方案中，IDO/TDO抑制剂是indoximod(New Link Genetics)。Indoximod(1-甲基-色氨酸的D异构体)是口服施用的小分子吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)途径抑制剂，其破坏肿瘤逃避免疫介导的摧毁作用的机制。

[0435] 在一些实施方案中，IDO/TDO抑制剂是NLG919(New Link Genetics)。NLG919是在无细胞测定法中Ki/EC_{50}为7nM/75nM的强力IDO(吲哚胺-(2,3)-双加氧酶)途径抑制剂。

[0436] 在一些实施方案中，IDO/TDO抑制剂是F001287(Flexus/BMS)。F001287是吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)的小分子抑制剂。

[0437] 示例性A2AR拮抗剂

[0438] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含腺苷A2a受体(A2aR)拮抗剂(例如，A2aR途径的抑制剂，例如，腺苷抑制剂，例如，A2aR或CD-73的抑制剂)。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌是肺癌，例如，非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0439] 在一些实施方案中，A2aR拮抗剂是伊曲茶碱(CAS登录号:155270-99-8)。伊曲茶碱又称作KW-6002或8-[(E)-2-(3,4-二甲氧苯基)乙烯基]-1,3-二乙基-7-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮。伊曲茶碱例如在LeWitt等人(2008)Annals of Neurology 63(3):295-302)中公开。

[0440] 在一些实施方案中，A2aR拮抗剂是tozadenant(Biotie)。Tozadenant又称作SYN115或4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。Tozadenant阻断内源腺苷在A2a受体处的作用，例如，导致激发多巴胺在D2受体处的作用及抑制谷氨酸盐在mGluR5受体处的作用。例如，在一些实施方案中，A2aR拮抗剂是普瑞德南特(preladenant)(CAS登录号:377727-87-2)。普瑞德南特又称作SCH420814或2-(2-呋喃基)-7-[2-[4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-哌嗪基]乙基]7H-吡唑并[4,3-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺。普瑞德南特作为腺苷A2A受体处的强力和选择性拮抗剂发挥作用的药物开发。

[0441] 在一些实施方案中，A2aR拮抗剂是vipadenan。Vipadenan例如又称作BIIB014、V2006或3-[(4-氨基-3-甲基苯基)甲基]-7-(呋喃-2-基)三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺。例如，在一些实施方案中，A2aR拮抗剂例如是PBF-509(Palobiofarm)。在一些实施方案中，A2aR拮抗剂(例如，PBF-509)按约80mg、160mg或240mg的每日剂量施用。

[0442] 其他示例性A2aR拮抗剂例如包括ATL-444、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、VER-6623、VER-6947、VER-7835、CGS-15943或ZM-241,385。

[0443] 在一些实施方案中，A2aR拮抗剂是A2aR途径拮抗剂(例如，CD-73抑制剂，例如，抗CD73抗体)是MEDI9447。MEDI9447是对CD73特异的单克隆抗体。通过CD73靶向腺苷的胞外产生可以减少腺苷的免疫抑制作用。MEDI9447据报告具有一系列活性，例如，抑制CD73外核苷酸酶活性，缓解AMP介导的淋巴细胞抑制和抑制同基因肿瘤生长。MEDI9447可以在肿瘤微环境内部驱动髓样和淋巴样浸润性白细胞群体的变化。这些变化例如包括CD8效应细胞和活化的巨噬细胞增加，以及髓样衍生抑制细胞(MDSC)和调节型T淋巴细胞的比例降低。

[0444] 示例性溶瘤性病毒

[0445] 在一些实施方案中，如本文所述的组合包含溶瘤性病毒。在实施方案中，溶瘤性病

毒能够在癌细胞中选择性复制并且触发癌细胞死亡或延缓其生长。在一些情况下，溶瘤性病毒对非癌细胞无影响或影响最小。在一些实施方案中，该组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌症是脑癌，例如成胶质细胞瘤(GBM)。溶瘤性病毒包括但不限于溶瘤性腺病毒、溶瘤性单纯疱疹病毒、溶瘤性逆转录病毒、溶瘤性细小病毒、溶瘤性痘苗病毒、溶瘤性辛德比斯病毒、溶瘤性流感病毒、或溶瘤性RNA病毒(例如，溶瘤性呼肠孤病毒、溶瘤性新城疫病毒(NDV)、溶瘤性麻疹病毒或溶瘤性水泡性口炎病毒(VSV))。

[0446] 在一些实施方案中，溶瘤病毒是重组疱疹病毒，例如包含编码GM-CSF的基因的单纯疱疹病毒(HSV)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，GM-CSF基因的插入可以增强抗肿瘤免疫应答，例如通过招募和刺激树突细胞至肿瘤部位。可以对病毒进行其他修饰，例如以减弱病毒和/或提高对癌细胞的选择性。在一些实施方案中，重组疱疹病毒缺乏功能性ICP34.5基因，功能性ICP47基因或两者。在一些实施方案中，ICP34.5基因的缺失防止非肿瘤细胞的HSV感染或提供肿瘤选择性复制。在一些实施方案中，ICP47基因的缺失允许或增加抗原呈递。缺失ICP47可以引起HSV US11基因的表达增加，并且允许US11被表达为立即早期基因而不是晚期基因。这可能进一步增强病毒复制程度和肿瘤细胞的溶瘤作用。在某些实施方案中，与其他HSV-1菌株相比，使用HSV-1菌株JS1例如改善肿瘤细胞杀伤能力。在某些实施方案中，重组疱疹病毒是talimogene laherparepvec(T-VEC)。T-VEC基于单纯疱疹病毒1型(HSV-1)，其被修饰以包括编码人GM-CSF的基因。例如在国际申请公开号WO 2014/036412中描述了Talimogene laherparepvec。在某些实施方案中，该组合用于治疗黑素瘤，头颈癌，胰腺癌，乳腺癌，结肠直肠癌或肾癌(例如肾细胞癌)。在一些实施方案中，溶瘤病毒是重组疱疹病毒，例如神经减退的复制限制性单纯疱疹病毒1型(HSV-1)。在一些实施方案中，重组疱疹病毒是ICP34.5基因缺失的。在一些实施方案中，重组疱疹病毒不能在非分裂细胞中复制。在一些实施方案中，重组疱疹病毒是从野生型菌株17工程改造的。在某些实施方案中，重组疱疹病毒是HSV1716(SEPREHVIR®)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，在肿瘤内注射后，溶瘤HSV1716在分裂细胞如肿瘤细胞中复制并将其裂解。例如在国际申请公开号WO 2003/068809中描述了HSV1716。在某些实施方案中，该组合用于治疗神经胶质瘤(例如高级别神经胶质瘤)，头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌)，黑素瘤，肝癌(例如肝细胞癌)，胸膜间皮瘤或非CNS儿科癌症。

[0447] 在一些实施方案中，溶瘤病毒是痘苗病毒。在一些实施方案中，痘苗病毒包括激活细胞毒性T细胞产生的基因(例如，含TIR结构域的衔接头诱导干扰素-β(TRIF)基因)，减少免疫阻断的基因(例如，羟基前列腺素脱氢酶15-(NAD)(HPGD)基因)或两者。在一些实施方案中，痘苗病毒的表面被去糖基化。在一些实施方案中，痘苗病毒具有选自癌症溶解，免疫适应，T细胞刺激或去除免疫抑制的一种或多种(例如，两种，三种或全部)性质。在一些实施方案中，痘苗病毒是从Western Reserve菌株改造的。在某些实施方案中，溶瘤病毒是WO-12(Western Oncolytics Ltd.,US)。在一些实施方案中，该组合用于治疗实体瘤。

[0448] 在一些实施方案中，溶瘤病毒是重组脊髓灰质炎病毒，例如活的减毒非致病性溶瘤病毒，其中内部核糖体进入位点(IRES)被异源IRES代替，例如以减少或避免神经毒力。在一些实施方案中，异源IRES是来自人鼻病毒2型(HRV2)的IRES。在一些实施方案中，重组脊髓灰质炎病毒是溶瘤脊髓灰质炎病毒PVS-RIPO(也称为PVSRIPO)。PVS-RIPO是口服脊髓灰质炎病毒Sabin 1型的遗传修饰的非致病性形式，其中脊髓灰质炎病毒上的内部核糖体进

入位点(IRES)被来自人类鼻病毒2型(HRV2)的IRES所取代。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,由于该重组病毒中的异源HRV2,PVS-RIPO优先在敏感的非神经元细胞(例如,多形性成胶质细胞瘤(GBM))中繁殖。在瘤内施用PVS-RIPO后,脊髓灰质炎病毒可被表达CD155(脊髓灰质炎病毒受体,PVR或NECL5)的肿瘤细胞选择性摄取并在其中复制,最终导致肿瘤细胞溶解。CD155是一种癌胚胎细胞粘附分子和肿瘤抗原,在某些癌症(如GMB)中异位表达,并在肿瘤细胞迁移,侵袭和转移中发挥作用。例如在国际申请公开号WO2014/081937中描述了PVS-RIPO。在一些实施方案中,该组合用于治疗实体瘤,例如表达CD155的实体瘤。在其他实施方案中,该组合用于治疗脑癌,例如成胶质细胞瘤。

[0449] 在一些实施方案中,溶瘤性病毒是US 2010/0178684 A1中描述的病毒,例如,重组溶瘤性病毒,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在一些实施方案中,重组溶瘤性病毒包含编码免疫应答或炎症反应抑制剂的核酸序列(例如,异源核酸序列),例如,如US 2010/0178684 A1中所述,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在实施方案中,重组溶瘤性病毒,例如,溶瘤性NDV,包含促凋亡蛋白(例如,凋亡素)、细胞因子(例如,GM-CSF、CSF、干扰素-γ、白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子-α)、免疫球蛋白(例如,针对ED-B纤连蛋白的抗体)、肿瘤相关抗原、双特异性衔接蛋白(例如,针对NDV HN蛋白和T细胞共刺激受体,如CD3或CD28的双特异性抗体或抗体片段;或人IL-2和针对NDV HN蛋白的单链抗体之间的融合蛋白)。参见,例如,Zamarin等人,Future Microbiol.7.3(2012):347-67,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在一些实施方案中,溶瘤性病毒是US 8591881 B2、US 2012/0122185 A1或US 2014/0271677 A1中描述的嵌合溶瘤性NDV,所述文献各自通过引用的方式完整地并入本文。

[0450] 在一些实施方案中,溶瘤性病毒包含条件复制型腺病毒(CRAd),其设计成排他地在癌细胞中复制。参见,例如,Alemany等人,Nature Biotechnol.18(2000):723-27。在一些实施方案中,溶瘤性腺病毒包括在Alemany等人的第725页上的表1中所述的那种,所述文献通过引用的方式完整并入本文。

[0451] 示例性溶瘤性病毒包括但不限于以下病毒:

[0452] B群溶瘤性腺病毒(ColoAd1)(PsiOxus Therapeutics Ltd.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02053220);

[0453] ONCOS-102(以前称为CGTG-102),其是包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的腺病毒(Oncos Therapeutics)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01598129);

[0454] VCN-01,其是编码人PH20透明质酸酶的基因修饰型溶瘤性人腺病毒(VCN Biosciences,S.L.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02045602和NCT02045589);

[0455] 条件复制型腺病毒ICOVIR-5,其是从野生型人腺病毒血清型5(Had5)衍生的病毒,已修饰成在视网膜母细胞瘤/E2F途径失调节的癌细胞中选择性复制(Institut Catalàd' Oncologia)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01864759);

[0456] Celyvir,其包含经溶瘤性腺病毒ICOVIR5感染的骨髓衍生的自体间充质干细胞(MSC)(Hospital Infantil UniversitarioNiñoJesús,Madrid,Spain/Ramon Alemany)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01844661);

[0457] CG0070,其是条件复制型溶瘤性血清型5腺病毒(Ad5),其中人E2F-1启动子驱动必需E1a病毒基因的表达,因而限制病毒复制和对Rb途径-缺陷肿瘤细胞的细胞毒性(Cold

Genesys,Inc.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02143804);或

[0458] DNX-2401(以前称为Δ-24-RGD),其是这样的腺病毒,所述腺病毒已经过工程化以在视网膜母细胞瘤(Rb)途径缺陷性细胞中选择性复制并更高效地感染表达某些RGD结合性整联蛋白的细胞(Clinica Universidad de Navarra,Universidad de Navarra/DNAtrix,Inc.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01956734)。

[0459] 在一些实施方案中,将本文所述的溶瘤性病毒通过注射,例如皮下、动脉内、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射施用。在实施方案中,将本文所述的溶瘤性病毒按瘤内、经皮、经粘膜、口服、鼻内方式或通过肺施用法施用。

[0460] 示例性疫苗,例如,支架疫苗

[0461] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含疫苗,例如,支架疫苗。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症。

[0462] 癌疫苗例如在PCT公开号WO 2007/070660与WO 2012/167230、EP 1960009 B1、美国专利号US 8,067,237与US 8,932,583和美国公开号US 2011/0020216中公开。可以在癌疫苗中使用的组分(例如,可植入的支架材料)例如在PCT公开号WO 2009/102465和WO 2013/106852中公开。可以用于施用癌疫苗的方法例如在PCT公开号WO 2013/158673、WO 2012/048165和WO 2012/149358中公开。

[0463] 在一些实施方案中,癌疫苗包括大孔支架,所述大孔支架包含(i)细胞或细胞招募组合物,和(ii)能够诱导或促进细胞移行的部署信号,和(iii)涂布或播种到支架上/进入其中的生物活性组合物,其引起招募入支架的细胞受到修饰。修饰的细胞移行可以由开放互联的大孔和部署信号促进。

[0464] 在一些实施方案中,癌疫苗通过施用携带招募组合物和靶抗原组合物的多孔支架,诱导针对癌靶的内源免疫应答,其中内源抗原呈递细胞被招募入支架以遇到抗原并且所述细胞常驻于此,直至部署信号诱导离开抵达支架外部的淋巴结组织,因而刺激针对所述癌靶的内源免疫应答。

[0465] 在一些实施方案中,癌疫苗用来从哺乳动物使用支架组合物移除靶细胞。

[0466] 在一些实施方案中,通过招募癌细胞至植入的支架并使用细胞毒性剂破坏细胞,生成原位癌疫苗。

[0467] 在一些实施方案中,使用胞嘧啶-鸟苷寡核苷酸(CpG-ODN)作为支架的组分,所述组分可以有效地再编程及部署招募至支架的树状细胞,并且产生有效的抗肿瘤反应。

[0468] 在一些实施方案中,聚肌苷-聚胞苷酸(聚I:C)和/或CpG ODN用来对肿瘤抑制作用产生协同影响。

[0469] 在一些实施方案中,例如使用包含免疫细胞招募化合物(例如,GM-CSF)和免疫细胞活化化合物(例如,CpG ODN)以及任选地包含抗原(如肿瘤裂解物)的多孔杆,以激发针对疫苗抗原的免疫应答。在一些实施方案中,在注射水凝胶后在水凝胶内部原位形成促进招募或释放细胞的孔。在一些实施方案中,使用可注射性形状记忆多孔水凝胶聚合物,用于施用。

[0470] 在其他实施方案中,本文公开的组合包括癌疫苗或肿瘤疫苗。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性例子包括黑素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽、经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞、基于DNA的疫苗、基于RNA的疫苗和基于病

毒转导的疫苗。癌疫苗可以是预防性的或治疗性的。

[0471] 已经构思了针对肿瘤的许多实验性接种策略(参见Rosenberg,S.,2000,Development of Cancer Vaccines,ASCO Educational BookSpring:60-62;Logothetis,C.,2000,ASCO Educational BookSpring:300-302;Khayat,D.2000,ASCO Educational BookSpring:414-428;Foon,K.2000,ASCO Educational BookSpring:730-738;还参见Restifo,N.和Sznol,M.,Cancer Vaccines,第61章,第3023-3043页,引自DeVita,V.等人(编著),1997,Cancer:Principles and Practice ofOncology.第5版)。在这些策略之一中,使用自体或同种异型肿瘤细胞制备疫苗。已经显示当肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时,这些细胞疫苗最有效。已经显示GM-CSF是针对肿瘤接种呈递抗原的强力激活剂(Dranoff等人,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:3539-43)。

[0472] 本文公开的组合(例如,PD-1阻断作用)可以与肿瘤中表达的一组重组蛋白和/或肽联合使用以产生针对这些蛋白质的免疫应答。这些蛋白质在正常情况下由免疫系统视作自身抗原并且因此耐受它们。肿瘤抗原还可以包括蛋白质端粒酶,所述端粒酶是合成染色体端粒所需的并且在超过85%的人类癌中表达且仅在有限数目的体细胞组织中表达(Kim,N.等人,(1994)Science 266:2011-2013)。(可以通过多种手段保护这些体细胞组织免受免疫攻击)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中因为改变蛋白质序列或在两个不相关序列之间产生融合蛋白(即,费城染色体中的bcr-abl)的体细胞突变而表达的"新抗原(neo-antigens)"或来自B细胞肿瘤的独特型。

[0473] 其他肿瘤疫苗可以包括来自涉及人类癌的病毒(如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)、卡波西疱疹肉瘤病毒(KHSV)和Epstein-Barr病毒(EBV))的蛋白质。可以与PD-1阻断作用联合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化热休克蛋白(HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质片段并且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以激发肿瘤免疫方面高度有效(Suot,R和Srivastava,P(1995)Science 269:1585-1588;Tamura,Y.等人,(1997)Science 278:117-120)。

[0474] 树状细胞(DC)是可以用来引发抗原特异性反应的强力抗原呈递细胞。可以离体产生DC并以多种蛋白质和肽抗原以及肿瘤细胞提取物加载(Nestle,F.等人,(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC还可以通过遗传手段转导,以便也表达这些肿瘤抗原。出于免疫目的,还已经将DC与肿瘤细胞直接融合(Kugler,A.等人,(2000)Nature Medicine 6:332-336)。作为一种接种方法,DC免疫可以有效地与其他药物(例如,PD-1阻断作用)组合以激活更强力的抗肿瘤反应。

[0475] 示例性双特异性T细胞衔接体

[0476] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含双特异性T细胞衔接体。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,胃肠道癌、黑素瘤或肺癌)或血液学恶性病(例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤)或白血病(例如,急性淋巴母细胞性白血病)。

[0477] 双特异性T细胞衔接体(BiTE®)是一类可以指导宿主免疫系统(例如,T细胞的细胞毒活性)对抗癌细胞的人工双特异性单克隆抗体。双特异性T细胞衔接体可以在T细胞和肿瘤细胞之间形成连接,这引起T细胞通过产生多种蛋白质如穿孔素和粒酶,对肿瘤细胞发出细胞毒活性,与MHC I或共刺激分子的存在无关。这些蛋白质进入肿瘤细胞并且启动细胞

凋亡。这种作用模拟了T细胞攻击肿瘤细胞期间观察到的生理过程。

[0478] 在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体是包含不同抗体的两个单链可变片段(scFv)的融合蛋白。在一些实施方案中，一个scFv与T细胞结合，例如，借助CD3受体结合，并且另一个scFv与肿瘤细胞结合，例如，借助肿瘤特异性分子结合。

[0479] 在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体是NKG2A和CD138的双特异性抗体分子，或CD3和TCR的双特异性抗体分子。在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体是与CD3和肿瘤抗原(例如，EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。

[0480] 在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体是兰妥莫单抗(blinatumomab)(CAS登录号:853426-35-4)。兰妥莫单抗又称作MT103。兰妥莫单抗特异性靶向T细胞的CD3位点和B细胞的CD19位点。

[0481] 在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体是MT110。MT110是靶向EpCAM和CD3的单链抗体。MT110例如在Amann等人J Immunother.2009;32(5):452-64中公开。

[0482] 在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体靶向黑素瘤相关的硫酸软骨素蛋白聚糖(MCSP)。在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体靶向CD33。在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体包含曲妥珠单抗(靶向HER2/neu)、西妥昔单抗或帕尼单抗(二者均靶向EGF受体)、其功能性片段。在一些实施方案中，双特异性T细胞衔接体靶向CD66e和EphA2。

[0483] 示例性GITR激动剂

[0484] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含GITR激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤或血液学恶性病。在一些实施方案中，癌症选自表达叉头盒P3(FoxP3)的癌症，头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌(HNSCC))或肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))。

[0485] 在某些实施方案中，GITR激动剂是抗GITR抗体分子。示例性的抗GITR抗体分子例如描述于国际申请公开号WO 2016/057846(例如，Mab7)中。在一些实施方案中，抗GITR抗体分子包含GFSLSSY(SEQ ID NO:301)的HCDR1序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:84)，WGGGG(SEQ ID NO:302)的HCDR2序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:80)，HAYGHDGGFAMDY(SEQ ID NO:303)的HCDR3序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:29)，SESVSSN(SEQ ID NO:304)的LCDR1(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:85)，GAS(SEQ ID NO:305)的LCDR2(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:82)和SYSYPF(SEQ ID NO:306)的LCDR3(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:83)，全都根据Chothia CDR定义。在其他实施方案中，抗GITR抗体分子包含SYGVD(SEQ ID NO:307)的HCDR1序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:22)，VIWGGGGTYYASSLMG(SEQ ID NO:308)的HCDR2序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:25)，HAYGHDGGFAMDY(SEQ ID NO:303)的HCDR3序列(公开为WO2016/057846的SEQ ID NO:29)，RASESVSSNVA(SEQ ID NO:309)的LCDR1(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:30)，GASNRAT(SEQ ID NO:310)的LCDR2(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:33)和GQSYSYPFT(SEQ ID NO:311)的LCDR3(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:34)，全部根据Kabat CDR定义。

[0486] 在一些实施方案中，抗GITR抗体分子包含EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:312)(公开为WO 2016/

057846的SEQ ID NO:99)的重链可变区(VH)氨基酸序列。在一些实施方案中,抗GITR抗体分子包含EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:313)(公开为WO 2016/ 057846的SEQ ID NO:7)的轻链可变区(VL)氨基酸序列。

[0487] 在一些实施方案中,抗GITR抗体分子包含以下重链(HC)氨基酸序列:

[0488]

EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSSYGVDWVRQAPGKGLEWVGVIWGGGGTYYASSLMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:314)(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:100)。在一些实施方案中,抗GITR抗体分子包含以下轻链(LC)氨基酸序列:EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:315)(公开为WO 2016/057846的SEQ ID NO:66)。

[0489] 示例性GITR激动剂例如包括GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如,双价抗GITR抗体),如以下文献中描述的GITR融合蛋白:美国专利号6,111,090、欧洲专利号0920505B1、美国专利号8,586,023、PCT公开号WO 2010/003118和2011/090754,或例如在以下文献中描述的抗GITR抗体:美国专利号7,025,962、欧洲专利号1947183B1、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、欧洲专利号EP 1866339、PCT公开号WO 2011/028683、美国专利号8,709,424、PCT公开号WO 2013/039954、国际公开号WO 2013/039954、美国公开号US 2014/0072566、国际公开号WO 2015/026684、PCT公开号WO 2005/007190、PCT公开号WO 2007/133822、PCT公开号WO 2005/055808、PCT公开号WO 99/40196、PCT公开号WO 2001/03720、PCT公开号WO 99/20758、美国专利号6,689,607、PCT公开号WO 2006/083289、PCT公开号WO 2005/115451、美国专利号7,618,632、PCT公开号WO 2011/051726、国际公开号WO 2004060319和国际公开号WO2014/012479。

[0490] 在一个实施方案中,GITR激动剂与(例如,如WO 2015/026684中所述的)PD-1抑制剂组合使用。

[0491] 在另一个实施方案中,GITR激动剂与(例如,如WO 2004060319和国际公开号WO 2014012479中所述的)TLR激动剂组合使用。

[0492] 示例性PD-1抑制剂

[0493] PD-1是在例如活化的$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞、T_{regs}和B细胞上表达的CD28/CTLA-4家族成员。它负调节效应T细胞信号传导和功能。PD-1在肿瘤浸润T细胞上被诱导,并且可导致功能消耗或功能障碍(Keir等人,(2008)Annu.Rev.Immunol.26:677-704;Pardoll等人,(2012)Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。PD-1在与其两种配体程序性死亡配体1(PD-L1)或程序性死亡配体2(PD-L2)中的任一个结合时发出共抑制信号。PD-L1在许多细胞类型上表达,包括T细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、树状细胞(DC)、B细胞、上皮细胞、血管内皮细

胞以及许多类型的肿瘤。PD-L1在鼠和人类肿瘤上的高表达与多种癌症的不良临床结果有关(Keir等人,(2008)Annu.Rev.Immunol.26:677-704;Pardoll等人,(2012)Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。PD-L2在树状细胞、巨噬细胞和一些肿瘤上表达。PD-1途径的阻断已经在临床前和临床上经验证用于癌症免疫疗法。临床前和临床研究都证明抗PD-1阻断剂可以恢复效应T细胞的活性并导致强大的抗肿瘤反应。例如,PD-1途径的阻断可以恢复消耗的/功能失调的效应T细胞功能(例如增殖、IFN-γ分泌或细胞裂解功能)和/或抑制Treg细胞功能(Keir等人,(2008)Annu.Rev.Immunol.26:677-704;Pardoll等人,(2012)Nat Rev Cancer 12(4):252-64)。用抗体、其抗原结合片段、免疫粘附素、融合蛋白或PD-1、PD-L1和/或PD-L2的寡肽可以实现对PD-1途径的阻断。

[0494] 如本文所用,术语"程序性死亡1"或"PD-1"包括同种型,哺乳动物例如人PD-1、人PD-1的物种同源物、以及包含至少一个与PD-1共同表位的类似物。PD-1(例如人PD-1)的氨基酸序列是本领域已知的,例如Shinohara T等人,(1994)Genomics 23(3):704-6;Finger LR,等人,Gene(1997)197(1-2):177-87。

[0495] 根据本文所述的方法,本文所述的抗PD-1抗体分子可以单独使用或与本文所述的一种或多种另外的活性剂组合使用。在某些实施方案中,本文所述的组合包含PD-1抑制剂,例如本文所述的抗PD-1抗体分子(例如人源化抗体分子)。

[0496] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子(例如,分离或重组的抗体分子)具有一个或多个以下特性:

[0497] (i)以高亲和力,例如以至少约$10^{7}M^{-1}$、一般约$10^{8}M^{-1}$和更一般约$10^{9}M^{-1}$至$10^{10}M^{-1}$或更强的亲和力常数与PD-1(例如,人PD-1)结合;

[0498] (ii)基本上不与CD28、CTLA-4、ICOS或BTLA结合;

[0499] (iii)抑制或减少PD-1与PD-1配体,例如,与PD-L1或PD-L2或与这两者的结合;http://en.wikipedia.org/wiki/CD80

[0500] (iv)与PD-1上的表位(例如,与鼠单克隆抗体BAP049或嵌合抗体BAP049(例如,BAP049-chi或BAP049-chi-Y)识别的表位相同或相似的表位)特异性结合;

[0501] (v)显示与BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0502] (vi)显示与表1中所述抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0503] (vii)显示与具有表1中所示氨基酸序列的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0504] (viii)显示与表1中所示核苷酸序列编码的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0505] (ix)抑制(例如,竞争性抑制)第二抗体分子与PD-1的结合,其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子,例如,选自例如BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-

hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的抗体分子；

[0506] (x)结合与针对PD-1的第二抗体分子相同或重叠的表位，其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子，例如，选自例如BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的抗体分子；

[0507] (xi)与第二抗体分子竞争对PD-1的结合和/或结合与第二抗体分子相同的表位，其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子，例如，选自例如BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的抗体分子；

[0508] (xii)具有本文所述的抗体分子(例如，选自例如BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的抗体分子)的一个或多个生物学特性；

[0509] (xiii)具有本文所述的抗体分子(例如，选自例如BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的抗体分子)的一种或多种药代动力学特性；

[0510] (xiv)抑制PD-1的一种或多种活性，例如，导致以下一者或多者：肿瘤浸润型淋巴细胞增加、T细胞受体介导的增殖增加、或癌细胞的免疫逃避减少；

[0511] (xv)结合人PD-1并且与食蟹猴PD-1交叉反应；

[0512] (xvi)与PD-1的C链、CC′环、C′链或FG环中的一个或多个残基结合，或者与PD-1的C链、CC′环、C′链或FG环中的二个、三个或全部组合结合，例如，其中使用ELISA或Biacore测定所述结合；或

[0513] (xvii)具有比VH区更有助于与PD-1结合的VL区。

[0514] 在一些实施方案中，抗体分子以高亲和力，例如，以下述K_D与PD-1结合，所述K_D大约等于鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如，本文所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的K_D或比其高或低至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％。在一些实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K_D小于约0.4、0.3、0.2、0.1或0.05nM，例如，通过Biacore方法测量。在一些实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K_D小于约0.2nM，例如，约0.135nM。在其他实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K_D小于约10、5、3、2或1nM，例如，通过表达PD-1的细胞(例如，300.19细胞)上的结合所测量。在一些实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的

K_D小于约5nM，例如，约4.60nM(或约0.69μg/mL)。

[0515] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以慢于1×10^{-4}、5×10^{-5}或$1\times10^{-5}S^{-1}$，例如约$1.65\times10^{-5}S^{-1}$的K_{off}与PD-1结合。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以快于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}或$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$，例如约$1.23\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$的$K_{on}$与PD-1结合。

[0516] 在一些实施方案中，抗体分子的表达水平高于鼠或嵌合抗体分子(例如，本文所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的表达水平，例如高于其至少约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一些实施方案中，抗体分子在CHO细胞中表达。

[0517] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以这样的IC_{50}(50％抑制作用时的浓度)减少一种或多种PD-1相关活性，所述IC_{50}大约等于鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如，本文所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的IC_{50}或较其更低，例如低于其至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％。在一些实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的IC_{50}小于约6、5、4、3、2或1nM，例如，通过表达PD-1的细胞(例如，300.19细胞)上的结合所测量。在一些实施方案中，鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的IC_{50}小于约4nM，例如，约3.40nM(或约0.51μg/mL)。在一些实施方案中，减少的PD-1相关活性是PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合作用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子与葡萄球菌肠毒素B(SEB)活化的外周血单个核细胞(PBMC)结合。在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子增加全血中SEB活化的IL-2表达。例如与使用同种型对照(例如，IgG4)时IL-2的表达相比，抗PD-1抗体增加IL-2的表达至少约2、3、4或5倍。

[0518] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子具有改善的稳定性，例如与鼠或嵌合PD-1抗体分子(例如，本文所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)相比，在体内或体外更稳定至少约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

[0519] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子并且基于T细胞表位分析，具有300至700、400至650、450至600的风险评分，或如本文所述的风险评分。

[0520] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个抗原结合区(例如，可变区)或其抗原结合片段，所述抗原结合区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0521] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个可变区，所述可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0522] 在又一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个或两个重链可变区，所述重

链可变区来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0523] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个或两个轻链可变区,所述轻链可变区来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0524] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包含根据EU编号在位置228处的取代(例如,Ser至Pro取代)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置297处的取代(例如,Asn至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置265处的取代、根据EU编号在位置329处的取代或这两者(例如,在位置265处的Asp至Ala取代和/或在位置329处的Pro至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置234处的取代、根据EU编号在位置235处的取代或这两者(例如,在位置234处的Leu至Ala取代和/或在位置235处的Leu至Ala取代)。在一个实施方案中,重链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列,或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列。

[0525] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区。在一个实施方案中,轻链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列,或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列。

[0526] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区和κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区,例如,包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包含根据EU编号在位置228处的取代(例如,Ser至Pro取代)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含用于IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区和κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区,例如,包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置297处的取代(例如,Asn至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置265处的取代、根据EU编号在位置329处的取代或这两者(例如,在位置265处的Asp至Ala取代和/或在位置329处的Pro至Ala取代)。在一个实施方案中,人IgG1包含根据EU编号在位置

234处的取代、根据EU编号在位置235处的取代或这两者(例如,在位置234处的Leu至Ala取代和/或在位置235处的Leu至Ala取代)。

[0527] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含重链可变结构域和恒定区、轻链可变结构域和恒定区或这两者,所述可变结构域和恒定区包含BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的氨基酸序列;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。抗PD-1抗体分子任选地包含如表4中所示的来自重链、轻链或这两者的前导序列;或与所述序列基本上同一的序列。

[0528] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述互补决定区来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或者来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0529] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸取代或缺失。

[0530] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个CDR,所述CDR来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0531] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸取代或缺失。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代,例如,一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中的轻链可变区位置102处的取代,例如,表1的轻链可变区位置102处半胱氨酸至酪氨酸的取代或半胱氨酸至丝氨酸残基的取代(例如,对于鼠或嵌合的、未修饰的是SEQ ID NO:16或24;或对于修饰的序列是任一SEQ ID NOs:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)。

[0532] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0533] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含全部六个CDR，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E；或如表1中所述，或由表1中核苷酸序列编码，或者来自密切相关的CDR，例如，相同的或具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)的CDR。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中的轻链可变区位置102处的取代，例如，表1的轻链可变区位置102处半胱氨酸至酪氨酸的取代或半胱氨酸至丝氨酸残基的取代(例如，对于鼠或嵌合的、未修饰的是SEQ ID NO:16或24；或对于修饰的序列是任一SEQ ID NOs:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)。

[0534] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列，或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0535] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列，或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的

CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0536] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列；或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0537] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含全部六个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的全部六个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列；或相对于表1中所示的全部六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。

[0538] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环)，所述高变环来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸；或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

[0539] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环)，所述高变环属于本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-

hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0540] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环),所述高变环来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0541] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含全部六个高变环(例如,如表1中所述的全部六个根据Chothia定义的高变环),所述高变环属于本文所述的抗体,例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E;或密切相关的高变环,例如,相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)的高变环;或相对于表1中所示的全部六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子可以包含本文所述的任何高变环。

[0542] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个高变环,所述高变环具有与本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的相应高变环相同的规范结构:例如,与本文所述抗体的重链可变结构域和/或轻链可变结构域至少环1和/或环2相同的规范结构。关于高变环规范结构的描述,参见,例如,Chothia等人(1992)J.Mol.Biol.227:799-817;Tomlinson等人(1992)J.Mol.Biol.227:776-798。可以通过查看这些参考文献中描述的表确定这些结构。

[0543] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含根据Kabat等人和Chothia等人定义的CDR或高变环的组合。

[0544] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和

Chothia定义的CDR或高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环),所述CDR或高变环来自本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链可变区;或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat和/或Chothia的CDR或高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代)。

[0545] 例如,抗PD-1抗体分子可以包含根据Kabat等人的VH CDR1或根据Chothia等人的VH高变环1或其组合,例如,如表1中所显示。在一个实施方案中,VH CDR1的Kabat和Chothia CDR的组合包含氨基酸序列GYTFTTYWMH(SEQ ID NO:224),或与之基本上同一的氨基酸序列(例如,具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,取代、缺失或插入,例如,保守性取代))。抗PD-1抗体分子还可以例如包含根据Kabat等人的VH CDR 2-3和根据Kabat等人的VL CDR 1-3,例如,如表1中所显示。因此,在一些实施方案中,构架区基于根据Kabat等人定义的CDR和根据Chothia等人的高变环定义的组合界定,例如,抗PD-1抗体分子可以包含基于根据Chothia等人的VH高变环1界定的VH FR1和基于根据Kabat等人的VH CDR 1-2界定的VH FR2,例如,如表1中所显示。抗PD-1抗体分子还可以例如包含基于根据Kabat等人的VH CDR 2-3界定的VH FR 3-4和基于根据Kabat等人的VL CDR 1-3界定的VL FR 1-4。

[0546] 抗PD-1抗体分子可以含有根据Kabat定义和Chothia定义的CDR或高变环的任何组合。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链可变区。

[0547] 在一个实施方案(例如,包含本文(例如,表1中)提及的可变区、CDR(例如,Chothia CDR或Kabat CDR)或其他序列的实施方案)中,抗体分子是单特异性抗体分子,双特异性抗体分子,或是包含抗体的抗原结合片段(例如,半抗体(half antibody)或半抗体的抗原结合片段)的抗体分子。在实施方案中,抗体分子是具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性的双特异性抗体分子。

[0548] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含:

[0549] (a)重链可变区(VH),所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序

列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；

[0550] (b)VH，其包含选自SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列；

[0551] (c)VH，其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；或

[0552] (d)VH，其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0553] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：VH，其包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0554] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：VH，其包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列，SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列，和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0555] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：VH，其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0556] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：VH，其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0557] 在一个实施方案中，所述抗体分子是人源化的抗体分子。在另一实施方案中，所述抗体分子是单特异性抗体分子。又在另一实施方案中，所述抗体分子是双特异性抗体分子。

[0558] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：

[0559] (i)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和

[0560] (ii)轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0561] 在另一实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：

[0562] (i)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和

[0563] (ii)轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、

SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0564] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。在另一实施方案中，抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。又在另一实施方案中，抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列。

[0565] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子的轻链或重链的可变构架(例如，包含至少FR1、FR2、FR3和任选地FR4的区域)可以选自：(a)轻链或重链可变构架，其包含至少80％、85％、87％、90％、92％、93％、95％、97％、98％或优选地100％来自人轻链或重链的可变构架的氨基酸残基，例如，来自人类成熟抗体、人类种系序列或人类共有序列的轻链或重链可变构架残基；(b)轻链或重链可变构架，其包含20％至80％、40％至60％、60％至90％或70％至95％来自人轻链或重链可变构架的氨基酸残基，例如，来自人类成熟抗体、人种系序列或人类共有序列的轻链或重链可变构架残基；(c)非人类构架(例如，啮齿类构架)；或(d)已经修饰例如旨在移除抗原性或细胞毒决定簇的(例如，去免疫化，或部分人源化)的非人类构架。在一个实施方案中，轻链或重链可变构架区(特别是FR1、FR2和/或FR3)包含与人种系基因的VL或VH区段的构架至少70％、75％、80％、85％、87％、88％、90％、92％、94％、95％、96％、97％、98％、99％同一或与人种系基因的VL或VH区段的构架同一的轻链或重链可变构架序列。

[0566] 在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自BAP049-chi-HC的氨基酸序列(例如，在完整可变区中FR区的氨基酸序列(例如图9A-9B中所示))或SEQ ID NO:18、20、22或30的重链可变结构域，所述重链可变结构域具有至少1、2、3、4、5、6、7、10、15、20个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域具有以下一种或多种情况：BAP049-chi-HC的氨基酸序列(例如，(例如，图9A-9B中所示的)完整可变区中FR的氨基酸序列)或SEQ ID NO:18、20、22或30在位置1处的E、在位置5处的V、在位置9处的A、在位置11处的V、在位置12处的K、在位置13处的K、在位置16处的E、在位置18处的L、在位置19处的R、在位置20处的I或V、在位置24处的G、在位置37处的I、在位置40处的A或S、在位置41处的T、在位置42处的S、在位置43处的R、在位置48处的M或L、在位置68处的V或F、在位置69处的T、在位置70处的I、在位置71处的S、在位置72处的A或R、在位置74处的K或N、在位置76处的T或K、在位置77处的S或N、在位置79处的L、在位置81处的L、在位置82处的E或Q、在位置83处的M、在位置84处的S或N、在位置87处的R、在位置88处的A、或在位置91处的T。

[0567] 备选地或与本文所述的BAP049-chi-HC的重链取代组合，抗PD-1抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域具有偏离来自BAP049-chi-LC的氨基酸序列(例如，图10A-10B中所示的氨基酸序列)或SEQ ID NO:24或26的至少1、2、3、4、5、6、7、10、15、20个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸取代或缺失。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域具有以下一种或多种情况：BAP049-chi-LC的氨基酸序列(例如，图10A-10B中所示的氨基酸序列)或SEQ ID NO:24或26在位置1处的E、在位置2处的V、在位置3处的Q、在位置4处的L、在位置7处的T、在位置9处的D或L或A、在位置10处的F或T、在位置11处的Q、在位置12处的S或P、在位置13处的L或A、在位置14处的S、在位置15处的P或L或V、在位置16处的K、在位置17处的Q或D、在位置18处的R、在位置19处的A、在位置20处的S、在位置21处的I或L、在位置22处的T、在位置43处的L、在位置48处的K、在位置49处的A

或S、在位置51处的R或Q、在位置55处的Y、在位置64处的I、在位置66处的S或P、在位置69处的S、在位置73处的Y、在位置74处的G、在位置76处的E、在位置79处的F、在位置82处的N、在位置83处的N、在位置84处的L或I、在位置85处的E、在位置86处的S或P、在位置87处的D、在位置89处的A或F或I、在位置91处的T或Y、在位置93处的F、或在位置102处的Y。

[0568] 在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子包含一个、两个、三个或四个重链构架区(例如，表2中所示的VHFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列。

[0569] 又在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子包含一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如，表2中所示的VLFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列。

[0570] 在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子包含一个、两个、三个或四个重链构架区(例如，表2中所示的VHFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列；和一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如，表2中所示的VLFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列。

[0571] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链构架区1(VHFW1)(例如，SEQ ID NO:147)。在一些实施方案中，所述抗体分子包含BAP049-hum14或BAP049-hum15的重链构架区1(VHFW1)(例如，SEQ ID NO:151)。

[0572] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、或BAP049-克隆E的重链构架区2(VHFW2)(例如，SEQ ID NO:153)。在一些实施方案中，所述抗体分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15、或BAP049-克隆D的重链构架区2(VHFW2)(例如，SEQ ID NO:157)。在一些实施方案中，所述抗体分子包含BAP049-hum16的重链构架区2(VHFW2)(例如，SEQ ID NO:160)。

[0573] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、或BAP049-克隆E的重链构架区3(VHFW3)(例如，SEQ ID NO:162)。在一些实施方案中，所述抗体分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、或BAP049-克隆D的重链构架区3(VHFW3)(例如，SEQ ID NO:166)。

[0574] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链构架区4(VHFW4)(例如，SEQ ID NO:169)。

[0575] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-

hum15、BAP049-hum16、或BAP049-克隆C的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:174)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:177)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum06的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:181)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum13的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:183)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum02、BAP049-hum03、或BAP049-hum12的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:185)。

[0576] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum06、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区2(VLFW2)(例如,SEQ ID NO:187)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum13、或BAP049-克隆C的轻链构架区2(VLFW2)(例如,SEQ ID NO:191)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum12的轻链构架区2(VLFW2)(例如,SEQ ID NO:194)。

[0577] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:196)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum02或BAP049-hum03的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:200)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum01或BAP049-克隆A的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:202)。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05、或BAP049-克隆B的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:205)。

[0578] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:208)。

[0579] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、或BAP049-克隆E的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、或BAP049-克隆D的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum14或BAP049-hum15的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:160(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子还包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、

BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链构架区4(VHFW4)(例如,SEQ ID NO:169)。

[0580] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01或BAP049-克隆A的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:202(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum02或BAP049-hum03的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:200(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum04、BAP049-hum05、或BAP049-克隆B的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:205(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum06的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:181(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum07的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum15、BAP049-hum16、或BAP049-克隆C的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum12的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185(VLFW1)、SEQ ID NO:194(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子包含BAP049-hum13的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:183(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。在一些实施方案中,所述抗体分子还包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:208)。

[0581] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum01或BAP049-克隆A的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum01或BAP049-克隆A的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:202(VLFW3))。

[0582] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum02的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum02的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:200(VLFW3))。

[0583] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum03的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum03的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:200(VLFW3))。

[0584] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum04的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum04的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:205(VLFW3))。

[0585] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum05或BAP049-克隆B的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum05或BAP049-克隆B的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:205(VLFW3))。

[0586] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum06的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum06的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:181(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0587] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum07的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum07的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0588] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum08的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum08的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:174(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0589] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum09或BAP049-克隆C的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum09或BAP049-克隆C的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:174(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0590] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum10或BAP049-克隆D的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum10或BAP049-克隆D的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0591] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum11或BAP049-克隆E的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum11或BAP049-克隆E的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0592] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum12的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum12的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:185(VLFW1)、SEQ ID NO:194(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0593] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum13的重链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:153(VHFW2)、和SEQ ID NO:162(VHFW3))和BAP049-hum13的轻链构架区1-3(例如，SEQ ID NO:183(VLFW1)、SEQ ID NO:191(VLFW2)、和SEQ ID

NO:196(VLFW3))。

[0594] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum14的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum14的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0595] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum15的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151(VHFW1)、SEQ ID NO:157(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum15的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0596] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含BAP049-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147(VHFW1)、SEQ ID NO:160(VHFW2)、和SEQ ID NO:166(VHFW3))和BAP049-hum16的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174(VLFW1)、SEQ ID NO:187(VLFW2)、和SEQ ID NO:196(VLFW3))。

[0597] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子还包含BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的重链构架区4(VHFW4)(例如,SEQ ID NO:169)和BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:208)。

[0598] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含了具有如图5或图7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区。在其他实施方案中,抗体分子包含了具有如图5或图7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区。在另外的其他实施方案中,抗体分子包含了具有如图5或图7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区和具有如图5或图7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区。

[0599] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子的重链可变结构域或轻链可变结构域或这两者包含氨基酸序列,所述氨基酸序列与本文公开的氨基酸序列基本上同一,例如,与本文所述的抗体,例如,选自任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的可变区至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一;或如表1中所述,或由表1中核苷酸序列编码;或与本文所述抗体的可变区差异至少1或5个残基、但是少于40、30、20或10个残基。

[0600] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子的重链可变区或轻链可变区或这两者包含由本文所述的核酸序列或与本文所述的核酸序列(例如,如表1和表2中所示的核酸序列)或其

互补序列(例如,在低严格性、中等严格性或高严格性或本文所述的其他杂交条件下)杂交的核酸编码的氨基酸序列。

[0601] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个抗原结合区,例如,可变区,所述抗原结合区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1中所示的序列差异不多于1、2、5、10或15个氨基酸残基的序列)。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含由核酸编码的VH和/或VL结构域,所述核酸具有如表中1所述核苷酸序列,或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[0602] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述重链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR,所述重链可变区和轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。

[0603] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR和/或高变环,所述重链可变区具有下述抗体的氨基酸序列:本文所述的抗体,例如,选自作如表1中总结的以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E或具有与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR和/或高变环,所述轻链可变区具有下述抗体的氨基酸序列:本文所述的抗体,例如,选自作如表1中总结的以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E;或具有与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含本文所述(例如,在表1中所述)的全部六个CDR和/或高变环。

[0604] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子具有在序列上与本文所述的可变区(例如,本

文公开的FR区)序列同一或与所述可变区相差1、2、3或4个氨基酸的可变区。

[0605] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是完整抗体或其片段(例如,Fab、F(ab')$_2$、Fv或单链Fv片段(scFv))。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子是单克隆抗体或单特异性的抗体。抗PD-1抗体分子也可以人源化、嵌合、驼类(camelid)、鲨鱼或体外生成的抗体分子。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子。抗PD-1抗体分子的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包含至少一条并且优选地两条完整重链,和至少一条并且优选地两条完整轻链)或可以包含抗原结合片段(例如,Fab、F(ab')$_2$、Fv、单链Fv片段、单结构域抗体、双体抗体(diabody)(dAb)、双价抗体或双特异性抗体或其片段、其单结构域变体或驼类抗体)。

[0606] 又在其它实施方案中,抗PD-1抗体分子具有重链恒定区(Fc),选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区;特别地,选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区,更具体地IgG1或IgG2(例如,人IgG1、IgG2或IgG4)的重链恒定区。在一个实施方案中,重链恒定区是人IgG1。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子具有例如选自κ或λ、优选地κ(例如,人κ)轻链恒定区中的轻链恒定区。在一个实施方案中,将恒定区改变,例如,突变,以修饰抗PD-1抗体分子的特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。例如,将恒定区在位置296(M至Y)、298(S至T)、300(T至E)、477(H至K)和478(N至F)处突变以改变Fc受体结合作用(例如,突变的位置对应于SEQ ID NO:212或214的位置132(M至Y)、134(S至T)、136(T至E)、313(H至K)和314(N至F);或SEQ ID NO:215、216、217或218的位置135(M至Y)、137(S至T)、139(T至E)、316(H至K)和317(N至F)。在另一个实施方案中,将IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区在例如表3中所示的根据EU编号的位置228处突变(例如,S至P)。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含在例如表3中所示的根据EU编号的位置228处突变(例如,S至P)的人IgG4和例如表3中所示的κ轻链恒定区。在又一个实施方案中,IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区在例如表3中所示的以下一个或多个位置处突变:根据EU编号的位置297(例如,N至A)、根据EU编号的位置265(例如,D至A)、根据EU编号的位置329(例如,P至A)、根据EU编号的位置234(例如,L至A)或位置235(例如,L至A)。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含例如表3中所示在一个或多个前述位置处突变的人IgG1和例如表3中所示的κ轻链恒定区。

[0607] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是分离或重组的。

[0608] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子。

[0609] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子基于T细胞表位分析,具有小于700、600、500、400或更小的风险评分。

[0610] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子并且基于T细胞表位分析,具有300至700、400至650、450至600的风险评分,或如本文所述的风险评分。

[0611] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含:

[0612] (a)重链可变区(VH),所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;

[0613] (b)VH,其包含选自SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列;

[0614] (c)VH,其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列;或

[0615] (d)VH,其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0616] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子包含:

[0617] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[0618] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[0619] 在其它实施方案中,抗PD-1抗体分子包含:

[0620] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[0621] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0622] 在前述抗体分子的实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在其他实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在另外的其他实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:224的氨基酸序列。

[0623] 在实施方案中,前述抗体分子具有重链可变区,所述重链可变区包含至少一个构架(FW)区,所述构架区包含SEQ ID NO:147、151、153、157、160、162、166或169中任一者的氨基酸序列或与之至少90%同一的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147、151、153、157、160、162、166或169中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸取代、插入或缺失。

[0624] 在其他实施方案中,前述抗体分子具有重链可变区,所述重链可变区包含至少一个构架区,所述构架区包含SEQ ID NO:147,151,153,157,160,162,166,或169中任一者的氨基酸序列。

[0625] 在另外的其他实施方案中,前述抗体分子具有重链可变区,所述重链可变区包含至少两个、三个或四个构架区,所述构架区包含SEQ ID NOs:147,151,153,157,160,162,166,或169中任一者的氨基酸序列。

[0626] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含SEQ ID NO:147或151的VHFW1氨基酸序列、SEQ ID NO:153,157、或160的VHFW2氨基酸序列、和SEQ ID NO:162或166的VHFW3氨基酸序列,并且任选地还包含SEQ ID NO:169的VHFW4氨基酸序列。

[0627] 在其他实施方案中,前述抗体分子具有轻链可变区,所述轻链可变区包含至少一个构架区,所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,

205、或208中任一者的氨基酸序列或与之至少90％同一的氨基酸序列，或与SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205、或208中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸取代、插入或缺失。

[0628] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205、或208中任一者的氨基酸序列。

[0629] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少两个、三个或四个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205、或208中任一者的氨基酸序列。

[0630] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含SEQ ID NO:174,177,181,183、或185的VLFW1氨基酸序列，SEQ ID NO:187,191或194的VLFW2氨基酸序列、和SEQ ID NO:196,200,202或205的VLFW3氨基酸序列，并且任选地还包含SEQ ID NO:208的VLFW4氨基酸序列。

[0631] 在其他实施方案中，前述抗体包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含与SEQ ID NOs:38,50,82或86中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[0632] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38,50,82或86的氨基酸序列。

[0633] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74,或78中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[0634] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74、或78的氨基酸序列。

[0635] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0636] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列。

[0637] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

[0638] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列。

[0639] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:102的氨基酸序列。

[0640] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[0641] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0642] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0643] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0644] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包

含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0645] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0646] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0647] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0648] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0649] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0650] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0651] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0652] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0653] 在其他实施方案中，前述抗体包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0654] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0655] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0656] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0657] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0658] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0659] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0660] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0661] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0662] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0663] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域，所述

重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0664] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0665] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0666] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0667] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0668] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0669] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0670] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0671] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0672] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0673] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0674] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0675] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0676] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述

重链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0677] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0678] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0679] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0680] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0681] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0682] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0683] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0684] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0685] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0686] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0687] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0688] 在其他实施方案中,前述抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0689] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0690] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0691] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0692] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0693] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0694] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0695] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0696] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0697] 在其他实施方案中，前述抗体包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0698] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列，所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0699] 在其他实施方案中，前述抗体分子选自Fab、$F(ab')_2$、Fv、或单链Fv片段(scFv)。

[0700] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

[0701] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含选自κ或λ轻链恒定区的轻链恒定区。

[0702] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:212或214的根据EU编号位置228处或位置108处具有突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0703] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:212或214的根据EU编号位置228处或位置108处具有丝氨酸至脯氨酸突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0704] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:216的根据EU编号位置297处或位置180处具有天冬酰胺至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0705] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:217的根据EU编号位置265处或位置148处具有天冬氨酸至丙氨酸突变以及其根据EU编号位置329处或位置212处具有脯氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0706] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:218的根据EU编号位置234处或位置117处具有亮氨酸至丙氨酸突变以及其根据EU编号位置235处或位置118处具有亮氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0707] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够以小于约0.2nM的解离常数(K_D)与人PD-1结合。

[0708] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约0.2nM、0.15nM、0.1nM、0.05nM、或0.02nM、例如，约0.13nM至0.03nM、例如，约0.077nM至0.088nM、例如，约0.083nM的K_D与人PD-1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0709] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约0.2nM、0.15nM、0.1nM、0.05nM、或0.02nM、例如，约0.11nM至0.08nM、例如，约0.093nM的K_D与食蟹猴PD-1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0710] 在某些实施方案中，前述抗体分子以相似的K_D，例如在nM范围结合人PD-1和食蟹猴PD-1，例如，如通过Biacore方法所测量。在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约0.1nM、0.075nM、0.05nM、0.025nM、或0.01nM、例如，约0.04nM的K_D结合人PD-1-Ig融合蛋白，例如如通过ELISA所测量。

[0711] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约0.1nM、0.075nM、0.05nM、0.025nM、或0.01nM、例如，约0.06nM的K_D结合表达人PD-1的Jurkat细胞(例如，人PD-1-转染的Jurkat细胞)，例如如通过FACS分析所测量。

[0712] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1nM、0.75nM、0.5nM、0.25nM、或0.1nM、例如，约0.4nM的K_D结合食蟹猴T细胞，例如如通过FACS分析所测量。

[0713] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1nM、0.75nM、0.5nM、0.25nM、或0.01nM、例如，约0.6nM的K_D结合表达食蟹猴PD-1的细胞(例如，用食蟹猴PD-1转染的细胞)，例如如通过FACS分析所测量。

[0714] 在某些实施方案中，前述抗体分子不与小鼠或大鼠PD-1交叉反应。在其他实施方案中，前述抗体与恒河猴PD-1交叉反应。例如，可以使用表达PD-1的细胞(例如，表达人PD-1的300.19细胞)，通过Biacore方法或结合测定法测量交叉反应性。在其他实施方案中，前述抗体分子结合PD-1的胞外Ig样结构域。

[0715] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够减少PD-1与PD-L1、PD-L2或与这两者、或者与表达PD-L1、PD-L2或与这两者的细胞结合。在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1.5nM、1nM、0.8nM、0.6nM、0.4nM、0.2nM、或0.1nM，例如约0.79nM至约1.09nM之间、例如，约0.94nM或约0.78nM或更小，例如，约0.3nM的IC_{50}减少(例如，阻断)PD-L1与表达PD-1的细胞(例如，表达人PD-1的300.19细胞)的结合。在一些实施方案中，前述抗体以小于约2nM、1.5nM、1nM、0.5nM、或0.2nM，例如约1.05nM至约1.55nM之间、或约1.3nM或更小、例如，约0.9nM的IC_{50}减少(例如，阻断)PD-L2与表达PD-1的细胞(例如，表达人PD-1的300.19细胞)的结合。

[0716] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够增强抗原特异性T细胞反应。

[0717] 在实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子或双特异性抗体分子。在实施方案中，抗体分子具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。在实施方案中，抗体分子包含抗体的抗原结合片段，例如，半抗体或半抗体的抗原结合片段。

[0718] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)的IL-2表达比较，前述抗体分子增加自葡萄球菌肠毒素B(SEB)(例如，25μg/mL)活化的细胞的IL-2表达至少约2、3、4、5倍，例如，约2至3倍，例如，约2至2.6倍，例如，约2.3倍，例如如在SEB T细胞活化测定法或人全血离体测定法中所测定。

[0719] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)的IFN-γ表达比较，前述抗体分子增加自抗CD3(例如，0.1μg/mL)刺激的T细胞表达IFN-γ至少约2、3、4、5倍、例如，约1.2至3.4倍、例如，约2.3倍，例如如在IFN-γ活性测定法中所测定。

[0720] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)的IFN-γ表达比较，前述抗体分子增加自SEB(例如，3pg/mL)活化的T细胞表达IFN-γ至少约2、3、4、5倍、例如，约0.5至4.5倍、例如，约2.5倍，例如如在IFN-γ活性测定法中所测定。

[0721] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)的IFN-γ表达比较，前述抗体分子增加用CMV肽活化的T细胞表达IFN-γ至少约2、3、4、5倍、例如，约2至3.6倍、例如，约2.8倍，例如如在IFN-γ活性测定法中所测定。

[0722] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)的$CD8^+$ T细胞增殖比较，前述抗体分子增加CMV肽活化的$CD8^+$ T细胞增殖至少约1、2、3、4、5倍、例如，约1.5倍，例如如通过经历至少n次(例如，n＝2或4次)细胞分裂的CD8+ T细胞百分数所测量。

[0723] 在某些实施方案中，前述抗体分子具有约100μg/mL至约500μg/mL之间、约150μg/

mL至约450μg/mL之间、约250μg/mL至约350μg/mL之间、或约200μg/mL至约400μg/mL之间、例如，约292.5μg/mL的Cmax，例如如在猴中所测定。

[0724] 在某些实施方案中，前述抗体分子具有约250小时至约650小时之间、约300小时至约600小时之间、约350小时至约550小时之间、或约400小时至约500小时之间、例如，约465.5小时的$T_{1/2}$，例如如在猴中所测定。

[0725] 在一些实施方案中，前述抗体分子以慢于5×10^{-4}、1×10^{-4}、5×10^{-5}、或$1\times10^{-5}S^{-1}$、例如，约$2.13\times10^{-4}S^{-1}$的Kd结合PD-1，例如，如通过Biacore方法所测量。在一些实施方案中，前述抗体分子快于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}、或$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$、例如，约$2.78\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$的Ka结合PD-1，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0726] 在一些实施方案中，前述抗PD-1抗体分子结合PD-1的C链、CC'环、C'链和FG环内的一个或多个残基。例如Cheng等人，“Structure and Interactions of the Program Programmed Cell Death 1 Receptor”，J.Biol.Chem.2013,288:11771-11785描述了PD-1的结构域结构。如Cheng等人所述，C链包含残基F43-M50，CC'环包含S51-N54，C'链包含残基Q55-F62，FG环包含残基L108-I114(根据Chang等人的氨基酸编号，同上)。因此，在一些实施方案中，如本文所述的抗PD-1抗体结合在PD-1的一个或多个范围F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114中的至少一个残基。在一些实施方案中，如本文所述的抗PD-1抗体结合在PD-1的两个、三个或全部四个范围F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114中的至少一个残基。在一些实施方案中，抗PD-1抗体结合PD-1中的残基，所述PD-1中的残基也是PD-L1和PD-L2之一或两者的结合位点的一部分。

[0727] 在另一个方面，本发明提供了编码前述任何抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。

[0728] 也提供了一种分离的核酸，其编码前述任何抗体分子的抗体重链可变区或轻链可变区或这两者。

[0729] 在一个实施方案中，分离的核酸编码重链CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO：108-112、223、122-126、133-137或144-146的核苷酸序列。

[0730] 在另一个实施方案中，分离的核酸编码轻链CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO:113-120、127-132或138-143的核苷酸序列。

[0731] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:39、51、83、87、90、95、或101中任一者至少85％同一。

[0732] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:39、51、83、87、90、95、或101中的任一者。

[0733] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:41、53、85、89、92、96、或103中任一者至少85％同一。

[0734] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:41、53、85、89、92、96、或103中的任一者。

[0735] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:43、47、55、59、63、67、71、75、79、93、97、99、104、或106中任一者至少85％同一。

[0736] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列，其中所

述核苷酸序列包含SEQ ID NO:43、47、55、59、63、67、71、75、79、93、97、99、104、或106中的任一者。

[0737] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中任一者至少85％同一。

[0738] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一者。

[0739] 在某些实施方案中，提供了包含前述核酸的一种或多种表达载体和宿主细胞。

[0740] 还提供了一种产生抗体分子或其片段的方法，所述方法包括在适于基因表达的条件下培养如本文所述的宿主细胞。

[0741] 在一个方面，本发明表征了一种提供本文所述抗体分子的方法。该方法包括：提供PD-1抗原(例如，包含PD-1表位的至少一部分的抗原)；获得与PD-1多肽特异性结合的抗体分子；并且评价抗体分子是否与PD-1多肽特异性结合，或评价抗体分子调节(例如，抑制)PD-1活性的有效性。该方法还可以包括施用抗体分子至受试者，例如，人类或非人类动物。

[0742] 在另一个方面，本发明提供了组合物，例如，药物组合物，所述组合物包含可药用载体、赋形剂或稳定剂，和至少一种治疗剂，例如，本文所述的抗PD-1抗体分子。在一个实施方案中，组合物，例如，药物组合物，包含抗体分子和一种或多种物质(例如，如本文所述的治疗剂或其他抗体分子)的组合。在一个实施方案中，抗体分子与标记物或治疗剂缀合。

[0743] PD-1和其他免疫检查点分子的额外的抑制剂

[0744] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂是一种抑制剂，例如，抗PD-1抗体分子，其不是表1的抗PD-1抗体分子。在某些实施方案中，PD-1抑制剂包含表1的抗PD-1抗体分子和不是表1抗体分子的抗PD-1抗体分子。在其它实施方案中，PD-1抑制剂是选自纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)或Pidilizumab的抗PD-1抗体。

[0745] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗的备选名称包括MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558。在一些实施方案中，抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登录号：946414-94-4)。纳武单抗是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。与PD-1特异性结合的纳武单抗(克隆5C4)和其他人单克隆抗体在US 8,008,449和WO 2006/121168中公开。在一个实施方案中，PD-1的抑制剂是纳武单抗，并且具有本文公开的序列(或与之基本上同一或相似的序列，例如，与指定的序列至少85％、90％、95％或更多同一的序列)。

[0746] 纳武单抗的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列如下：

[0747] 重链

[0748]

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKN
TLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK(SEQ ID NO:242)

[0749] 轻链

[0750]

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:243)

[0751] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗(也称作Lambrolizumab、MK-3475、MK03475、SCH-900475或**KEYTRUDA®**;Merck)是与PD-1结合的人源化IgG4单克隆抗体。派姆单抗和其他人源化抗PD-1抗体在Hamid,O.等人(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44、US 8,354,509和WO 2009/114335中公开。派姆单抗的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列如下:

[0752] 重链(SEQ ID NO:244)

QVQLVQSGVE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100
YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	200
[0753] YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	300
RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTPPVLDS	400
DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

[0754] 轻链(SEQ ID NO:245)

EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
LIYLASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
[0755] TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSLS	STLTLSKADY	EKHKVYACEV	200
THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218'

[0756] 在一个实施方案中,PD-1的抑制剂是例如在US 8,354,509和WO 2009/114335中公开并且具有本文公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的派姆单抗。

[0757] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是Pidilizumab。Pidilizumab(CT-011;Cure Tech)是与PD-1结合的人源化IgG1k单克隆抗体。Pidilizumab和其他人源化抗PD-1单克隆抗体在WO 2009/101611中公开。

[0758] 其他抗PD-1抗体包括AMP514(Amplimmune)等,例如,US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开的抗PD-1抗体。另外的示例性抗PD-1抗体还包括例如REGN2810,BGB-108和BGB-A317。

[0759] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是免疫黏附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白Fc区序列)融合的PD-L1或PD-L2的胞外部分或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224(B7-DCIg;Amplimmune;例如,在WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开),其为阻断PD-1和B7-H1之间相互作用的PD-L2Fc融合可溶性受体。

[0760] 示例性PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂

[0761] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含PD-L1或PD-L2抑制剂.在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤或血液学恶性病。在一些实

施方案中，癌是甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)、子宫内膜癌、淋巴瘤、肺癌(例如，非小细胞肺癌)、乳腺癌(例如，三阴性乳腺癌)、或高MSI癌。在一些实施方案中，PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体或其片段。

[0762] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体或其片段是公开于题为“PD-L1抗体分子和其用途”的美国专利申请公开号2016/0108123(USSN14/881,888)中的抗PD-L1抗体分子，所述文献通过引用的方式完整并入。

[0763] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个或两个重链可变结构域(任选地包括恒定区)、至少一个或两个轻链可变结构域(任选地包含恒定区)或这两者，所述可变结构域包含以下任一者的氨基酸序列：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N、或BAP058-克隆O；或如US 2016/0108123的表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0764] 又在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR)，所述互补决定区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N、或BAP058-克隆O；或如US 2016/0108123的表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0765] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区包含US 2016/0108123的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0766] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述轻链可变区包含US 2016/0108123的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。

[0767] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的或由US 2016/0108123的表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在

一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0768] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含：

[0769] (i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2016/0108123的表1中公开；和

[0770] (ii)轻链可变区(VL)，其包含SEQ ID NO:9的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:10的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2016/0108123的表1中公开。

[0771] 在另一实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含：

[0772] (i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2016/0108123的表1中公开；和

[0773] (ii)轻链可变区(VL)，其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2016/0108123的表1中公开。

[0774] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含在US 2016/0108123的表1中公开的SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。在另一实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含在US 2016/0108123的表1中公开的SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。又在另一实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列，每一序列在US 2016/0108123的表1中公开。

[0775] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:316)或US2016/0108123的SEQ ID NO:78的VH氨基酸序列和AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:317)或US2016/0108123的SEQ ID NO:82的VL氨基酸序列，其各自公开于US2016/0108123的表1中。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:318)或US 2016/0108123的SEQ ID NO:30的VH氨基酸序列和DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:319)或US2016/0108123的SEQ ID NO:66的VL氨基酸序列，其各自公开于US2016/0108123的表1中。

[0776] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含US 2016/0108123的SEQ ID NO:80的重链氨基酸序列和US 2016/0108123的SEQ ID NO:84的轻链氨基酸序列，每个都在US 2016/0108123的表1中公开。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含US 2016/0108123的SEQ ID NO:96的重链氨基酸序列和US 2016/0108123的SEQ ID NO:68的轻链氨基酸序列，每个都在US 2016/0108123的表1中公开。

[0777] 可将本文所述的PD-L1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子)或组合物配制成适于施用(例如,静脉内施用)到本文所述的受试者的制剂(例如,剂量制剂或剂型)。

[0778] 在某些实施方案中,该制剂是液体制剂。在其他实施方案中,该制剂是冻干制剂,例如从液体制剂中冻干或干燥。在其他实施方案中,该制剂是重构制剂,例如从冻干制剂重构。

[0779] 在一些实施方案中,该制剂包含PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)和缓冲剂。

[0780] 在一些实施方案中,所述制剂包含以10至500mg/mL,例如25至250mg/mL,50至150mg/mL,50至100mg/mL或100至200mg/mL,例如50mg/mL,100mg/mL,150mg/mL或200mg/mL的浓度存在的PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)。在某些实施方案中,PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以50至150mg/mL,例如100mg/mL的浓度存在。在一些实施方案中,制剂具有5至6(例如5.5)的pH。在某些实施方案中,制剂用于静脉内输注(例如稀释后)。在一些实施方案中,该制剂包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0781] 在一些实施方案中,该制剂包含含有组氨酸的缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)。在一些实施方案中,制剂包含L-组氨酸,L-组氨酸盐酸盐一水合物或两者。在某些实施方案中,缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以1mM至20mM,例如2mM至15mM,3mM至10mM,4mM至9mM,5mM至8mM,或6mM至7mM,例如1mM,2mM,3mM,4mM,5mM,6mM,6.7mM,7mM,8mM,9mM,10mM,11mM,12mM,13mM,14mM,15mM,16mM,17mM,18mM,19mM,或20mM的浓度存在。

[0782] 在一些实施方案中,该制剂还包含碳水化合物。在某些实施方案中,碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中,碳水化合物(例如蔗糖)以50mM至150mM,例如25mM至150mM,50mM至100mM,60mM至90mM,70mM至80mM或70mM至75mM,例如25mM,50mM,60mM,70mM,73.3mM,80mM,90mM,100mM或150mM的浓度存在。

[0783] 在一些实施方案中,该制剂还包含表面活性剂。在某些实施方案中,表面活性剂是聚山梨酯20。在一些实施方案中,表面活性剂或聚山梨酯20)以0.005%至0.025%(w/w),例如0.0075%至0.02%或0.01%至0.015%(w/w),例如0.005%,0.0075%,0.01%,0.013%,0.015%或0.02%(w/w)的浓度存在。

[0784] 在一些实施方案中,所述制剂包含PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子),组氨酸缓冲剂,碳水化合物和表面活性剂。在某些实施方案中,所述制剂包含PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)和L-组氨酸、L-组氨酸盐酸盐一水合物、蔗糖或聚山梨酯20的一种或多种(例如,2种,3种或全部),例如在5至6的pH。在某些实施方案中,制剂包含PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子),L-组氨酸,L-组氨酸盐酸盐一水合物,蔗糖和聚山梨酯20,例如,在5至6的pH下。

[0785] 本文所述的制剂可以储存在容器中。在某些实施方案中,50mg至150mg,例如80mg至120mg,90mg至110mg,100mg至120mg,100mg至110mg,110mg至120mg或110mg至130mg的PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)存在于容器(例如小瓶)中。

[0786] 可用于本文所述制剂中的其它示例性缓冲剂包括但不限于精氨酸缓冲剂,柠檬酸盐缓冲剂或磷酸盐缓冲剂。可用于本文所述制剂的其他示例性碳水化合物包括但不限于海藻糖,甘露醇,山梨醇或其组合。本文所述的制剂还可含有张度剂,例如氯化钠和/或稳定剂,例如氨基酸(例如甘氨酸,精氨酸,甲硫氨酸或其组合)。

[0787] 在一个实施方案中,该组合包括US 2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗体分

子和PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体)。

[0788] 已经在结肠腺癌的MC38小鼠模型中测试了PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂(例如本文所述的抗PD-L1抗体分子)的组合。在研究中使用替代抗小鼠PD-1抗体RMP1-14。在该模型中,RMP1-14和抗PD-L1抗体分子的共同施用导致相对于两种单一药剂增强的抗肿瘤活性。例如,抗PD-L1抗体分子和RMP1-14组合产生了4/10的具有完全反应的动物以及3/10的表明部分反应的动物。联合疗法导致到达终点的中位时间的非显著增强至46天,这比用同种型治疗的动物长21天,并比单独的任一抗体长20天以上。

[0789] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)结合PD-1并抑制其与PD-L1,PD-L2或两者的相互作用。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)结合PD-L1并抑制其与PD-1,B7.1或两者的相互作用。PD-1和PD-L1介导T细胞上的重叠但不同的功能。两种受体在接合时可以向T细胞递送负信号。PD-L1可通过其与B7.1的相互作用介导免疫抑制功能,例如阻断B7.1通过结合CD28活化T细胞的能力并进一步抑制免疫应答的产生(Butte et al.Immunity.2007;27(1):111-22)。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,PD-L1和PD-1的组合抑制可导致非冗余和/或互补的抗癌免疫(Dong et al.Nat Med.2002;8(8):793-800;Yamazaki et al J Immunol.2002;169(10):5538-45;Taube et al.Sci Transl Med.2012;4(127):127ra37)。在一些实施方案中,单独与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂相比,PD-1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子)的组合增加T细胞的活化。在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和PD-L1抑制剂(例如本文所述的抗PD-L1抗体分子)的组合具有协同抗癌活性。

[0790] 在一个实施方案中,US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以10mg至2000mg之间,例如在20mg至1600mg之间,在40mg至1200mg之间,在80mg至800mg之间,在100mg至600mg之间,在200mg至300mg之间,在20mg至100mg之间,在40mg至200mg之间,在100mg至400mg之间,在200mg至600mg之间,在800mg至1200mg之间或在1200mg至1600mg之间的剂量(例如平台剂量),例如以约10mg,20mg,40mg,80mg,100mg,150mg,200mg,240mg,300mg,400mg,500mg,600mg,800mg,1000mg,1200mg,1600mg或2000mg的剂量(例如平台剂量),例如每三周一次,每四周一次或每六周一次施用。

[0791] 在一个实施方案中,US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以20mg至1200mg的剂量(例如80mg-800mg,例如约20mg,80mg,240mg,800mg或1200mg),例如每三周一次或每六周一次施用。例如,US 2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子可以以10mg至100mg的剂量(例如20mg至80mg,例如20mg,40mg或80mg),例如每三周一次或每六周一次施用。在一个实施方案中,US 2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子通过静脉内输注施用。

[0792] 在一个实施方案中,US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以10mg至100mg的剂量(例如20mg至80mg,例如约20mg,40mg或80mg),例如每三周一次或每六周一次,例如通过静脉内输注施用,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以50mg至500mg的剂量(例如,在100mg至400mg之间,例如在约100mg,200mg,300mg或400mg的剂量),例如每3周一次或每4周一次,例如通过静脉内输注施用。在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以100mg至300mg的剂量(例如,以约100mg,200mg或300mg的剂量),例如每3

周一次，例如通过静脉内输注施用。在一些实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以约20mg的剂量，例如每三周一次施用，并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以约100mg或300mg的剂量，例如每三周一次施用。在一些实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以约20mg，80mg，240mg，800mg或1200mg的剂量，例如每三周一次施用，并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以约300mg的剂量，例如每三周一次施用。

[0793] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以10mg至50mg(例如约20mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以50mg至200mg(例如约100mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0794] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以10mg至50mg(例如约20mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0795] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以50mg至100mg(例如约80mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0796] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以200mg至300mg(例如约240mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0797] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以500mg至1000mg(例如约800mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0798] 在一个实施方案中，US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子以1000mg至1500mg(例如约1200mg)的剂量，例如每三周一次或每六周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg(例如约300mg)的剂量，例如，每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0799] 在一些实施方案中，在施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)之前施用US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子。例如，在开始施用PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)之前，US 2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子可以首先施用，然后右旋糖溶液冲洗约1小时。在一些实施方案中，在施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)后施用US 2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子。

[0800] 在一个实施方案中，将US2016/0108123中公开的PD-L1抑制剂或抗PD-L1抗体分子与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗实体瘤，例如肺癌(例如非小细胞肺癌)，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)，子宫癌(例如子宫内膜癌)或甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)。

[0801] 在一些实施方案中，PD-L1抑制剂是抗体分子。在一些实施方案中，抗PD-L1抑制剂选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、或MDX-1105。

[0802] 在一些实施方案中，抗PD-L1抗体是MSB0010718C。MSB0010718C(也称作A09-246-2;MerckSerono)是与PD-L1结合的单克隆抗体。派姆单抗和其他人源化抗PD-L1抗体在WO 2013/079174中公开，并且具有本文公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)。MSB0010718C的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列包括至少以下：

[0803] 重链(如WO 2013/079174中公开的SEQ ID NO:24)

[0804]

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:246)

[0805] 轻链(如WO 2013/079174中公开的SEQ ID NO:25)

[0806]

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL(SEQ ID NO:247)

[0807] 在一个实施方案中，PD-L1抑制剂是YW243.55.S70。YW243.55.S70抗体是在WO 2010/077634(分别在SEQ ID NO:20和21中所示的重链可变区序列和轻链可变区序列)中描述并且具有其中公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的抗PD-L1。

[0808] 在一个实施方案中，PD-L1抑制剂是MDX-1105。MDX-1105，也称作BMS-936559，是在WO 2007/005874中描述并且具有其中公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的抗PD-L1抗体。

[0809] 在一个实施方案中，PD-L1抑制剂是MDPL3280A(Genentech/Roche)。MDPL3280A是与PD-L1结合的人Fc优化的IgG1单克隆抗体。针对PD-L1的MDPL3280A和其他人单克隆抗体在美国专利号7,943,743、PCT公开号WO 2013/019906和美国公开号2012/0039906中公开。例如，MDPL3280A(也称为atezolizumab或RO5541267)可以包含重链可变区和轻链可变区，所述重链可变区包含WO 2013/019906中公开的SEQ ID NO:24的氨基酸序列，所述轻链可变区包含WO 2013/019906中公开的SEQ ID NO:21的氨基酸序列(或与之基本上同一或相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)。

[0810] 在一个实施方案中，PD-L1抑制剂是MEDI-4736(也已知为durvalumab)。在WO 2011/066389和WO 2015/036499中描述了MEDI-4736。例如，MEDI-4736可以包含轻链可变区和重链可变区，所述轻链可变区包含WO 2015/036499中公开的SEQ ID NO:1的氨基酸序列，所述重链可变区包含WO 2015/036499中公开的SEQ ID NO:2的氨基酸序列(或与之基本上同一或相似的序列，例如，与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)

[0811] 在其他实施方案中，PD-L2抑制剂是AMP-224。AMP-224是阻断PD-1和B7-H1之间相互作用的PD-L2Fc融合可溶性受体(B7-DCIg;Amplimmune;例如，在WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开)。

[0812] 示例性LAG-3抑制剂

[0813] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含LAG-3抑制剂。在一些实施方案中，该组

合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤或血液学恶性病。在一些实施方案中，癌是肺癌(例如，非小细胞肺癌)、皮肤癌(例如，黑素瘤)、或肾癌(例如，肾细胞癌)。在某些实施方案中，LAG-3抑制剂是抗LAG-3抗体或其片段。

[0814] 在一个实施方案中，抗LAG-3抗体或其片段是如题为“Antibody Molecules to LAG-3and Uses Thereof,”的US2015/0259420(通过引用整体并入本文)中所述的抗LAG-3抗体分子。

[0815] 在一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包括来自抗体的重链和轻链可变区的至少一个，两个，三个，四个，五个或六个CDR(或者统称所有的CDR)(例如来自重链可变区的至少一个，两个或三个CDR，来自轻链可变区的至少一个，两个或三个CDR或两者)，所述抗体选自BAP050-hum01,BAP050-hum02,BAP050-hum03,BAP050-hum04,BAP050-hum05,BAP050-hum06,BAP050-hum07,BAP050-hum08,BAP050-hum09,BAP050-hum10,BAP050-hum11,BAP050-hum12,BAP050-hum13,BAP050-hum14,BAP050-hum15,BAP050-hum16,BAP050-hum17,BAP050-hum18,BAP050-hum19,BAP050-hum20,huBAP050(Ser)(例如,BAP050-hum01-Ser,BAP050-hum02-Ser,BAP050-hum03-Ser,BAP050-hum04-Ser,BAP050-hum05-Ser,BAP050-hum06-Ser,BAP050-hum07-Ser,BAP050-hum08-Ser,BAP050-hum09-Ser,BAP050-hum10-Ser,BAP050-hum11-Ser,BAP050-hum12-Ser,BAP050-hum13-Ser,BAP050-hum14-Ser,BAP050-hum15-Ser,BAP050-hum18-Ser,BAP050-hum19-Ser,或BAP050-hum20-Ser),BAP050-Clone-F,BAP050-Clone-G,BAP050-Clone-H,BAP050-Clone-I,或BAP050-Clone-J任一个;或如US2015/0259420的表1中所述;或由表1中的核苷酸序列编码;或与任何上述序列基本同一(例如，至少80％，85％，90％，92％，95％，97％，98％，99％或更高同一性)的序列，或紧密相关的CDR，例如，相同或者具有至少一个氨基酸改变但不超过两个，三个或四个改变(例如，取代，缺失或插入，例如保守取代)的CDR。

[0816] 在又一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含来自本文所述抗体的至少一个，两个，三个或四个可变区(例如，至少一个或两个重链可变区(任选地包括恒定区)，至少一个或两个轻链可变区(任选地包括恒定区)或两者)，所述抗体为例如，选自以下任一者的抗体:BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例如,BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser或BAP050-hum20-Ser)、BAP050-克隆F、BAP050-克隆G、BAP050-克隆H、BAP050-克隆I或BAP050-克隆J;或如US2015/0259420的表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0817] 在又一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区包含US 2015/0259420的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示

的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0818] 在又一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述轻链可变区包含US 2015/0259420的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸取代或缺失。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的取代，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。

[0819] 在另一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的或由US 2015/0259420的表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸取代或缺失。

[0820] 在一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含：

[0821] (i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:286的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0259420的表1中公开；和

[0822] (ii)轻链可变区(VL)，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:12的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0259420的表1中公开。

[0823] 在另一实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含：

[0824] (i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:286的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0259420的表1中公开；和

[0825] (ii)轻链可变区(VL)，其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:15的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0259420的表1中公开。

[0826] 在一个实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。在另一实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。又在另一实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:286的VHCDR1氨基酸序列，每一序列在US 2015/0259420的表1中公开。

[0827] 在一些实施方案中，抗LAG-3抗体分子包含VH和VL，VH包含QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:320)的氨基酸序列或US 2015/0259420的SEQ ID NO:104，VL包含DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISS

LQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:321)的氨基酸序列或US 2015/0259420的SEQ ID NO:56,各自公开在US2015/0259420的表1中。在一些实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含VH和VL,VH包含QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:322)的氨基酸序列或US 2015/0259420的SEQ ID NO:108,VL包含DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK(SEQ ID NO:323)的氨基酸序列或US 2015/0259420的SEQ ID NO:36,各自公开在US2015/0259420的表1中。

[0828] 在一些实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含重链和轻链,重链包含US 2015/0259420的SEQ ID NO:122的氨基酸序列,轻链包含US 2015/0259420的SEQ ID NO:58的氨基酸序列,各自公开于US 2015/0259420的表1中。在一些实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含重链和轻链,重链包含US 2015/0259420的SEQ ID NO:134的氨基酸序列,轻链包含US 2015/0259420的SEQ ID NO:38的氨基酸序列,各自公开于US 2015/0259420的表1中。

[0829] 在一些实施方案中,抗LAG-3抗体是BMS-986016。BMS-986016(也称作BMS986016;Bristol-MyersSquibb)是与LAG-3结合的单克隆抗体。BMS-986016和其他人源化抗LAG-3抗体在US 2011/0150892、WO 2010/019570和WO 2014/008218中公开。

[0830] 示例性TIM-3抑制剂

[0831] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤或血液学恶性病。在一些实施方案中,癌是肺癌(例如,非小细胞肺癌)、皮肤癌(例如,黑素瘤)、或肾癌(例如,肾细胞癌)。在其他实施方案中,癌症不是非小细胞肺癌,黑素瘤和肾细胞癌。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是抗TIM-3抗体或其片段。

[0832] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体或其片段是标题为“Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof,”的US2015/0218274中所述的抗TIM-3抗体分子,将US2015/0218274通过引用整体并入本文。

[0833] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自抗体的重链和轻链可变区的至少一个,两个,三个,四个,五个或六个CDR(或者统称所有的CDR)(例如来自重链可变区的至少一个,两个或三个CDR,来自轻链可变区的至少一个,两个或三个CDR或两者),所述抗体选自ABTIM3,ABTIM3-hum01,ABTIM3-hum02,ABTIM3-hum03,ABTIM3-hum04,ABTIM3-hum05,ABTIM3-hum06,ABTIM3-hum07,ABTIM3-hum08,ABTIM3-hum09,ABTIM3-hum10,ABTIM3-hum11,ABTIM3-hum12,ABTIM3-hum13,ABTIM3-hum14,ABTIM3-hum15,ABTIM3-hum16,ABTIM3-hum17,ABTIM3-hum18,ABTIM3-hum19,ABTIM3-hum20,ABTIM3-hum21,ABTIM3-hum22,ABTIM3-hum23任一个;或如US2015/0218274的表1-4中所述;或由表1-4中的核苷酸序列编码;或与任何上述序列基本相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列,或紧密相关的CDR,例如,相同或者具有至少一个氨基酸改变但不超过两个,三个或四个改变(例如,取代,缺失或插入,例如保守取代)的CDR。

[0834] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自本文所述的抗体的至少一个,两个,三个或四个可变区(例如至少一个或两个重链可变区(任选地包括恒定区),至少一个或两个轻链可变区(任选地包括恒定区)或两者),所述抗体如例如,选自以下任一者的抗体:

ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或如US 2015/0218274的表1-4中描述,或由表1-4中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0835] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸取代或缺失。

[0836] 在又一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述轻链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸取代或缺失。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含在轻链CDR中的取代,例如,一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的取代。

[0837] 在另一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区和轻链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸取代或缺失。

[0838] 在一个实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含:

[0839] (a)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列,每一序列在US 2015/0218274的表1-4中公开;

[0840] (b)VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列,每一序列在US 2015/0218274的表1-4中公开;

[0841] (c)VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列,每一序

列在US 2015/0218274的表1-4中公开；

[0842] (d)VH，其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0218274的表1-4中公开；

[0843] (e)VH，其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0218274的表1-4中公开；或

[0844] (f)VH，其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列，每一序列在US 2015/0218274的表1-4中公开。

[0845] 在一些实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VH和VL，VH包含QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:324)的氨基酸序列或US2015/0218274的SEQ ID NO:32，VL包含DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:325)的氨基酸序列或US 2015/0218274的SEQ ID NO:20，各自公开在US2015/0259420的表1中。在一些实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含VH和VL，VH包含QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:326)的氨基酸序列或US2015/0218274的SEQ ID NO:52，VL包含AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:327)的氨基酸序列或US 2015/0218274的SEQ ID NO:64，各自公开在US 2015/0218274的表1中。

[0846] 在一些实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链，重链包含US2015/0218274的SEQ ID NO:34的氨基酸序列，轻链包含US 2015/0218274的SEQ ID NO:22的氨基酸序列，各自公开于US 2015/0218274的表1中。在一些实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含重链和轻链，重链包含US2015/0218274的SEQ ID NO:54的氨基酸序列，轻链包含US 2015/0218274的SEQ ID NO:66的氨基酸序列，各自公开于US 2015/0218274的表1中。

[0847] 示例性抗TIM-3抗体也在美国专利号8,552,156、WO 2011/155607、EP 2581113和美国公开号2014/044728中公开。

[0848] 在一个实施方案中，本文所述的组合包括TIM-3抑制剂(例如本文所述的抗TIM-3抗体分子)和化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)以10mg至1000mg之间的剂量(例如20mg至800mg之间，80mg至400mg之间，例如240mg的剂量)，例如每2周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂(例如，美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)以液体形式储存(例如，在小瓶中)用于静脉内输注。在

一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^{2}至50mg/m^2(例如10mg/m^{2}至30mg/m^2)(例如，20mg/m^{2}的剂量)的剂量，例如每天施用，例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。例如，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)可以在28天周期的第8天和第22天施用，并且化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)可以在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)通过静脉内输注施用30分钟至2小时，例如1小时的时间。

[0849] 在一个实施方案中，所述组合还包含PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如，300mg-500mg，例如，400mg剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。例如，PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)可以在28天周期的第8天施用。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以冻干物的形式储存(例如在小瓶中)用于静脉内输注。在一些实施方案中，当与PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)组合使用时，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)以20mg至400mg的剂量(例如，40mg至200mg或50mg至100mg，例如80mg的剂量)施用，例如每2周一次，例如静脉内。

[0850] 在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在同一天进行施用。在一些实施方案中，在施用PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)之前施用TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)。在一些实施方案中，首先施用TIM-3抑制剂(例如，美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)，然后进行盐水或右旋糖溶液冲洗，例如约1小时，然后开始施用PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)。在其他实施方案中，在施用PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)之后施用TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在不同的天进行施用。

[0851] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)或两者，通过静脉内输注施用30分钟至2小时，例如约1小时。

[0852] 在一些实施方案中，所述组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症，例如血液学癌症，例如白血病(例如急性髓性白血病(AML))或骨髓增生异常综合征(MDS)。在某些实施方案中，癌症是白血病，例如复发性或难治性AML或新生AML(例如不适于标准护理的AML)。在其他实施方案中，癌症是MDS，例如高风险MDS。

[0853] 示例性CTLA-4抑制剂

[0854] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含CTLA-4抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤或血液学恶性病。

[0855] 示例性抗CTLA-4抗体包括曲美木单抗(Tremelimumab)(从Pfizer可获得的IgG2单克隆抗体，以前称作ticilimumab、CP-675,206)；和伊匹木单抗(CTLA-4抗体，也称作MDX-

010、CAS No.477202-00-9)。

[0856] 在一个实施方案中,该组合包含抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述)和抗CTLA-4抗体,例如,伊匹木单抗。可以使用的示例性剂量包括约1至10mg/kg(例如,3mg/kg)的抗PD-1抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如,伊匹木单抗)的剂量。

[0857] 其他的示例性抗CTLA-4抗体例如在美国专利号5,811,097中公开。

[0858] 示例性IAP抑制剂

[0859] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含凋亡蛋白抑制蛋白(IAP)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如结肠直肠癌(CRC),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)),乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC)),卵巢癌或胰腺癌),例如血液恶性肿瘤(例如多发性骨髓瘤)。

[0860] 在一些实施方案中,IAP抑制剂是((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物。

[0861] 在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物是口服小分子SMAC-模拟物,其结合CIAP1、XIAP和任选CIAP2的BIR3结构域。CIAP1和CIAP2蛋白是TNF死亡受体家族蛋白复合物的组分。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物可活化CIAP1的E3连接酶功能,诱导CIAP1的泛素化和蛋白酶体降解,和/或激活受体下游的NF-κB信号传导(Gyrd-Hansen M,Meier P(2010)Nat.Rev.Cancer p.561-74)。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物用于提高受试者的抗肿瘤免疫力。例如,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物可在共刺激后增强人和小鼠T细胞增殖和体外功能和/或例如通过激活NF-κB在体内应答预防性和治疗性抗肿瘤疫苗(Dougan et al.(2010)J.Exp.Med.p.2195-206)。在响应危险相关炎性分子释放的免疫原性细胞死亡过程中,NF-κB活性参与T细胞交叉引发(Yatim et al.(2015)Science p.328-34),表明增强T细胞功能和抗肿瘤免疫力的机制。作为另一个实例,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物可以保护单核细胞衍生的树突细胞免于凋亡,例如类似于CD40连接(Knights et al.(2013)Cancer Immunol.Immunother.p.321-35)。

[0862] 在一些实施方案中,本文描述的组合包括IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物,以及免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)。

[0863] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-

2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物是口服可用的小分子,其活化TNF受体家族成员下游的NF-kB信号传导。NF-κB是免疫细胞中转录的主要调节子,也直接作用于肿瘤细胞(Perkins(2012)Nat.Rev.Cancer p.121-32)。临床前数据表明NF-κB活性是交叉引发经历免疫原性细胞死亡的CD8+T淋巴细胞所必需的(Yatim等(2015)Science p.328-34)。化合物A21刺激T淋巴细胞增殖,诱导IFNgamma,并在体外抑制IL-10的产生。用化合物A21进行的临床研究证明了诱导循环细胞因子,包括TNFα,IL-8,IL-10和CCL2(Infante et al.(2014)J.Clin.Oncol.p.3103-10)。临床数据表明化合物A21提高了TNBC对紫杉醇治疗的病理完全应答率。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物增强或用于增强免疫检验点分子抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的抗肿瘤活性。

[0864] 在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物和免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1的抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子),各自以一定剂量和/或时间表施用,其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[0865] 不希望受理论束缚,认为IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物的等于或低于1800mg的剂量具有活性,例如基于药效学数据。例如,在320mg治疗的两名患者的配对皮肤活组织检查中,两者均显示CIAP1(化合物A21靶向的蛋白质)的降解;从较低剂量(160mg及以下)治疗的患者收集的皮肤活组织检查显示较不一致的药效学活性(Infante et al.(2014)J.Clin.Oncol.p.3103-10)。在一些实施方案中,高于900mg的剂量不是临床效力所需的。在某些情况下,与紫杉醇联合给药时,1800mg化合物A21的剂量耐受性差。因此,在一个实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以300mg至900mg的剂量施用,例如每周一次。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物的给药频率低于每周一次,例如每两周一次、每三周一次或每四周一次施用。

[0866] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg或更少的剂量施用。

[0867] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以160mg至1800mg之间,200mg至1200mg之间,300mg至900mg之间,400mg至800mg之间或500mg至700mg之间的剂量,例如300mg,400mg,500mg,600mg,700mg,800mg或900mg的剂量,例如,每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次施用。

[0868] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲

酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约200mg至约400mg,例如约300mg的剂量,每周一次施用。在其他实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约800mg至约1000mg,例如约900mg的剂量,一周一次施用。在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约200mg至约400mg,例如约300mg的剂量,每四周一次施用。

[0869] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物经口施用。

[0870] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用。在一个实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以200mg至400mg的剂量(例如,以300mg剂量),例如每周一次,例如口服施用,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,例如通过静脉内输注施用。

[0871] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用以治疗结肠直肠癌,肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[0872] 示例性EGFR抑制剂

[0873] 一个实施方案中,本文所述的组合包含表皮生长因子受体(EGFR)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胰腺癌、乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌)(TNBC))或结肠癌)。在某些实施方案中,癌症选自结肠直肠癌(例如,微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)),肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性肺癌(TNBC))。

[0874] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物。

[0875] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂,例如,(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物例如以每日150-250mg的剂量施用。在一些实施方案中,EGFR抑制剂,例如,(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物例如以约150、200或250mg或约150-200或200-250mg的剂量施用。

[0876] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯

酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物是共价的、不可逆的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物抑制激活性EGFR突变(L858R,ex19del)。在其他实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物不抑制或基本上不抑制野生型(wt)EGFR。化合物A40在EGFR突变NSCLC患者中显示出功效。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物也抑制TEC家族激酶中的一种或多种激酶。Tec家族激酶包括例如ITK,BMX,TEC,RLK和BTK,并且在T细胞受体增殖和趋化因子受体信号传导中是重要的(Schwartzberg et al.(2005)Nat.Rev.Immunol.p.284-95)。例如,化合物A40可以以1.3nM的生物化学IC50抑制ITK。ITK是Th2细胞存活的关键酶,其抑制作用导致Th2和Th1细胞之间平衡的偏移。体内用ITK抑制剂依鲁替尼(ibrutinib)或化合物A40和抗PD-L1抗体联合治疗与几种模型中的任一种单一药剂相比产生优越的功效。

[0877] 在一些实施方案中,本文所述的组合包括EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物,以及免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)。

[0878] ITK抑制(用依鲁替尼)和检查点抑制的组合比许多同系小鼠模型(例如表达ITK但不表达BTK的那些模型)中的任一种单一药剂更有效。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物抑制ITK。已经使用小鼠癌细胞系(A20,CT26和4T1)在小鼠同种异体移植物中测试了ITK抑制和检查点阻断的协同效应(Sagiv-Barfi et al.(2015)Blood.p.2079-86)。在所有三种模型中,抗-PD-L1抗体和依鲁替尼(一种ITK抑制剂)的组合显示比任一种单一药剂显著更有效。在这些实验中,尽管仅用了8天的依鲁替尼给药和总共5个剂量的抗PD-L1抗体,但是治疗效果仍延长。用该组合治疗的CT26肿瘤携带小鼠大约一半被治愈(没有任何单一药物治疗的小鼠被治愈)。用CT26肿瘤接种物重新攻击这些小鼠表现出对该细胞系特异的长期抗肿瘤记忆(Sagiv-Barfi et al.(2015)Blood.p.2079-86)。此外,在用依鲁替尼和抗PD-L1抗体治疗的小鼠的血液和脾脏中发现肿瘤特异性T细胞。在A20淋巴瘤模型中使用化合物A40进行类似的实验(参见例如实施例4)。化合物A40和抗PD-L1抗体或依鲁替尼和抗PD-L1抗体的组合比单一药剂更有效。化合物A40和依鲁替尼仅给药十天,并且总共给予5个剂量的抗PD-L1抗体。化合物A40和依鲁替尼仅短暂给药,且化合物A40加抗PD-L1抗体和依鲁替尼加抗PD-L1抗体对存活的作用延长超过60天。抗PD-L1抗体和化合物A40的组合导致携带A20淋巴瘤同种异体移植物的小鼠中肿瘤消退。因此,在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物增强或用于增强PD-1抑制

剂的抗肿瘤作用(例如,抗PD-1抗体分子)。

[0879] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物,以及免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子),各自以一定剂量和/或时间表施用,其联合实现了期望的抗肿瘤活性。

[0880] 在一个实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物以5mg至100mg之间,例如10mg至75mg之间,15mg至50mg之间,20mg至30mg之间,10mg至40mg之间,10mg至25mg之间或25mg至40mg之间的剂量,例如5mg,10mg,15mg,20mg,25mg,30mg,35mg,40mg,45mg,50mg,60mg,70mg,80mg,90mg,或100mg的剂量,例如一天两次,一天一次,每两天一次,每三天一次或每周一次施用。

[0881] 在一个实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物以10mg至50mg(例如25mg)的剂量施用,例如,一天一次。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物经口施用。在一个实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物以10mg至50mg(例如25mg)的剂量施用,例如,例如口服一天一次,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施用,例如,每4周一次,例如通过静脉内输注。在一些实施方案中,组合以一个或多个给药周期施用,例如一个或多个28天给药周期。在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物在第一给药周期的第1天至第10天给药。在某些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物不在第一给药周期或随后的任何给药周期的第11天至第28天施用。

[0882] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用以治疗结肠直肠癌(CRC)(例如MSS-CRC),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0883] 在一些实施方案中,EGFR抑制剂选自以下一者或多者:厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、necitumumab、PF-00299804、尼妥珠单抗或RO5083945。

[0884] 示例性mTOR抑制剂

[0885] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,前列腺癌、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、肝癌、肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、呼吸

道/胸癌、肉瘤、骨癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、星形细胞瘤、宫颈癌、神经系统癌症、胃癌或黑素瘤)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，淋巴细胞白血病)，例如，淋巴瘤，或例如多发性骨髓瘤)。在某些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性肺癌(TNBC))。

[0886] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂是dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。

[0887] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂是依维莫司(也称作AFINITOR®;化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。

[0888] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物抑制PI3K/AKT途径下游的哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)——丝氨酸-苏氨酸激酶。mTOR途径在几种人类癌症中失调。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物结合细胞内蛋白质FKBP-12，导致与mTOR复合物1(mTORC1)形成抑制性复合体，从而抑制mTOR激酶活性。依维莫司(化合物A36)可以降低参与蛋白质合成的S6核糖体蛋白激酶(S6K1)和/或真核起始因子4E结合蛋白(4E-BP1)(mTOR的下游效应子)的活性。S6K1是mTORC1的底物并磷酸化雌激素受体的活化结构域1，其导致受体的配体非依赖性活化。另外，依维莫司(化合物A36)可以抑制缺氧诱导因子(例如HIF-1)的表达和/或降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达。已经显示依维莫司(化合物A36)对mTOR的抑制在体外和/或体内研究中减少细胞增殖，血管生成和葡萄糖摄取。PI3K/Akt/mTOR途径的组成型激活可有助于乳腺癌中内分泌耐受性。体外研究表明雌激素依赖性和HER2+乳腺癌细胞对依维莫司(化合物A36)的抑制作用敏感，并且用依维莫司和Akt，HER2或芳香酶抑制剂的联合治疗以协同的方式增强依维莫司(化合物A36)的抗肿瘤活性。mTORC1信号传导的两个调节子是癌基因抑制子tuberin-sclerosis复合体1和2(TSC1，TSC2)。TSC1或TSC2的丢失或失活导致下游信号传导的激活。在TSC中，遗传病症、TSC1或TSC2基因中的失活突变导致整个身体中的错构瘤形成。

[0889] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物，以及免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)。

[0890] 依维莫司(化合物A36)已经在临床中以每天10mg剂量用作直接抗肿瘤剂以抑制肿瘤细胞中的mTOR活性，并且在需要实体器官移植的患者中以每天1.5-2.0mg作为免疫抑制剂以抑制T淋巴细胞的功能。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，在这些剂量和时间表下，将预期依维莫司(化合物A36)会损害有效的抗肿瘤应答。免疫衰老是老年人中发生的免疫功能下降，并且包括对疫苗接种，包括流感疫苗接种的应答减弱。免疫功能随着年龄的下降包括PD-1-阳性“耗尽”T淋巴细胞的增加，所述T淋巴细胞对抗原刺激的应答减弱(Lages et al.(2010)Aging Cell 9,785-798)。临床数据表明每周5mg的剂量可以是免疫刺激性的，与安慰剂治疗相比降低了PD-1阳性CD4+和CD8+淋巴细胞的百分比并增强了对老年受试者中流感疫苗的应答(Mannick et al.(2014)Sci.Transl.Med.Vol.6,Issue 268,pp.268ra179)。在某些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物的免疫刺激剂量增强或用于增强PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗

体分子)的抗肿瘤活性。

[0891] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物,和免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗-PD-1抗体分子),各自以一定剂量和/或时间表施用,其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[0892] 在一些实施方案中,批准用于成人癌症适应症(例如乳腺癌(例如TNBC),肾细胞癌和神经内分泌肿瘤(例如非典型肺类癌瘤)的依维莫司(化合物A36)的剂量为每日10mg。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,基于其下游靶标S6激酶(S6K)的mTOR介导的磷酸化的建模和模拟预测每周20mg的给药方案几乎完全抑制mTOR介导的S6K磷酸化,5mg每周给药方案抑制S6K磷酸化超过50%,并且0.5mg每日给药方案在给药间隔内抑制S6K磷酸化约38%(Mannick et al.(2014)Sci.Transl.Med.Vol.6,Issue 268,pp.268ra179;Tanaka(2008)J.Clin.Oncol.p.1596-602)。因此,在某些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以5mg的剂量每周一次(QW)施用,例如与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用。在其他实施方案中,也可以使用每日一次0.5mg(QD)的剂量,例如,当每周一次5mg(QW)的剂量不被良好耐受时。在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以每周一次5mg或更少的剂量施用。

[0893] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂,例如,依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以约2.5-20mg/日的剂量施用。在一个实施方案中,TOR抑制剂,例如,依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以约2.5、5、10或20mg/日,例如,约2.5-5、5-10或10-20mg/日的剂量施用。

[0894] 在一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以1mg至10mg,2mg至8mg,3mg至7mg,或4mg至6mg之间的剂量,例如,以1mg,2mg,3mg,4mg,5mg,6mg,7mg,8mg,9mg或10mg的剂量施用,例如每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以4mg至6mg,例如5mg的剂量施用,例如每周一次。

[0895] 在另一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以0.1mg至1mg,0.2mg至0.8mg,0.3mg至0.7mg或0.4mg至0.6mg之间,例如0.1mg,0.2mg,0.3mg,0.4mg,0.5mg,0.6mg,0.7mg,0.8mg,0.9mg或1mg的剂量,例如每日一次或每周一次施用。

[0896] 在一些实施方案中,口服施用mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。

[0897] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO2014/085318中公开的化合物以2mg至8mg的剂量(例如以5mg的剂量)例如每周一次,例如口服施用,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施用,例如每4周一次,例如通过静脉内输注。

[0898] 在一些实施方案中,将mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗结肠直肠癌,肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(NTBC))。

[0899] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂选自以下一者或多者:雷帕霉素、坦罗莫司

(TORISEL®)、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、Palomid 529(P529)、PF-04691502或PKI-587、地磷莫司(正式称作deferolimus,(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-偶氮三环并[30.3.1.$0^{4,9}$]三十七碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧环己基二甲基次膦酸酯,也称作AP23573和MK8669,并且在PCT公开号WO 03/064383中描述);依维莫司(AFINITOR®或RAD001);雷帕霉素(AY22989,SIROLIMUS®);simapimod(CAS登录号:164301-51-3);(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055);2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502,CAS 1013101-36-4);和N2-[1,4-二氧代-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酰甘氨酰-L-α-天冬氨酰L-丝氨酸内盐(SF1126,CAS登录号:936487-67-1)或XL765(SAR245409)。

[0900] 其他的示例性mTOR抑制剂包括但不限于:坦罗莫司;地磷莫司((1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-偶氮三环并[30.3.1.$0^{4,9}$]三十七碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧环己基二甲基次膦酸酯,也称作AP23573和MK8669;依维莫司(RAD001);雷帕霉素(AY22989);塞马莫德(simapimod);(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055);2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502);和N^2-[1,4-二氧代-4-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)吗啉鎓-4-基]]甲氧基]丁基]-L-精氨酰甘氨酰-L-α-天冬氨酰L-丝氨酸-(SEQ ID NO:237),内盐(SF1126);和XL765。

[0901] 示例性IL-15激动剂

[0902] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含白介素-15(IL-15)激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,难治性实体瘤)、(例如,黑素瘤(例如,转移性或晚期黑素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、非小细胞肺癌、鳞状细胞头颈癌或膀胱癌(例如,非肌肉侵袭性膀胱癌)),例如,血液学恶性病(例如,白血病,例如,急性髓细胞白血病(例如,难治性或复发性急性髓细胞白血病),例如,淋巴瘤,例如,非霍奇金淋巴瘤(例如,复发/难治性惰性的B细胞非霍奇金淋巴瘤),例如,或多发性骨髓瘤(例如,复发性或难治性多发性骨髓瘤))。在某些实施方案中,癌症是实体瘤。

[0903] 病毒性感染后由单核吞噬细胞(和某些其他细胞类型)分泌的IL-15调节T细胞和天然杀伤细胞活化和增殖。这种细胞因子通过JAK激酶信号转导途径诱导肥大细胞、T细胞和表皮树状T细胞中转录激活蛋白STAT3、STAT5和STAT6的激活。IL-15和白介素-2(IL-2)在结构上相似并且共有许多生物学活性;二者均可以与共同的血细胞生成素受体亚基结合,负向调节彼此的活性。$CD8^+$记忆T细胞数目可以受IL-15和IL-2之间的平衡调节。

[0904] 在一些实施方案中,IL-15激动剂是重组人IL-15(rhIL-15),例如,CYP0150(Cytune)。CYP0150是由与人α链受体的Sushi+结构域连接的人IL-15组成的重组蛋白(反式

呈递)。

[0905] CYP0150例如在PCT公开号WO 2007/046006中公开。CYP0150具有以下氨基酸序列：MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(SEQ ID NO:248)(在WO 2007/046006中公开为SEQ ID NO:60)或MDSKGSSQKAGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP(SEQ ID NO:249)(在WO 2007/046006中公开为SEQ ID NO:62)。

[0906] 在一些实施方案中，IL-15激动剂是ALT-803(Altor BioScience)。ALT-803是IL-15N72D:IL-15RαSu/Fc可溶性复合物，从共表达IL-15N72D和IL-15RαSu/Fc融合蛋白的高产率重组哺乳动物细胞系产生。IL-15突变体(N72D)具有增强的IL-15生物学活性(Zhu等人2009,J Immunol.183:3598)。IL-15Rα的IL-15N72D突变和可溶性结构域可以在溶液中形成稳定的异二聚复合体，并且与未复合的IL-15相比，这种复合体显示增加的生物学活性(活性高大约25倍)。ALT-803例如在PCT公开号WO 2012/040323和美国专利号8,507,222中公开。

[0907] 在一些实施方案中，IL-15激动剂是hetIL-15(Admune)。HetIL-15是异二聚人IL-15(IL-15/sIL-15Ra)。HetIL-15例如在PCT公开号WO 2009/002562和WO 2014/066527中公开。

[0908] 示例性CD40激动剂

[0909] 在一个实施方案中，该组合包含CD40激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，肺癌、食管癌、黑素瘤或肾细胞癌)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL))，例如，淋巴瘤(例如，非霍奇金淋巴瘤)，或多发性骨髓瘤)。

[0910] 在一个实施方案中，CD40激动剂是ADC-1013(Alligator/BioInvent)。ADC-1013是针对人CD40的全人IgG激动性单克隆抗体。CD40，一种在B淋巴细胞表面上存在的整合型膜蛋白，是肿瘤坏死因子受体超家族成员并且在多种癌如B细胞恶性肿瘤中高度表达。CD40激动剂，例如，抗CD40抗体，能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人(1998)Nature 393:474-478)。

[0911] ADC-1013例如在PCT公开号WO 2015/091853中公开。ADC-1013克隆例如包括1136/1137、1132/1133、1148/1149、1140/1135、1134/1135、1107/1108、1142/1135、1146/1147和1150/1151。

[0912] 1132/1133的重链可变区具有以下氨基酸序列：EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFGMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:250)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:65公开)。1132/1133的轻链可变区具有以下氨基酸序列：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS

LQPEDFATYYCQQYGRNPPTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:251)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:66公开)。1132/1133的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFTFSSYA(SEQ ID NO:252)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:13公开)。1132/1133的重链CDR2具有以下氨基酸序列:IGSYGGGT(SEQ ID NO:253)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:14公开)。1132/1133的重链CDR3具有以下氨基酸序列:ARYVNFGMDY(SEQ ID NO:254)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:15公开)。1132/1133的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:QSISSY(SEQ ID NO:255)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:16公开)。1132/1133的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:AAS(SEQ ID NO:256)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:17公开)。1132/1133的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QQYGRNPPT(SEQ ID NO:257)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:18公开)。

[0913] 1107/1108的重链可变区具有以下氨基酸序列:EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:258)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:79公开)。1107/1108的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGVYPFTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:259)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:80公开)。1107/1108的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFTFSSYA(SEQ ID NO:252)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:55公开)。1107/1108的重链CDR2具有以下氨基酸序列:ISGSGGST(SEQ ID NO:260)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:56公开)。1107/1108的重链CDR3具有以下氨基酸序列:ARRVWGFDY(SEQ ID NO:261)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:57公开)。1107/1108的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:QSISSY(SEQ ID NO:255)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:58公开)。1107/1108的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:AAS(SEQ ID NO:256)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:59公开)。1107/1108的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QQYGVYPFT(SEQ ID NO:262)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:60公开)。

[0914] 在一些实施方案中,CD40激动剂是ISF35。ISF35是嵌合型CD154。ISF在PCT公开号WO 2003/099340和WO 2008/070743中公开。

[0915] 在一些实施方案中,CD40激动剂是达西珠单抗(dacetuzumab)。达西珠单抗又称作SGN-40或huS2C6。达西珠单抗是靶向CD40的人源化单克隆抗体。达西珠单抗例如在Advani等人J Clin Oncol.2009;27(26):4371-7;和Khubchandani等人Curr Opin Investig Drugs.2009;10(6):579-87中公开。

[0916] 在一些实施方案中,CD40激动剂是鲁卡木单抗(lucatumumab)(CAS登录号:903512-50-5)。鲁卡木单抗又称作CHIR-12.12或HCD-122。鲁卡木单抗结合于并抑制CD40,因而抑制CD40配体诱导的细胞增殖并借助抗体依赖的细胞毒性(ADCC)在过量表达CD40的细胞中触发细胞溶解。鲁卡木单抗例如在Tai等人Cancer Res.2005;65(13):5898-906中公开。

[0917] 抗CD40抗体能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人,(1998)Nature 393:474-478)并且可以与PD-1抗体(Ito,N.等人,(2000)Immunobiology 201(5)527-40)联合使用。

[0918] 示例性OX40激动剂

[0919] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含OX40激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，乳腺癌、黑素瘤、头颈癌或前列腺癌)，例如，血液学恶性病(例如，淋巴瘤(例如，B细胞淋巴瘤))。

[0920] OX40(也称作CD134)是细胞表面糖蛋白和肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员，在T淋巴细胞上表达并且为活化的T细胞的增殖和存活提供共刺激信号。OX40活化可以诱导效应T淋巴细胞增殖，这促进针对表达肿瘤相关抗原(TAA)的肿瘤细胞的免疫应答。

[0921] 在一些实施方案中，OX40激动剂选自mAb 106-222、人源化106-222(Hu106)、mAb 119-122或人源化119-122(Hu119)。

[0922] MAb 106-222、人源化106-222(Hu106)、mAb 119-122和人源化119-122(Hu119)例如在PCT公开号WO 2012/027328和美国专利号9,006,399中公开。mAb 106-222的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:4公开。mAb 106-222的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:10公开。人源化106-222(Hu106)的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:5公开。人源化106-222(Hu106)的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:11公开。mAb 119-122的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:16公开。mAb 119-122的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:22公开。人源化119-122(Hu119)的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:17公开。人源化119-122(Hu119)的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:23公开。

[0923] 在一些实施方案中，OX40激动剂是在美国专利号7,959,925和PCT公开号WO 2006/121810中公开的人源化单克隆抗体。

[0924] 在一些实施方案中，OX40激动剂选自MEDI6469、MEDI0562或MEDI6383。MEDI6469是针对OX40的鼠单克隆抗体。MEDI0562是针对OX40的人源化单克隆抗体。MEDI6383是针对OX40的单克隆抗体。

[0925] 在一些实施方案中，OX40激动剂，例如，MEDI6469，例如每隔一天以大约0.4mg/kg的剂量静脉内施用。

[0926] 其他的示例性抗OX-40抗体例如在Weinberg,A.等人(2000)ImmunoL164:2160-2169)中公开。

[0927] 示例性CD27激动剂

[0928] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含CD27激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，黑素瘤、肾细胞癌、激素-难治性前列腺腺癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠腺癌或非小细胞肺癌)，例如，血液学恶性病(例如，淋巴瘤(例如，霍奇金氏淋巴瘤、Burkett's淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、原发性淋巴瘤中枢神经系统或边缘区B细胞淋巴瘤)或白血病(例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL))。

[0929] 在一个实施方案中，CD27激动剂是Varlilumab(CAS登录号：1393344-72-3)。Varlilumab又称作CDX-1127(Celldex)或1F5。Varlilumab是靶向淋巴细胞活化途径中的分子CD27的全人单克隆抗体(mAb)。CDX-1127是可以在刺激T细胞受体背景下活化人T细胞并因此介导抗肿瘤作用的抗CD27mAb的激动剂。CDX-1127还可以对表达CD27的肿瘤提供直接治疗作用。

[0930] Varlilumab例如在Vitale等人,Clin Cancer Res.2012;18(14):3812-21、WO 2008/051424和US 8,481,029中公开。

[0931] 在一个实施方案中,CD27激动剂是BION-1402(BioNovion)。BION-1402又称作hCD27.15。BION-1402是抗人CD27单克隆抗体。BION-1402可以刺激$CD27^+$细胞的增殖和/或存活。BION-1402可以比其配体CD70更有效地激活人CD27,这导致对$CD8^+$T细胞和$CD4^+$ T细胞增殖的影响显著增加。

[0932] BION-1402例如在WO 2012/004367中作为hCD27.15公开。这种抗体由杂交瘤hCD27.15产生,所述杂交瘤在2010年6月2日以编号PTA-11008保藏于ATCC。hCD27.15的重链可变区具有以下氨基酸序列:EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIIKATYMHWVRQRPEQGLEWIGRIDPANGE KYDPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVYPXXPGS(SEQ ID NO:263)(WO2012/004367中作为SEQ ID NO:3公开)。hCD27.15的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIQMTQSPASLSASVGDTVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQAEDFGSYYCQHYYGSPLTFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFPPSSEELSL(SEQ ID NO:264)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:4公开)。hCD27.15的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFIIKATYMH(SEQ ID NO:265)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:5公开)。hCD27.15的重链CDR2具有以下氨基酸序列:RIDPANGETKYDPKFQV(SEQ ID NO:266)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:6公开)。hCD27.15的重链CDR3具有以下氨基酸序列:YAWYFDV(SEQ ID NO:267)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:7公开)。hCD27.15的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:RASENIYSFLA(SEQ ID NO:268)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:8公开)。hCD27.15的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:HAKTLAE(SEQ ID NO:269)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:9公开)。hCD27.15的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QHYYGSPLT(SEQ ID NO:270)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:10公开)。

[0933] 示例性CSF-1/1R结合剂

[0934] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含CSF-1/1R结合剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,前列腺癌、乳腺癌或色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS))。

[0935] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂。M-CSF有时也被称为CSF-1。

[0936] 在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂是CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。在一些实施方案中,癌症选自脑癌(例如,多形性成胶质细胞瘤(GBM)),胰腺癌或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0937] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以在50mg至1500mg之间,例如在75mg至1000mg之间,在100mg至900mg之间,在200mg至800mg之间,在300mg至700mg之间,在400mg至600mg之间,在100mg至700mg之间,在100mg至500mg之间,在100mg至300mg之间,在700mg至900mg之间,在500mg至900mg之间,在300mg至900mg之间,在75mg至150mg之间,在100mg至200mg之间,在200mg至400mg之间,在500mg至700mg之间或在800mg至1000mg之间的剂量,例如以

50mg,100mg,150mg,200mg,250mg,300mg,350mg,400mg,450mg,500mg,550mg,600mg,650mg,700mg,750mg,800mg,850mg,900mg,950mg或1000mg的剂量施用。在某些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物每天施用,例如根据7天给药/7天停药时间表施用。在其它实施方案中,将CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物每周两次,每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次施用。

[0938] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间,例如约100mg的剂量施用,例如每天,例如根据7天给药/7天停药的时间表施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间,例如约150mg的剂量施用,例如,每天,例如根据7天给药/7天停药的时间表施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间,例如约300mg的剂量施用,例如,每天,例如根据7天给药/7天停药的时间表施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间,例如约600mg的剂量施用,例如,每天,例如根据7天给药/7天停药的时间表施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间,例如约900mg的剂量施用,例如,每天,例如根据7天给药/7天停药的时间表施用。

[0939] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间,例如约100mg的剂量每周一次施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间,例如约150mg的剂量每周一次施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间,例如约300mg的剂量每周一次施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间,例如约600mg的剂量每周一次施用。在其它实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-

(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间,例如约900mg的剂量每周一次施用。

[0940] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物经口施用。

[0941] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)组合施用。在一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间(例如约100mg)的剂量,例如,每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或每周一次,例如口服施用,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,或以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg的剂量),例如每3周一次,例如,通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间(例如约150mg)的剂量,例如每日施用(例如根据7天给药/7天停药时间表)或每周一次(例如口服),并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,或以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg的剂量),例如每3周一次,例如,通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间(例如约300mg)的剂量施用,例如,每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或每周一次(例如口服)施用,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,或以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg的剂量),例如每3周一次,例如,通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间(例如约600mg)的剂量施用,例如,每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或每周一次(例如口服)施用,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,或以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg的剂量),例如每3周一次,例如,通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间(例如约900mg)的剂量施用,例如,每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或每周一次(例如口服)施用,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,或以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg的剂量),

例如每3周一次，例如，通过静脉内输注施用。

[0942] 在某些实施方案中，CSF-1/1R结合剂(例如CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂)4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)组合施用来治疗癌症，例如实体瘤(例如晚期实体瘤)，例如脑癌(例如，多形性成胶质细胞瘤(GBM)，例如复发性成胶质细胞瘤)，乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如NTBC))或胰腺癌(例如晚期胰腺癌)。

[0943] 在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂是M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532或PCT公开号WO 2005/068503中公开的针对CSF-1的结合剂，包括RX1或5H4(例如，针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)。在一些实施方案中，癌症选自子宫内膜癌，皮肤癌(例如黑素瘤)，胰腺癌或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0944] 在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂，例如，M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如，针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)，按约10mg/kg的平均剂量施用。在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂是CSF1R抑制剂或4-(2-((1R,2R)-2-羟环己基氨基)苯并噻唑-6-基氧)-N-甲基吡啶酰胺。4-(2-((1R,2R)-2-羟环己基氨基)苯并噻唑-6-基氧)-N-甲基吡啶酰胺在PCT公开号WO 2007/121484第117页作为实施例157公开。

[0945] 在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂是pexidartinib(CAS登录号:1029044-16-3)。Pexidrtinib又称作PLX3397或5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺。Pexidartinib是KIT、CSF1R和FLT3的受体酪氨酸激酶(RTK)小分子抑制剂。FLT3、CSF1R和FLT3在许多癌细胞类型中过量表达或突变并且在肿瘤细胞增殖和转移中发挥主要作用。PLX3397可以结合于并抑制干细胞因子受体(KIT)、集落刺激因子-1受体(CSF1R)和FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)的磷酸化，这可以导致抑制肿瘤细胞增殖和下调涉及溶骨转移性疾病的巨噬细胞、破骨细胞和肥大细胞。在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂，例如，pexidartinib，与PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)组合使用。

[0946] 在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂是emactuzumab。Emactuzumab又称作RG7155或RO5509554。Emactuzumab是靶向CSF1R的人源化IgG1mAb。在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂，例如，pexidartinib，与PD-L1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子)组合使用。在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂是FPA008。FPA008是抑制CSF1R的人源化mAb。在一些实施方案中，CSF-1/1R结合剂，例如，FPA008，与PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)组合使用。

[0947] 示例性IL-17抑制剂

[0948] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含白介素-17(IL-17)抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤，例如，乳腺癌(例如，三阴性乳腺癌(TNBC))、肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))或结肠癌。在某些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC))，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性肺癌(TNBC))。

[0949] 在一些实施方案中，IL-17抑制剂是secukinumab(CAS登记编号875356-43-7(重

链)和875356-44-8(轻链))。Secukinumab又称作AIN457和COSENTYX®。Secukinumab是与IL-17A特异性结合的重组人单克隆IgG1/κ抗体。它在重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中表达。

[0950] Secukinumab例如在WO 2006/013107、US 7,807,155、US 8,119,131、US 8,617,552和EP 1776142中描述。secukinumab的重链可变区具有以下氨基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:271)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:8公开)。secukinumab的轻链可变区具有以下氨基酸序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(SEQ ID NO:298)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:10公开)。secukinumab的重链CDR1具有氨基酸序列NYWMN(SEQ ID NO:272)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:1公开)。secukinumab的重链CDR2具有氨基酸序列AINQDGSEKYYVGSVKG(SEQ ID NO:273)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:2公开)。secukinumab的重链CDR3具有氨基酸序列DYYDILTDYYIHYWYFDL(SEQ ID NO:274)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:3公开)。secukinumab的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQSVSSSYLA(SEQ ID NO:275)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:4公开)。secukinumab的轻链CDR2具有氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:276)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:5公开)。secukinumab的轻链CDR3具有氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:299)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:6公开)。

[0951] 在一些实施方案中，IL-17抑制剂是CJM112。CJM112又称作XAB4。CJM112是靶向IL-17A的全人单克隆抗体(例如，IgG1/κ同种型的)。

[0952] CJM112例如在WO 2014/122613中公开。CJM112的重链具有以下氨基酸序列：EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:277)(WO 2014/122613中作为SEQ ID NO:14公开)。CJM112的轻链具有以下氨基酸序列：AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:278)(WO 2014/122613中作为SEQ ID NO:44公开)。

[0953] CJM112可与人，食蟹猴，小鼠和大鼠IL-17A结合并在体外和体内中和这些细胞因子的生物活性。IL-17A是IL-17家族的一员，是一种主要的促炎细胞因子，已被证明在许多免疫介导的病症如牛皮癣和癌症中发挥重要作用(Witowski et al.(2004)Cell Mol.Life Sci.p.567-79;Miossec and Kolls(2012)Nat.Rev.Drug Discov.p.763-76)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，IL-17抑制剂(例如抗IL17抗体)可以增强PD-1介导的应答，例如通过阻断T细胞抑制性嗜中性粒细胞的IL-17介导的扩增和/或减少转移(Coffelt

et al.(2015)Nature p.345-8)。

[0954] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物，和免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)。

[0955] IL-17是先天免疫和慢性炎症反应的重要介体。例如，通过在多种组织中实现增加的趋化因子产生，IL-17在自身免疫疾病的病理生理中是重要的(Isailovic et al.(2015)J.Autoimmun.p.1-11)。IL-17主要由CD4+Th17以及γδT细胞，CD8+T细胞，嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞分泌，并且其将单核细胞和嗜中性粒细胞募集至炎症部位(Alshaker and Matalka(2011)Cancer Cell Int.p.11-33)。已经在多种癌症中研究了Th17细胞浸润在肿瘤中的作用并且在许多环境中与不良预后相关(Zeng et al.(2015)Int.J.Clin.Exp.Med.p.10515-36)。Th17细胞，特别是IL-17，具有抗肿瘤和促肿瘤作用。在一些情况下，IL-17促进肿瘤血管形成，细胞增殖，肿瘤发生，转移和/或将巨噬细胞衍生的抑制细胞募集到肿瘤微环境中(Yang et al.(2014)Mediators Inflamm.p.014:623759)。靶向IL-17在治疗恶性肿瘤中有作用(Zou and Restifo(2010)Nat.Rev.Immunol.p.246-56)。在某些实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物增强或用于增强PD-1介导的应答，例如通过阻断IL-17介导的T细胞抑制性嗜中性粒细胞的扩增和/或减少转移。。

[0956] 在一些实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物和免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)，各自以剂量和/或按时间表施用，其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[0957] 在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以5mg至100mg，例如10mg至75mg，15mg至50mg，20mg至30mg，10mg至25mg，或25mg至40mg的剂量，例如5mg，10mg，15mg，20mg，25mg，30mg，35mg，40mg，45mg，50mg，60mg，70mg，80mg，90mg或100mg的剂量，例如每两周一次，每四周一次，每六周一次或每八周一次，例如静脉内施用。

[0958] 在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以20mg至30mg之间(例如25mg)的剂量施用，例如每四周一次。在一些实施方案中，静脉内施用IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物。在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以20mg至30mg之间(例如25mg)的剂量施用，例如每四周一次，例如通过静脉内输注施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每4周一次，例如通过静脉内输注。

[0959] 在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以5mg至750mg，例如10mg至500mg，15mg至450mg，20mg至400mg，25至350mg，50mg至300mg，75mg至250mg，100mg至200mg，25mg至75mg或40mg至60mg的剂量，例如，以5mg，10mg，15mg，20mg，30mg，40mg，50mg，70mg，80mg，90mg，100mg，150mg，200mg，250mg，300mg，350mg，400mg，450mg，或500mg的剂量，例如每两周一次，每四周一次，每六周一次或每八周一次，例如皮下施用。

[0960] 在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以40mg至60mg之间(例如50mg)的剂量施用，例如每四周一次。在一些实施方案中，皮下施用IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物。在一个实施方案中，IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物以40mg至60mg之间(例如50mg)的剂量施用，例如

每四周一次，例如通过皮下注射施用，并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每4周一次，例如通过静脉内输注施用。

[0961] 在一个实施方案中，将IL-17抑制剂CJM112或WO 2006/013107中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗结肠直肠癌(CRC)，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0962] 在一些实施方案中，IL-17抑制剂是ixekizumab(CAS登录号：1143503-69-8)。Ixekizumab又称作LY2439821。Ixekizumab是靶向IL-17A的人源化IgG4单克隆抗体。

[0963] Ixekizumab例如在WO 2007/070750、US 7,838,638和US 8,110,191中描述。ixekizumab的重链可变区具有以下氨基酸序列：QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:279)(WO 2007/070750中作为SEQ ID NO:118公开)。ixekizumab的轻链可变区具有以下氨基酸序列：DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:280)(WO 2007/070750中作为SEQ ID NO:241公开)。

[0964] 在一些实施方案中，IL-17抑制剂是brodalumab(CAS登录号：1174395-19-7)。Brodalumab又称作AMG 827或AM-14。Brodalumab与白介素-17受体A(IL-17RA)结合并防止IL-17激活该受体。

[0965] Brodalumab例如在WO 2008/054603、US 7,767,206、US 7,786,284、US 7,833,527、US 7,939,070、US 8,435,518、US 8,545,842、US 8,790,648和US 9,073,999中公开。brodalumab的重链CDR1具有氨基酸序列RYGIS(SEQ ID NO:281)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:146公开)。brodalumab的重链CDR2具有氨基酸序列WISTYSGNTNYAQKLQG(SEQ ID NO:282)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:147公开)。brodalumab的重链CDR3具有氨基酸序列RQLYFDY(SEQ ID NO:283)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:148公开)。brodalumab的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQSVSSNLA(SEQ ID NO:284)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:224公开)。brodalumab的重链CDR2具有氨基酸序列DASTRAT(SEQ ID NO:285)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:225公开)。brodalumab的重链CDR3具有氨基酸序列QQYDNWPLT(SEQ ID NO:286)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:226公开)。

[0966] 示例性IL-1β抑制剂

[0967] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含白介素-1β(IL-1β)抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，血液学恶性病(例如，淋巴瘤(例如，霍奇金淋巴瘤)、白血病(例如，急性或慢性白血病)或多发性骨髓瘤)或实体瘤(例如结肠直肠癌(CLC)，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。在某些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺(TNBC))。

[0968] 在一些实施方案中，IL-1β抑制剂是卡那单抗。卡那单抗(canakinumab)又称作ACZ885或**ILARIS®**。卡那单抗是中和人IL-1β的生物活性的人单克隆IgG1/κ抗体。

[0969] 卡那单抗例如在WO 2002/16436、US 7,446,175和EP 1313769中公开。卡那单抗的重链可变区具有以下氨基酸序列：MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTG

PFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:287)(US 7,446,175中作为SEQ ID NO:1公开)。卡那单抗的轻链可变区具有以下氨基酸序列:MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK(SEQ ID NO:288)(US 7,446,175中作为SEQ ID NO:2公开)。

[0970] 卡那单抗已被用于例如治疗成人和儿童中的Cryopyrin相关周期性综合征(CAPS),用于治疗全身性幼年特发性关节炎(SJIA),用于成人急性痛风性关节炎发作的对症治疗,以及其他IL-1β驱动的炎性疾病。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,IL-1β抑制剂(例如,卡那单抗)可以增加抗肿瘤免疫应答,例如通过阻断IL-1β的一种或多种功能,包括例如,免疫抑制性嗜中性粒细胞募集至肿瘤微环境,刺激肿瘤血管生成和/或促进转移(Dinarello(2010)Eur.J.Immunol.p.599-606)。在一些实施方案中,本文所述的组合包括IL-1β抑制剂,卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物以及免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。

[0971] IL-1是一种分泌性多向性细胞因子,在炎症和免疫反应中具有重要作用。在包括癌症在内的多种临床环境中观察到IL-1的增加(Apte et al.(2006)Cancer Metastasis Rev.p.387-408;Dinarello(2010)Eur.J.Immunol.p.599-606)。IL-1β在肺癌,乳腺癌和结肠直肠癌中升高(Voronov et al.(2014)Front Physiol.p.114),并且与不良预后相关(Apte et al.(2000)Adv.Exp.Med.Biol.p.277-88)。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,源自肿瘤微环境和恶性细胞的分泌的IL-1β促进肿瘤细胞增殖,增加侵袭性并部分通过募集抑制性嗜中性粒细胞抑制抗肿瘤免疫应答(Apte et al.(2006)Cancer Metastasis Rev.p.387-408;Miller et al.(2007)J.Immunol.p.6933-42)。实验数据表明IL-1β的抑制导致肿瘤负荷和转移的减少(Voronov et al.(2003)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.p.2645-50)。卡那单抗可以结合IL-1并抑制IL-1介导的信号传导。因此,在某些实施方案中,IL-1β抑制剂(例如,卡那单抗)增强或用于增强PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的免疫介导的抗肿瘤作用。

[0972] 在一些实施方案中,IL-1β抑制剂,卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物和免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子),各自以剂量和/或按时间表施用,其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[0973] 在一个实施方案中,IL-1β抑制剂,卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物以25mg至200mg,例如50mg至150mg,80mg至120mg,140mg至160mg,40mg至60mg,80mg至100mg,50mg至100mg,或100mg至150mg的剂量,例如以30mg,40mg,50mg,60mg,70mg,80mg,90mg,100mg,110mg,120mg,130mg,140mg,150mg,160mg,170mg,180mg,190mg或200mg的剂量,例如每四周一次,每六周一次,每八周一次,每十周一次或每十二周一次施用。

[0974] 在一个实施方案中,IL-1β抑制剂,卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物以80mg至120mg之间的剂量(例如,以100mg的剂量)施用,例如每8周一次。在一些实施方案中,将IL-1β抑制剂,卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物皮下施用,例如在腹部或大腿中。在一个实施方案中,IL-1β抑制剂,例如,卡那单抗以80mg至120mg之间的剂量(例如,以100mg的剂量)施用,例如每8周一次,例如通过皮下注射,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施用,例如每4周一次,例如通过静脉内输注。

[0975] 在一些实施方案中，将IL-1β抑制剂，卡那单抗或WO 2002/16436中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗结肠直肠癌(例如MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[0976] 示例性CXCR2抑制剂

[0977] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含趋化因子(C-X-C基序)受体2(CXCR2)抑制蛋白的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤，例如，乳腺癌、转移性肉瘤、胰腺癌、黑素瘤、肾细胞癌(RCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)或小儿肿瘤(例如，横纹肌肉瘤)。

[0978] 在一些实施方案中，CXCR2抑制剂是danirixin(CAS登录号:954126-98-8)。Danirixin又称作GSK1325756或1-(4-氯-2-羟基-3-哌啶-3-基磺酰苯基)-3-(3-氟-2-甲基苯基)脲。Danirixin例如在Miller等人Eur J Drug Metab Pharmacokinet(2014)39:173-181;和Miller等人BMC Pharmacology and Toxicology(2015),16:18中公开。

[0979] 在一些实施方案中，CXCR2抑制剂是reparixin(CAS登录号:266359-83-5)。Reparixin又称作repertaxin或(2R)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-甲基磺酰基丙酰胺。Reparixin是CXCR1/2的非竞争性变构抑制剂。Reparixin例如在Zarbock等人British Journal ofPharmacology(2008),1-8中公开。

[0980] 在一些实施方案中，CXCR2抑制剂是navarixin。Navarixin又称作MK-7123、SCH527123、PS291822或2-羟基-N,N-二甲基-3-[[2-[[(1R)-1-(5-甲基呋喃-2-基)丙基]氨基]-3,4-二氧杂环丁烯-1-基]氨基]苯甲酰胺。Navarixin例如在Ning等人Mol Cancer Ther.2012;11(6):1353-64中公开。

[0981] 示例性PI3K-γ,-δ抑制剂

[0982] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)(例如，磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶γ和/或δ(PI3K-γ,δ))的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，前列腺癌、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、实体瘤、肝癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、卵巢癌、黑素瘤、女性生殖系统癌、消化道/胃肠道癌、多形性成胶质细胞瘤、头颈癌或结肠癌)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，淋巴细胞白血病，例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如，复发CLL))，例如，淋巴瘤(例如，非霍奇金淋巴瘤(例如，复发滤泡性B-细胞非霍奇金淋巴瘤(FL)或复发小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))或例如多发性骨髓瘤)。

[0983] 在一些实施方案中，PI3K抑制剂是PI3K同工型δ和γ的抑制剂。可以组合使用的示例性PI3K抑制剂例如是WO 2010/036380、WO 2010/006086、WO 09/114870、WO 05/113556中描述的GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM120、CAL-101、CAL 263、SF1126、PX-886和双重PI3K抑制剂(例如，Novartis BEZ235)。

[0984] 在一些实施方案中，PI3K-γ,δ抑制剂是idelalisib(CAS登录号:870281-82-6)。Idelalisib又称作ZYDELIG®、GS-1101、CAL-101或5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。Idelalisib阻断P110δ(PI3K的δ同工型)。Idelalisib例如在Wu等人Journal of Hematology&Oncology(2013)6:36中公开。

[0985] 在一些实施方案中，PI3K-γ,-δ抑制剂是dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-

2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。

[0986] 在一些实施方案中,PI3K-γ,-δ抑制剂是buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物。

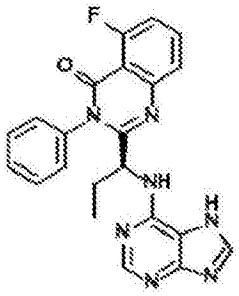
[0987] 在一个实施方案中,PI3K-γ,δ抑制剂,例如,buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物,以约100mg(例如,每日)的剂量施用。

[0988] 可以在组合中使用的其他示例性PI3K-γ,-δ抑制剂例如包括pictilisib(GDC-0941)、LY294002、pilaralisib(XL147)、PI-3065、PI-103、VS-5584(SB2343)、CZC24832、duvelisib(IPI-145、INK1197)、TG100-115、CAY10505、GSK1059615、PF-04691502、AS-605240、voxtalisib(SAR245409、XL765)、IC-87114、omipalisib(GSK2126458、GSK458)、TG100713、gedatolisib(PF-05212384、PKI-587)、PKI-402、XL147类似物、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-甲基腺嘌呤(3-MA)、AS-252424、AS-604850或pitolisib(GDC-0980、RG7422)。

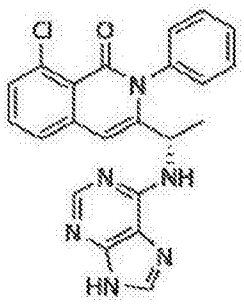
[0989] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂是化合物A8或在PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物。

[0990] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂是泛PI3K抑制剂(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物。

[0991] 示例性PI3K-γ,-δ抑制剂包括但不限于duvelisib和idelalisib。Idelalisib(也称作GS-1101或CAL-101;Gilead)是阻断PI3K的δ同工型的小分子。下文显示idelalisib(5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮)的结构。

[0992] 

[0993] Duvelisib(也称作IPI-145;Infinity Pharmaceuticals and Abbvie)是阻断PI3K-δ,γ的小分子。下文显示duvelisib的结构(8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-1(2H)-异喹啉酮)。

[0994] 

[0995] 在一个实施方案中,抑制剂是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和mTOR双重抑制剂,选自2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502);N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384、PKI-587);2-甲基-2-{4-[3-

甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235);apitolisib(GDC-0980、RG7422);2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺(GSK2126458);8-(6-甲氧基-3-基)-3-甲基-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮马来酸(NVP-BGT226);3-[4-(4-吗啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚(PI-103);5-(9-异丙基-8-甲基-2-吗啉代-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584、SB2343);或N-[2-[(3,5-二甲氧苯基)氨基]喹噁啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧苯基)羰基]氨基苯磺酰胺(XL765)。

[0996] 示例性BAFF-R抑制剂

[0997] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含B细胞活化因子受体(BAFF-R)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,血液学恶性病,例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL),例如,复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病)。

[0998] 在一个实施方案中,BAFF-R抑制剂是VAY736。VAY736是全人组合抗体文库(HuCAL)衍生的靶向BAFF-R的单克隆抗体。BAFF-R,也称作肿瘤坏死因子受体超家族成员13C,在某些肿瘤细胞类型和自身免疫性疾病中过量表达。VAY736具有抗炎活性和抗肿瘤活性。在癌细胞中,BAFF-R在B细胞增殖和存活方面发挥关键作用。VAY736靶向并结合于BAFF-R,这抑制BAFF/BAFF-R相互作用和BAFF-R-介导的信号传导。这可以在表达BAFF-R的肿瘤细胞中减少细胞生长。

[0999] VAY736例如在US 8,106,163中公开。VAY736的重链CDR1具有氨基酸序列GDSVSSNSAAWG(SEQ ID NO:289)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:3公开)。VAY736的重链CDR2具有氨基酸序列RIYYRSKWYNSYAVSVKS(SEQ ID NO:290)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:10公开)。VAY736的重链CDR3具有氨基酸序列YDWVPKIGVFDS(SEQ ID NO:300)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:17公开)。VAY736的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQFISSSYLS(SEQ ID NO:291)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:24公开)。VAY736的轻链CDR2具有氨基酸序列LLIYGSSSRAT(SEQ ID NO:292)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:31公开)。VAY736的轻链CDR3具有氨基酸序列QQLYSSPM(SEQ ID NO:293)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:38公开)。VAY736的重链可变区具有以下氨基酸序列:QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:294)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:52公开)。VAY736的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT(SEQ ID NO:295)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:45公开)。VAY736的重链具有以下氨基酸序列:QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:296)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:75公开)。VAY736的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQ

QKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:297)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:71公开)。

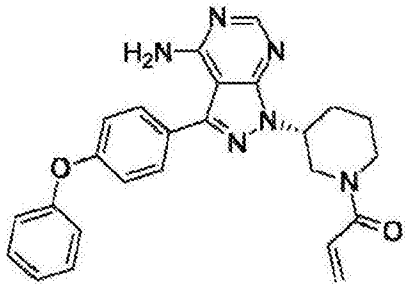
[1000] 示例性MALT-1/BTK抑制剂

[1001] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含MALT-1和/或BTK的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症。

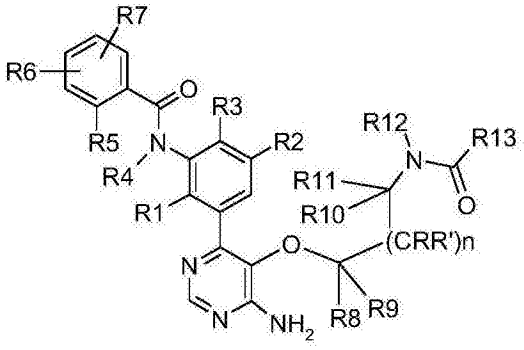
[1002] 示例性MALT-1/BTK抑制剂包括但不限于(S)-1-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(1-甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)-1,2-二氢-3-基)脲、(R)-1-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(R)-1-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(S)-1-(7-(1-甲氧乙基)-2-甲基吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氟-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(5-氰基吡啶-3-基)脲。

[1003] 示例性BTK抑制剂包括但不限于依鲁替尼(PCI-32765)；GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；或LFM-A13。在一个实施方案中，BTK抑制剂不减少或抑制白介素-2诱导型激酶(ITK)的激酶活性，例如，选自GDC-0834；RN-486；CGI-560；CGI-1764；HM-71224；CC-292；ONO-4059；CNX-774；或LFM-A13。

[1004] 在一个实施方案中，激酶抑制剂是BTK抑制剂，例如，依鲁替尼(PCI-32765)。下文显示依鲁替尼(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)的结构。

[1005] 

[1006] 在其他实施方案中，BTK抑制剂是国际申请WO/2015/079417中描述的BTK抑制剂，所述文献通过引用的方式完整并入本文。例如，在一些实施方案中，BTK抑制剂是一种式(I)化合物或其可药用盐；

[1007] 

(I)

[1008] 其中，

[1009] R1是氢、任选由羟基取代的C1-C6烷基；

[1010] R2是氢或卤素；

[1011] R3是氢或卤素；

[1012] R4是氢；

[1013] R5是氢或卤素；

[1014] 或R4和R5彼此连接并代表键、-CH2-、-CH2-CH2-、-CH＝CH-，-CH＝CH-CH2-；-CH2-CH＝CH-；或-CH2-CH2-CH2-；

[1015] R6和R7彼此独立地代表H、任选由羟基取代的C1-C6烷基、任选由卤素或羟基取代的C3-C6环烷基或卤素；

[1016] R8、R9、R，R’，R10和R11彼此独立地代表H或任选由C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷基；或R8、R9、R、R’、R10和R11的任意两者连同与它们结合的碳原子可以形成3-6元饱和碳环；

[1017] R12是氢或任选由卤素或C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷基；

[1018] 或R12和以下任一者：R8、R9、R、R’、R10或R11连同与它们结合的原子可以形成4、5、6或7元氮杂环，所述环可以任选地由卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代；

[1019] n是0或1；并且

[1020] R13是任选由C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或N,N-二-C1-C6烷氨基取代的C2-C6链烯基；任选由C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代的C2-C6炔基；或任选由C1-C6烷基取代的C2-C6烷基氧化物。

[1021] 在一些实施方案中，式I的BTK抑制剂选自：N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-3-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；((E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰)吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-4-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺；N-(3-(6-氨基-5-

(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(2-丙烯酰胺乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰胺环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰胺丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰氧-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰

胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺。N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-3-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰)吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-4-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(2-丙烯酰胺乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰胺环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰胺丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;(S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙

基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰氧-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺。

[1022] 除非另外提供,否则上文在描述式I的BTK抑制剂中所用的化学术语根据如国际申请WO/2015/079417中所述的其意思使用,所述文献通过引用的方式完整并入本文。

[1023] 示例性JAK抑制剂

[1024] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含Janus激酶(JAK)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌或胰腺癌),例如,血液学恶性病(例如,白血病(例如,髓样白血病或淋巴细胞白血病),例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤)、或多发性骨髓瘤。

[1025] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。

[1026] 在一个实施方案中,JAK抑制剂,例如,2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)、或其二盐酸盐、或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物以约400-600mg(例如,每日),例如,约400、500或600mg或约400-500或500-600mg的剂量施用。

[1027] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI;化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。

[1028] 在一个实施方案中,JAK抑制剂,例如,磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI;化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物,以约15-25mg的剂量(例如,每日二次)施用。在一些实施方案中,该剂量是约15、20或25mg或约15-20或20-25mg。

[1029] 示例性CRTH2抑制剂

[1030] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含与辅助T细胞2细胞(CRTH2)同源的化学

引诱物受体的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症。

[1031] 在一些实施方案中，CRTH2抑制剂是QAV680(CAS登录号:872365-16-7)。QAV680又称作fevipiprant和2-[2-甲基-1-[(4-甲磺酰苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙酸。QAV680例如在Sandham等人Bioorg Med Chem.2013;21(21):6582-91中公开。QAW039又称作[1-(4-甲磺酰-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙酸。QAW039例如在Sykes等人European Respiratory Journal,2014年9月1日,vol.44no.Suppl 58P4074中公开。

[1032] 在一些实施方案中，CRTH2抑制剂是QAW039(CAS编号:872365-14-5)。

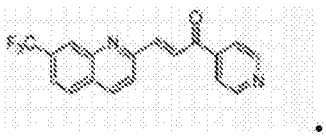
[1033] 可以在组合中使用的其他CRTH2抑制剂例如包括AZD1981、ARRY-502、setipiprant(ACT-453859)和ACT-129968。

[1034] 示例性PFKFB3抑制剂

[1035] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)的抑制剂。在一些实施方案中，所述组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症，例如实体瘤(例如晚期实体瘤)，例如卵巢癌，输卵管癌，结肠直肠癌(CRC)，白血病，肺癌，前列腺癌，乳腺癌或胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是卵巢癌(例如复发性卵巢癌)，输卵管癌或结肠直肠癌(例如转移性结肠直肠癌)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，PFKFB3驱动的糖酵解可调节癌症中的血管分支，并且内皮细胞可依靠糖酵解来产生ATP和转移潜能。在一些实施方案中，该组合用于治疗具有高血管生成活性的癌症。在其他实施方案中，该组合用于治疗富含Th17细胞的癌症。在其他实施方案中，所述组合用于治疗对抗PD-1或抗PD-L1单一疗法无反应或有适度反应的癌症。

[1036] 在一些实施方案中，PFKFB3抑制剂是PFK-158。PFK-158又称作ACT-PFK-158或(E)-1-(吡啶-4-基)-3-(7-(三氟甲基)喹啉-2-基)-丙-2-烯-1-酮(Cas号1462249-75-7)。PFK-158是3-(3-吡啶基)-1-[4-吡啶基]-2-丙烯-1-酮(3PO)的衍生物。PFKFB3，其催化果糖-6-磷酸转化成果糖-2,6-二磷酸，在人癌细胞中高度表达并有活性并且在增加癌细胞中糖酵解通量和癌细胞增殖中发挥关键作用。在一些实施方案中，PFKFB3在选自以下的癌症中表达(例如，与正常组织相比过表达):白血病，结肠癌，肺癌，前列腺癌，卵巢癌，输卵管癌，乳腺癌，或胰腺癌。PFKFB3抑制剂，例如，PFK-158，可以与PFKFB3结合并抑制其活性，这导致抑制癌细胞中的糖酵解和癌细胞摄取葡萄糖。这阻止大分子和能量产生，从而与正常的健康细胞相比，造成癌细胞中细胞增殖增强。剥夺癌细胞养分和能量导致癌细胞生长抑制。在一些实施方案中，PFKFB3抑制剂(例如PFK-158)抑制癌细胞对葡萄糖的摄取。在其他实施方案中，PFKFB3抑制剂例如PFK-158减少病理性血管生成。例如，PFK-158可以降低异种移植肿瘤中的^{18}FDG摄取并且在低白细胞计数(LLC)小鼠中显示出抗肿瘤活性。例如在WO2013/148228的第5页公开了PFK-158。

[1037] 在一些实施方案中，PFKFB3抑制剂具有以下结构：

[1038] 

[1039] 在一些实施方案中，本文所述的组合用于治疗卵巢癌。通常将卵巢癌称为免疫反应性疾病(Zhang et al.N Engl J Med.2003;348(3):203-13)。例如，与具有较低CD8+T细

胞频率的患者(中位生存期55个月对26个月;风险比=0.33;P<0.001)相比,在具有较高频率的上皮内CD8+T细胞的患者中观察到改善的总体存活(Sato et al.Proc Natl Acad Sci U S A.2005;102(51):18538-43)。在一些实施方案中,增加的Treg频率可以用作弱存活的预测因子(Curiel et al.Nat Med.2004;10(9):942-9)。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,高肿瘤抗原负荷可导致抗原特异性T细胞的一种或多种效应子功能逐渐丧失,例如导致T细胞耗竭。至少部分由于初始治疗后的小疾病负担和高复发风险,可以选择患有卵巢癌,例如晚期卵巢癌的患者用于免疫疗法,例如本文所述的联合疗法。

[1040] 在一些实施方案中,所述组合还包括IDO抑制剂(例如本文所述的IDO抑制剂)。在其他实施方案中,该组合还包括CD-27激动剂(例如本文所述的CD-27激动剂)。在其他实施方案中,所述组合还包括抗-CTLA-4抗体(例如本文所述的抗CTLA-4抗体,例如ipilimumab)。在其他实施方案中,所述组合还包括PARP抑制剂(例如,本文所述的PARP,例如ipilimumab)。在其他实施方案中,该组合还包括化学疗法(例如本文所述的化学疗法,例如紫杉醇)。在其他实施方案中,所述组合还包括CSF-1R抑制剂(例如本文所述的CSF-1R抑制剂)。

[1041] 在一些实施方案中,本文所述的组合用于治疗结肠直肠癌。结肠直肠癌(CRC)通常被认为是炎症驱动的癌症。转移性或IV期结肠癌的5年相对生存率约为11%。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,人CRC的发展与白细胞介素-23(IL-23)-IL-17途径相关(Grivennikov et al.,Nature.2012;491(7423):254-8)。IL-17与不良预后相关,并通过刺激CRC中的癌细胞的VEGF产生来促进血管生成。活化的gdT17细胞还分泌其他细胞因子,包括IL-8,TNF-α和GM-CSF,其在肿瘤中化学吸引MDSC并维持其免疫抑制活性。已经显示CRC中的Th17细胞表达特征与弱存活相关(Grivennikov et al.,Nature.2012;491(7423):254-8;Zou and Restifo,Nat Rev Immunol.2010;10(4):248-56)。CRC通常对VEGF抑制敏感,但已经显示IL-17介导的旁分泌网络促进肿瘤对抗血管生成疗法的抗性(Chung et al.Nat Med.2013;19(9):1114-23)。IL-17诱导的CD11b+Gr1+骨髓细胞募集到肿瘤微环境可促进VEGF独立的肿瘤生长。

[1042] 在一些实施方案中,该组合用于治疗患有微卫星稳定(MSS)结肠直肠癌的受试者。在某些实施方案中,受试者对检查点抑制剂单一疗法不应答或应答不佳。在其他实施方案中,该组合用于治疗具有微卫星不稳定(MSI)结肠直肠癌的受试者。在某些实施方案中,受试者患有MSI结肠直肠癌或IV期结肠直肠癌。在某些实施方案中,受试者应答检查点抑制剂疗法。

[1043] 在一些实施方案中,该组合还包括化学疗法,例如本文所述的化学疗法。在一些实施方案中,所述组合还包括5-FU,亚叶酸或两者。备选地或组合地,该组合还包括奥沙利铂。备选地或组合地,在其它实施方案中,所述组合还包括伊立替康。在某些实施方案中,该组合还包括FOLFOX或FOLFIRI。在一些实施方案中,该组合还包括血管生成抑制剂(例如贝伐单抗)。

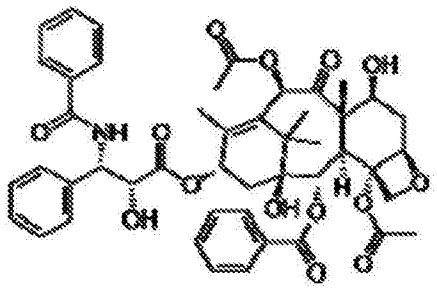
[1044] 在一些实施方案中,将PFKFB3抑制剂PFK-158或PCT公开号WO 2013/148228中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用。在一些实施方案中,PFKFB3抑制剂PFK-158或PCT公开号WO 2013/148228中公开的化合物静脉内施用。在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施

用，例如每4周一次，例如通过静脉内输注。在其他实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至400mg的剂量(例如，以300mg的剂量)施用，例如每3周一次，例如通过静脉内输注。在某些实施方案中，该组合用于治疗本文所述的癌症，例如卵巢癌，输卵管癌(例如乳头状浆液性腺癌)或结肠直肠癌。在一些实施方案中，该组合用于治疗对化学疗法(例如，基于铂的化学疗法或使用5FU的化学疗法)应答差或失败的受试者。

[1045] 示例性化学疗法

[1046] 在一个实施方案中，本文所述的组合包括化学治疗剂。在一些实施方案中，所述组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症，例如乳腺癌，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))，鼻咽癌或胰腺癌。在一些实施方案中，癌症是乳腺癌，例如转移性乳腺癌，例如HER2阴性乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC)或对内分泌疗法耐药的HR+乳腺癌)。在一些实施方案中，肺癌(例如，非小细胞肺癌)是鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC。在某些实施方案中，该组合用于治疗鼻咽癌。

[1047] 在一些实施方案中，化学治疗剂是紫杉醇，例如结合蛋白的紫杉醇，也称为结合纳米颗粒白蛋白的紫杉醇或纳巴紫杉醇(ABRAXANE®)。在一些实施方案中，紫杉醇具有以下结构：

[1048] 

[1049] 紫杉醇也被称为苯甲酸(2α,4α,5β,7β,10β,13α)-4,10-双(乙酰氧基)-13-{[(2R,3S)-3-(苯甲酰氨基)-2-羟基-3-苯基丙酰基]氧基}-1,7-二羟基-9-氧代-5,20-环氧tax-11-烯-2-基酯。

[1050] 纳巴紫杉醇是纳米粒子白蛋白结合的紫杉醇，不同于用Kolliphor EL(以前Cremophor EL)配制的传统紫杉醇。这种无溶剂制剂被设计用于改善紫杉醇的治疗指数，特别是降低毒性，例如超敏反应(其允许避免抗组胺药和类固醇前驱给药)，同时可能增加癌细胞中紫杉醇的摄入(Ibrahim et al.Clin Cancer Res.2002;8(5):1038-44)。用于传统紫杉醇的溶剂载体也可能影响向肿瘤的药物递送，限制了其临床有效性(ten Tije et al.Clin Pharmacokinet.2003;42(7):665-85)并且导致在狭窄剂量范围内在全身性药物暴露中超过剂量比例的增加，其最可能通过在溶剂胶束中紫杉醇的包埋来解释(Gianni et al.J Clin Oncol.1995;13(1):180-90;van Tellingen et al.Br J Cancer.1999;81(2):330-5;Sparreboom et al.Cancer Res.1999;59(7):1454-7)。与传统的紫杉醇相比，纳巴紫杉醇产生高10倍的平均最大浓度的游离紫杉醇，此外，纳巴紫杉醇被更快速地转运穿过内皮细胞层，并且表现出更大的组织穿透力和更慢的紫杉醇消除。根据临床前模型，增加的肿瘤内递送和保留导致肿瘤内药物浓度提高33%(Desai et al.Clin Cancer Res.2006;12(4):1317-24.Erratum in:Clin Cancer Res.2006;12(12):3869)。

[1051] 虽然不希望受理论束缚，但相信在一些实施方案中，纳巴紫杉醇是促进从微管蛋

白二聚体组装微管并通过防止解聚稳定微管的微管抑制剂。这种稳定性导致抑制对于重要的间期和有丝分裂细胞功能重要的微管网络的正常动态重组。

[1052] 在一些实施方案中，纳巴紫杉醇可以作为单一疗法使用，推荐剂量为每3周260mg/m^2，用于例如在转移性疾病的第一线化疗失败或辅助化疗的6个月内复发后治疗转移性乳腺癌患者(先前的疗法应该包括蒽环类抗生素，除非临床禁忌)。III期试验的结果显示，与每3周接受常规紫杉醇175mg/m^2的患者相比，在第一线和二线或以外(beyond)用纳巴紫杉醇治疗的患者中ORR(33vs 19％;P＝0.001)和TTP(23.0vs 16.9周;HR＝0.75;P＝0.006)显著改善(Gradishar et al.J Clin Oncol.2005;23(31):7794-803)。

[1053] 在某些实施方案中，可以使用纳巴紫杉醇的每周方案(每4周第1,8,15天)。在随机化II期试验中比较了两种不同的每周剂量(100mg/m^2和150mg/m^2qw3/4)，在第一线背景中使用纳巴紫杉醇每3周300mg/m^2(q3w)和多西他赛100mg/m^2q3w(Gradishar et al.J Clin Oncol.2009;27(22):3611-9.Erratum in:J Clin Oncol.2011;29(19):2739;Gradishar et al.Clin Breast Cancer.2012;12(5):313-21)。在一些实施方案中，150mg/m^2qw 3/4剂量用于例如需要快速肿瘤应答的患者。在其他实施方案中，例如由于更易管理的安全性特征，使用100mg/m^2qw3/4剂量。

[1054] 在临床研究中测定了在80到375mg/m^2剂量水平下30和180分钟输注纳巴紫杉醇后总紫杉醇的药代动力学。mg/m^2的剂量水平是指纳巴紫杉醇中紫杉醇的毫克数。在静脉内施用纳巴紫杉醇后，紫杉醇血浆浓度以双相方式下降，初始快速下降代表分配至外周区室，而较慢的第二阶段代表药物清除。药物暴露量(AUCs)在80至300mg/m^2范围内与剂量成比例，且紫杉醇对纳巴紫杉醇的药代动力学独立于静脉内施用的持续时间。平均总清除率范围为13至30L/h/m^2，平均终末半衰期范围为13至27小时。

[1055] 在一些实施方案中，本文所述的组合用于治疗乳腺癌，例如转移性乳腺癌或HER2阴性乳腺癌(例如三阴性乳腺癌)。虽然不希望受理论束缚，但相信在一些实施方案中，类固醇与抗PD-1化合物的组合使用可能是拮抗性的，并且纳巴紫杉醇相对于其他紫杉烷类至少部分地具有优势，因为不需要使用皮质类固醇激素前驱给药。

[1056] 在一些实施方案中，该组合用于在内分泌疗法失败后治疗患有三阴性乳腺癌或HR+乳腺癌疾病的受试者。在其他实施方案中，所述组合用于治疗未用过紫杉烷的患者或在它们用于辅助环境后具有至少1年无病存活的患者。在某些实施方案中，该组合用于治疗适合进行一线化疗的受试者。

[1057] 在乳腺癌中，免疫系统与肿瘤细胞和肿瘤微环境的相互作用可以在例如TNBC和HER2+亚型中起重要作用。一般乳腺癌，特别是TNBC亚型，在间质(stroma)中通常含有肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，并且与高PD-L1表达(高达50％的肿瘤)相关。尽管不希望受理论束缚，但相信在一些实施方案中，细胞毒性化学疗法可增强免疫引发，T细胞运输和/或癌症免疫周期的免疫效应物阶段，同时也增加抗原性，免疫原性和对癌细胞免疫杀伤的易感性，增加对检查点抑制剂的应答的潜力。

[1058] 在一些实施方案中，所述组合用于治疗已经产生或具有风险产生对抗PD-1或抗PD-L1疗法的抗性的受试者。例如，临床前和临床证据显示，几种细胞毒性和靶向抗癌疗法通过增强T细胞运输和浸润入肿瘤床，可以帮助规避对PD-L1/PD-1抑制的抗性的某些潜在机制(例如癌症抗原特异性T细胞活化缺陷或缺乏肿瘤中免疫细胞浸润)(Zitvogel et al

2013)。一些细胞毒性药物(包括紫杉醇)也可以直接影响树突细胞(DC)表型和功能,促进其成熟和促炎细胞因子分泌并上调它们的抗原呈递功能(例如在其表面上表达MHC II类分子),导致增强的CD8+T细胞引发和增强的细胞毒活性(Pfannenstiel et al.Cell Immunol.2010;263(1):79-87)。

[1059] 也有人提出,化疗可以刺激肿瘤细胞的抗原性(通过诱导体细胞突变和上调肿瘤细胞上作为新抗原的多种表面分子),免疫原性(通过分泌细胞死亡相关分子(CDAMs))和对免疫攻击的易感性(通过在恶性细胞表面上表达共刺激分子如B7-1或下调免疫抑制分子如PD-L1和PD-L2)(Hodge et al.Int J Cancer.2013;133(3):624-36)。在临床前体内模型中,用铂或紫杉烷的化学疗法治疗与抗PD-L1协同作用并诱导与增加数目的肿瘤浸润性CD8+T细胞相关的持久抗肿瘤应答(Giaccone et al.2015,Adams et al.2015,Liu et al.2015)。在临床环境中,在1b期研究中,在进行系列活检的患者中观察到增加的肿瘤PD-L1表达和CD8+T细胞的浸润,所述1b期研究在NSCLC中测试PD-L1抑制剂(阿唑珠单抗(atezolizumab))和化疗的组合(Camidge et al.2015)。在用于早期乳腺癌的新辅助紫杉醇治疗之后,也观察到新的肿瘤内免疫细胞浸润的发展,其临床和病理学应答与肿瘤免疫细胞浸润直接相关(Demaria et al.Clin Cancer Res.2001;7(10):3025-30)。

[1060] 在某些实施方案中,所述组合用于治疗已显示免疫浸润的受试者,例如癌症中含有肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的受试者。在其他实施方案中,至少部分基于癌症中TIL的存在选择受试者进行治疗。例如,超过70%的乳腺癌在间质中含有肿瘤浸润淋巴细胞,并且临床前数据表明,在大多数乳腺癌中,局部免疫微环境在控制癌症进展中起作用。几项研究表明,乳腺癌中的免疫浸润与更好的预后相关,并且对化学疗法有更大的响应(Denkert et al.J Clin Oncol.2010;28(1):105-13;Loi et al.Oncoimmunology.2013;2(7):e24720.)。对于TNBC,约15%的肿瘤在诊断时显示出高度的淋巴细胞浸润,并且大部分(65%-80%)具有低至中等水平的免疫细胞(Ruffell et al.Proc Natl Acad Sci U S A.2012;109(8):2796-801;García-Teijido et al.Clin Med Insights Oncol.2016;10(Suppl 1):31-9)。基因表达谱分析也证实了免疫调节基因的表达与TNBC中更好的临床结果之间的关联(Desmedt et al.J Clin Oncol.2016;34(16):1872-81)。在两个不同的研究中,一个在TNBC样本中,另一个在所有乳腺癌类型中,PD-L1表达高(TNBC样品中19%,所有BC类型样品中44%)并且与比TNBC样品中的PD-L1-肿瘤更大的CD8+T细胞浸润相关(Mittendorf et al.Cancer Immunol Res.2014;2(4):361-70.,Ghebeh et al.Neoplasia.2006;8(3):190-8)。此外,TBNC似乎表现出具有高突变率的遗传不稳定性,其也可导致增加的免疫原性新抗原和抗肿瘤T细胞浸润(Wang et al.Ann Oncol.2015;26(3):523-8)。在HER2阳性乳腺癌中,TIL和免疫特征也与更好的预后相关(Salgado et al.JAMA Oncol.2015;1(4):448-54)。HER2阳性乳腺癌也是一种高度增殖的乳腺癌亚型,其基因组不稳定性水平增加。HER2本身的过表达可以充当肿瘤相关抗原,引发免疫系统。在高增殖性HR+癌症(luminal B)中,免疫细胞可以预测更好的预后(Bianchini et al.J Clin Oncol.2010;28(28):4316-23.Erratum in:J Clin Oncol.2010;28(32):4868.J Clin Oncol.2012;30(6):679)。在HR+乳腺癌中,肿瘤细胞与免疫环境之间的相互作用可能依赖于与其他乳腺癌亚型不同的机制,涉及通过内分泌因子、促炎症状态和免疫细胞的相互作用来调节肿瘤微环境(Dieci et al.Cancer Treat Rev.2016;46:9-19)。

[1061] 在一些实施方案中，化学治疗剂例如纳巴紫杉醇和免疫检查点分子的抑制剂例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)各自以一定剂量和/或按照时间表施用，其组合实现了期望的抗肿瘤活性。

[1062] 在一个实施方案中，化学治疗剂例如纳巴紫杉醇以25mg/m^2至300mg/m^2，例如，25mg/m^2至250mg/m^2，50mg/m^2至200mg/m^2，100mg/m^2至150mg/m^2，75mg/m^2至125mg/m^2，125mg/m^2至175mg/m^2，50mg/m^2至100mg/m^2，100mg/m^2至200mg/m^2，或200mg/m^2至250mg/m^2的剂量，例如，以50mg/m^2，75mg/m^2，100mg/m^2，125mg/m^2，150mg/m^2，175mg/m^2，200mg/m^2，220mg/m^2，或260mg/m^2的剂量，例如，在四周期间内三次(例如每周)，例如每四周在第1天，第8天和第15天(qw3/4)每周一次，例如静脉内施用。

[1063] 在一个实施方案中，化学治疗剂，例如纳巴紫杉醇以50mg/m^2和150mg/m^2之间(例如100mg/m^2)的剂量例如在每四周的第1天，第8天和第15天(qw3/4)每周一次施用。在一些实施方案中，静脉内施用化学治疗剂，例如纳巴紫杉醇。在一个实施方案中，化学治疗剂，例如纳巴紫杉醇以50mg/m^2至150mg/m^2之间(例如100mg/m^2)的剂量，例如在每四周的第1天，第8天和第15天(qw3/4)每周一次施用，例如通过静脉内输注，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg剂量)施用，例如每4周一次或每8周一次，例如通过静脉内输注。在一些实施方案中，在PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)输注结束后(例如，至少30分钟，45分钟，60分钟，75分钟，90分钟或120分钟后)开始化学治疗剂，例如纳巴紫杉醇的输注。例如，化学治疗剂，例如纳巴紫杉醇和/或PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)可以以30至120分钟(例如30分钟)的静脉内输注施用。在一个实施方案中，治疗周期是28天或56天(例如28天)。

[1064] 在某些实施方案中，化学治疗剂包含顺铂，permetrexed或两者。顺铂也被称为cisplatinum(Cisplatin)，platamin，neoplatin，cismaplat或顺二氨二氯铂(cis-diamminedichloridoplatinum)(II)(CDDP)。Permetrxed也被称为(S)-2-(4-(2-(2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基)苯甲酰氨基)戊二酸。在一些实施方案中，该组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中，NSCLC是非鳞状NSCLC。在某些实施方案中，癌症是鼻咽癌。

[1065] 在某些实施方案中，化学治疗剂包含紫杉醇，卡铂或两者。卡铂也被称为顺式二胺(环丁烷-1,1-二羧酸酯-O,O')铂(II)。在一些实施方案中，该组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中，NSCLC是鳞状NSCLC。在某些实施方案中，癌症是鼻咽癌。

[1066] 可用于组合的其它示例性化学治疗剂包括但不限于烷化剂(例如双功能烷化剂(例如环磷酰胺，氮芥，苯丁酸氮芥或美法仑)，单功能烷化剂(达卡巴嗪(DTIC)，亚硝基脲，替莫唑胺(口服达卡巴嗪))，蒽环类抗生素(例如柔红霉素，阿霉素，表柔比星，伊达比星，米托蒽醌或戊柔比星)，细胞骨架破坏剂(紫杉烷)(例如紫杉醇，多西他赛，abraxane或泰索帝)，埃坡霉素，组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如伏立诺他或罗米地辛)，拓扑异构酶I的抑制剂(例如伊立替康或拓扑替康)，拓扑异构酶II的抑制剂(例如依托泊苷，替尼泊苷或tafluposide)或激酶抑制剂(例如，硼替佐米，埃罗替尼，吉非替尼，伊马替尼，威罗菲尼，vismodegib)，核苷酸类似物或前体类似物(例如氮杂胞苷，硫唑嘌呤，卡培他滨，阿糖胞苷，

去氧氟尿苷，氟尿嘧啶，吉西他滨，羟基脲，巯嘌呤，甲氨喋呤，硫鸟嘌呤(硫鸟嘌呤))，肽抗生素(例如博来霉素或放线菌素)，基于铂的药物(例如卡铂，顺铂，或奥沙利铂)，类视黄醇(例如维甲酸，阿利维A酸，贝沙罗汀)或长春花生物碱或衍生物(例如长春碱，长春新碱，长春地辛或长春瑞滨)。

[1067] 在一些实施方案中，所述组合还包含血管生成抑制剂，EGFR抑制剂，PARP抑制剂(例如BSI-201)，抗体-药物缀合物(例如靶向GPNMB(例如，glembatumumab vedotin(CDX-011))，sacituzumab govitecan(IMMU-132))，卷曲蛋白受体(Frizzled receptor)抑制剂(例如vantictumab)，PD-L1抑制剂(例如，atezolizumab)，手术，放射疗法或其组合。

[1068] 在一个实施方案中，本文所述的组合包括化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)。在一个实施方案中，本文所述的组合还包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)，TIM-3抑制剂(例如，本文所述的抗TIM-3抗体分子)或两者。在一些实施方案中，所述组合用于治疗癌症，例如本文所述的癌症，例如血液学癌症，例如白血病(例如急性髓性白血病(AML))或骨髓增生异常综合征(MDS)。在某些实施方案中，癌症是白血病，例如复发性或难治性AML或新生AML(例如不适于护理标准的AML)。在其他实施方案中，癌症是MDS，例如高风险MDS。

[1069] 在一些实施方案中，化学治疗剂是低甲基化剂。低甲基化剂(或去甲基化剂)是抑制DNA甲基化的药剂。在某些实施方案中，低甲基化剂阻断DNA甲基转移酶的活性(即，DNA甲基转移酶抑制剂/DNMT抑制剂)。可用于本文所述组合的示例性低甲基化剂包括地西他滨和氮杂胞苷。

[1070] 在一些实施方案中，化学治疗剂是地西他滨。地西他滨(也称为5-氮杂-2'-脱氧胞苷或**DACOGEN®**)是一种胞苷脱氧核苷类似物。它可以在低剂量下选择性地抑制DNA甲基转移酶。地西他滨对DNA甲基转移酶的抑制可导致基因启动子低甲基化，其可导致肿瘤抑制基因的再激活，或诱导细胞分化或细胞衰老，随后程序性细胞死亡。根据世界卫生组织的分类，地西他滨适用于治疗65岁及以上的具有新诊断的新生或继发AML的成年患者，这些患者不是标准诱导化疗的候选人。根据WHO分类在新诊断的新生或继发AML患者中应用地西他滨进行了研究(Malik and Cashen.Cancer Manag Res.2014;6:53-61)。在用地西他滨治疗的患者中，意向治疗人群的中位总体生存期(OS)为7.7个月。完全缓解率(CR+完全缓解伴不完全血小板恢复(CRp))为17.8％(Lübbert et al.J Clin Oncol.2011;29(15):1987-96)。地西他滨用于治疗患有MDS的患者，例如美国中所有法国-美国-英国亚型以及风险-1，中风险-2和高风险国际预后评分系统组的以前治疗过的和未治疗过的新生和继发MDS患者。

[1071] 在一些实施方案中，该组合用于治疗急性髓性白血病(AML)。AML是造血系统的克隆性肿瘤，其特征在于例如骨髓中异常骨髓母细胞的增殖。异常的骨髓母细胞的增殖可干扰正常的造血作用，这导致骨髓和外周血中功能失调的不成熟的骨髓细胞的积累。在一些实施方案中，当骨髓母细胞在骨髓抽吸物中构成≥20％的有核细胞时，诊断为AML。这些白血病母细胞可以抑制正常的造血干细胞和祖细胞，并影响外周血中成熟的、分化的造血细胞的出现。临床症状可包括例如贫血，中性粒细胞减少症或血小板减少症，其可导致威胁生命的感染和出血。AML可能在先前的骨髓增生异常综合征(“继发性AML”)或之前的细胞毒性化疗(“疗法相关的AML”)的背景中出现。

[1072] 具有良好预后特征(例如年轻和有利的细胞遗传学)的患者可实现长期疾病控制。60岁以下无明显医学合并症的患者最初可用强化清髓性诱导化疗治疗,这种化疗通常包括蒽环类抗生素和阿糖胞苷。该治疗的目标是在正常造血作用的情况下达到例如完全缓解(CR)且少于5%的母细胞,这可以在该患者群体中超过65%的时间内完成。随后可以给予使用化疗或自体或异体造血干细胞移植的缓解后巩固治疗以增加缓解的持续能力。AML复发率相当高,其有效治疗方案有限。老年患者通常表现更差,实现更低和持续时间更短的应答率,治疗出现更多并发症。对于不能耐受密集疗法的老年人群,选择是有限的,没有有效的标准方法。治疗选择包括例如低剂量阿糖胞苷或低甲基化剂如5-氮杂胞苷或地西他滨。需要更有效的治疗方式来改善AML患者,例如老年AML患者和复发或难治性疾病患者的生存率。

[1073] 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性的慢性髓细胞性病症,其涉及持续性外周血细胞减少症和白血病转化的增加的流行程度。临床特征是可变的,诊断通常基于骨髓和外周血中造血细胞的形态学和细胞遗传学异常来进行。MDS的预后可以通过修订的国际预后评分系统(rIPSS)来确定,该系统基于细胞遗传学,骨髓母细胞百分比和血细胞减少症的临床数据。基于来自这些预后因素的总分数将患者分成五个风险类别(Greenberg et al.J Natl Compr Canc Netw.2013;11(7):838-74)。根据rIPSS诊断为高风险MDS和极高风险MDS的患者,转化为AML的比例高,预后差。低甲基化剂被认为是MDS治疗的护理标准(NCCN Guidelines for**Patients®**,Myelodysplastic Syndromes,Version 1.2016,National Comprehensive Cancer Network)。

[1074] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,抗肿瘤免疫可以用于治疗AML并且改善患有该疾病的患者的结果,例如基于用同种异体造血干细胞移植物观察到的抗白血病活性和供体淋巴细胞输注。有证据表明在白血病母细胞中具有升高的PD-L1表达的AML中抑制性免疫微环境。AML小鼠模型中的临床前证据表明疾病进展与CD8阳性T细胞上PD-1表达增加相关,并且在这些疾病的模型中用抗PD-1或抗PD-L1抗体治疗降低AML负荷并改善存活。在患者中,有证据表明PD-L1在AML/MDS患者亚群中的表达增加,其在进展时进一步增加。

[1075] 除了激活PD-1/PD-L1途径外,有证据表明AML干细胞共同表达免疫检查点TIM-3。TIM-3可以与PD-1/PD-L1途径合作抑制细胞毒性T细胞对肿瘤的识别。TIM-3是独特的AML干细胞抗原,其存在于白血病母细胞中但不存在于正常的造血干细胞,并且抗TIM3抗体治疗已显示在降低AML小鼠模型中的白血病负荷方面的功效(Kikushige et al.Cell Stem Cell.2010;7(6):708-17)。在MDS中也有证据表明,使用护理标准低甲基化剂地西他滨治疗增加T细胞中的PD-1表达,这突出了其在免疫调节中的作用。

[1076] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,化学治疗剂(例如低甲基化剂,例如地西他滨)可以诱导免疫检查点(例如PD-1,TIM-3或两者)的表达增加,其可能允许免疫逃避并导致治疗抵抗。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,AML和MDS共表达免疫检查点受体PD-1和TIM-3,其协同抑制细胞毒性T细胞的免疫识别。临床前证据表明,与单独的任一种疗法相比,PD-1和TIM-3的并发阻断促进了T细胞更强的激活(Sakuishi et al.J Exp Med.2010;207(10):2187-94,Ngiow et al.Cancer Res.2011;71(10):3540-51)并协同抑制实验癌症模型中的肿瘤生长(Anderson et al.Cancer Immunol Res.2014;2(5):393-8,Ngiow et al.Cancer Res.2011;71(10):3540-51)。在一些实施方案中,本文所述的组合优

化了AML和MDS的检查点抑制方法，例如通过考虑治疗诱导的免疫调节和共抑制途径。

[1077] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)和化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如，地西他滨)。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂(例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子))以200mg至600mg之间的剂量(例如，300mg至500mg之间，例如400mg的剂量)，例如每4周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2的剂量(例如10mg/m^2至30mg/m^2之间，例如20mg/m^2的剂量)施用，例如每天例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。在一个实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂(例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子))在28天周期的第8天施用，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。

[1078] 在其他实施方案中，所述组合包括免疫检查点分子的抑制剂，例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的TIM-3抑制剂或抗TIM-3抗体分子，和化学治疗剂(例如，低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的TIM-3抑制剂或抗TIM-3抗体分子)以10mg至1000mg的剂量(例如20mg-800mg，80mg-400mg，例如240mg的剂量)，例如每2周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2的剂量(例如10mg/m^2至30mg/m^2)(例如，20mg/m^2的剂量)，例如每天施用，例如为期1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。在一个实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂，例如，在美国专利申请公开号2015/0218274中公开的TIM-3抑制剂或抗TIM-3抗体分子在28天周期的第8天和第22天施用，并且化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。

[1079] 在其他实施方案中，所述组合包括PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)，TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274公开的抗TIM-3抗体分子)和化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每四周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，TIM-3抑制剂(例如，美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)以10mg至800mg之间的剂量(例如20mg至400mg，40mg至200mg或50mg至100mg，例如80mg的剂量)，例如每2周一次，例如静脉内施用。在一些实施方案中，化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)以5mg/m^2至50mg/m^2的剂量(例如10mg/m^2至30mg/m^2)(例如，以20mg/m^2的剂量)例如每天施用例如1,2,3,4,5,6,7,8或更多天，例如静脉内施用。在一个实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)在28天周期的第8天施用，TIM-3的抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在28天周期的第8天和第22天施用，并且化学治疗剂(例如低甲基化剂，例如地西他滨)在28天周期的第1,2,3,4和5天施用。

[1080] 在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在同一天施用。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)在不同日施用。在一些实施方案中，在PD-1抑制剂(例如，本文所述的抗PD-1抗体分子)施用前，TIM-3抑制剂(例如美国专利

申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)例如在同一天施用。在其他实施方案中,例如在施用PD-1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子)之后的同一天施用TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)。在某些实施方案中,可以在施用PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和施用TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)之间进行盐水或右旋糖溶液冲洗例如约1小时。在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)或两者,通过静脉内输注施用30分钟至2小时,例如约1小时。PD-1抑制剂(例如本文所述的抗PD-1抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)可以以液体或冻干物的形式储存。在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)以冻干物的形式储存,并且TIM-3抑制剂(例如在美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)以液体形式储存。

[1081] 包括化学治疗剂(例如,低甲基化剂(有时也称为去甲基化剂),例如地西他滨)和PD-1抑制剂(例如本文描述的抗PD-1抗体分子)或TIM-3抑制剂(例如美国专利申请公开号2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子)中的一种或两种的组合可以与例如用于治疗癌症的另外的疗法,例如,本文所述的癌症疗法组合使用。示例性的另外的疗法包括但不限于三氧化二砷(trisenox),全反式视黄酸(ATRA),干细胞或骨髓移植,第二种化学治疗剂(例如氮杂胞苷,阿糖胞苷,柔红霉素,伊达比星或来那度胺)或放射疗法。

[1082] 示例性的BRAF和MEK抑制剂

[1083] 在一个实施方案中,本文所述的组合包括BRAF的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用于治疗癌症,例如本文所述的癌症,例如皮肤癌(例如黑素瘤)。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径在许多人类癌症中异常活化,例如通过BRAF激酶中的突变,其已在几乎50%的转移性黑素瘤被发现。在一些实施方案中,该组合用于治疗具有BRAF突变,例如本文所述的BRAF突变的癌症。在一些实施方案中,该组合用于治疗黑素瘤,例如不可切除或转移性黑素瘤。在一些实施方案中,所述组合用于治疗受试者中的黑素瘤,其中所述黑素瘤具有BRAF突变(例如,BRAF V600突变)并且所述受试者与参考LDH水平相比具有升高水平的乳酸脱氢酶(LDH)。

[1084] 在一些实施方案中,BRAF抑制剂是达拉菲尼(dabrafenib)。达拉菲尼也称为GSK2118436,N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6二氟苯磺酰胺或**TAFINLAR®**(CAS编号1195765-45-7)。达拉菲尼是人类野生型BRAF和CRAF酶以及BRAF酶的突变形式,例如BRAF V600E,BRAF V600K和BRAF V600D的口服生物可利用的、有效的和选择性的RAF激酶抑制剂。达拉菲尼的作用模式与ATP结合的竞争性抑制一致。在某些实施方案中,所述组合用于治疗已确定患有具有BRAF突变(例如本文所述的BRAF突变(例如BRAF V600突变)的癌症(例如黑素瘤)的受试者。在其他实施方案中,该组合用于治疗除野生型BRAF癌症(例如野生型BRAF黑素瘤)以外的癌症(例如黑素瘤)。

[1085] 在一些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg之间(例如100mg至200mg)之间的剂量,例如一天两次施用。在某些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以100mg至200mg之间的剂量(例如,以约150mg的剂量)例如一天两次施用。例如,第二剂量的BRAF抑制剂或达拉菲尼可以在第一剂量施用后约12小时施用。在一些实施方案中,BRAF抑

制剂或达拉菲尼以100mg至600mg(例如200mg至400mg)之间的总日剂量施用。在某些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以200mg至400mg之间的总日剂量(例如,约300mg的总日剂量)施用。在一些实施方案中,达拉菲尼的BRAF抑制剂口服施用。

[1086] 在一个实施方案中,本文所述的组合包括MEK的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用于治疗癌症,例如本文所述的癌症,例如皮肤癌(例如黑素瘤)。不希望受理论束缚,相信当MEK(MAPK信号级联的成员)被抑制时,细胞增殖可被阻断并且可诱导细胞凋亡。在一些实施方案中,该组合用于治疗黑素瘤,例如不可切除或转移性黑素瘤。在一些实施方案中,所述组合用于治疗受试者中的黑素瘤,其中所述黑素瘤具有BRAF突变(例如,BRAF V600突变)并且所述受试者与参考LDH水平相比具有升高水平的乳酸脱氢酶(LDH)。

[1087] 在一些实施方案中,MEK抑制剂是曲美替尼。曲美替尼也被称为GSK1120212,JTP-74057,TMT212,N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺或Mekinist(CAS号871700-17-3)。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,曲美替尼是MEK1和MEK2的可逆性和高选择性变构抑制剂。MEK蛋白是MAPK途径的关键组分,其在肿瘤细胞例如黑素瘤细胞中通常被高度活化。BRAF和RAS中的致癌突变可以通过MEK1或MEK2发出信号。

[1088] 在一些实施方案中,MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg(例如1mg至3mg)的剂量,例如每天一次施用。在某些实施方案中,MEK抑制剂或曲美替尼以1mg至3mg的剂量(例如,以约2mg的剂量),例如每天一次施用。在一些实施方案中,MEK抑制剂或曲美替尼口服施用。

[1089] 在一个实施方案中,本文所述的组合包括BRAF抑制剂和MEK抑制剂。

[1090] 体外和体内临床前数据表明通过BRAF抑制剂(例如达拉菲尼)和MEK抑制剂(例如,曲美替尼)的组合增加了抗肿瘤活性。例如,达拉菲尼和曲美替尼的组合在体外对一组BRAF突变细胞系表现出增强的抗增殖活性,表明达拉菲尼和曲美替尼在解决对每种单一药剂的主要耐受性中的协同作用。该组合在抑制达拉非尼抗性BRAF突变型黑素瘤细胞克隆的生长方面是有效的,表明联合疗法克服获得性耐药性的潜在能力。该细胞系数据与其他实验性BRAF-和MEK-抑制剂组合的体外结果相当(Corcoran et al.Sci Signal.2010;3(149):ra84;Emery et al.Proc Natl Acad Sci U S A.2009;106(48):20411-6)。

[1091] 作为另一个实例,与任一单一药剂相比,达拉菲尼和曲美替尼的组合在BRAF突变型黑素瘤的小鼠异种移植模型中表现出改善的活性。在大鼠中进行的皮肤毒性研究中,将曲美替尼加入达拉菲尼防止仅用达拉菲尼治疗后观察到的增殖性皮肤损伤的发展。这些结果表明向BRAF抑制剂添加MEK抑制剂可以抑制正常皮肤细胞中的增殖信号,其可以导致发生过度增殖性皮肤损伤,包括例如涉及BRAF抑制剂的临床试验中经常观察到的角化棘皮瘤和皮肤鳞状细胞癌(Flaherty et al.Curr Opin Oncol.2010;22(3):178-83;Chapman et al.Expert Opin Investig Drugs.2011;20(2):209-20;Robert et al.Curr Opin Oncol.2011;23(2):177-82)。用BRAF和MEK抑制剂的另一种组合已经观察到类似的结果(Carnahan et al.Mol Cancer Ther.2010;9(8):2399-410)。

[1092] 在一些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg之间(例如100mg至200mg之间)的剂量施用,例如一天两次,例如口服,并且MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg(例如1mg至3mg)的剂量施用,例如每天一次,例如口服。在某些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以100mg和200mg之间的剂量(例如,以约150mg的剂量),一天两次口服施用,并

且MEK抑制剂或曲美替尼以1mg至3mg的剂量(例如,以约2mg的剂量),一天一次,口服施用。例如,第一剂量的BRAF抑制剂或达拉菲尼可与MEK抑制剂或达拉菲尼同时施用,第二剂量的BRAF抑制剂或达拉菲尼可在施用第一剂量后约12小时施用。在一些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以100mg至600mg(例如200mg至400mg)的总日剂量例如口服施用,并且MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg之间的剂量(例如1mg至3mg),例如每天一次,例如口服施用。在某些实施方案中,BRAF抑制剂或达拉菲尼以200mg至400mg之间的总日剂量(例如,以约300mg的总日剂量)例如口服施用,并且MEK抑制剂或曲美替尼以1m到3mg之间的剂量(例如,以约2mg的剂量),例如一天一次,例如口服施用。

[1093] 在某些实施方案中,所述组合包括PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子),和(i)BRAF抑制剂或达拉菲尼,(ii)MEK抑制剂或曲美替尼,或(iii)(i)和(ii)两者。不希望受到理论的束缚,认为使用免疫检查点分子的抑制剂(例如PD-1或PD-L1的抑制剂)与BRAF的抑制剂(例如达拉菲尼)、MEK抑制剂(例如,曲美替尼)或两者组合可以改善由BRAF和/或MEK的抑制引起的反应(例如,更快速的反应,更持久的反应,更高的反应速率或更完全的反应)。

[1094] 以下观察至少部分地支持靶向疗法(例如BRAF靶向疗法,MEK靶向疗法或两者)与免疫检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂,例如抗PD-1抗体分子)的组合的或协同效应。例如,致癌BRAF可导致黑素瘤中的免疫逃逸(Sumimoto et al.J Exp Med.2006;203(7):1651-6)。阻断BRAF活性导致体外黑素瘤分化抗原的表达增加(Kono et al.Mol Cancer Res.2006;4(10):779-92),例如通过释放转录抑制和随后表达MITF靶标,例如,MART-1,gp100,TRP-1和TRP-2(Boni et al.Cancer Res.2010;70(13):5213-9)。还在体外研究了MAPK途径抑制对T细胞活化和信号传导的影响。尽管BRAF抑制剂对T细胞功能没有显示不良影响,甚至可能通过RAS-GTP的矛盾的信号传导来增强其功能(Callahan et al.Cancer Immunol Res.2014;2(1):70-9),MEK抑制剂在体外显示剂量依赖性抑制T细胞功能(Boni et al.Cancer Res.2010;70(13):5213-9;Vella et al.Cancer Immunol Res.2014;2(4):351-60)。在小鼠免疫活性BALB/C同基因CT26肿瘤模型中进一步探索曲美替尼的体内抗肿瘤作用。在这项研究中,曲美替尼单一疗法增加了$CD4^+$肿瘤浸润淋巴细胞(TILs),并且没有不利地影响$CD8^+$ TIL的流行。曲美替尼与鼠抗PD-1的组合导致KRAS突变CT26结肠直肠肿瘤同系小鼠模型中的有效抗肿瘤应答(Liu et al.Clin Cancer Res.2015;21(7):1639-51)。

[1095] 作为另一个实例,在来自16名用维拉菲尼(vemurafenib)或达拉菲尼(dabrafenib)加曲美替尼治疗的患有转移性黑素瘤患者的肿瘤样品中进行免疫生物标志物分析。在此分析中,BRAF抑制与黑素瘤抗原表达增加(例如MART,TYRP-1,TYRP-2,gp100)相关,显著增加了$CD8^+$ TIL,降低了在肿瘤微环境中免疫抑制细胞因子的表达,并增加了T细胞毒性标志物,也增加了T细胞耗竭标志物(例如,TIM-3,PD-1)。还观察到抗原表达和$CD8^+$ TIL在黑素瘤疾病进展时减少,但可以通过联合的BRAF和MEK抑制来恢复(Frederick et al.Clin Cancer Res.2013;19(5):1225-31;Wilmott et al.Clin Cancer Res.2012;18(5):1386-94)。

[1096] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,单独或组合使用BRAF抑制剂(例如,达拉菲尼)或MEK抑制剂(例如,曲美替尼)可以有益于对免疫治疗剂的应答,例如通过改变免疫微环境(Schilling et al.Ann Oncol.2014;25(3):747-53;Liu et al.Clin Cancer Res.2015;1;21(7):1639-51;Kakavand et al.Clin Cancer Res.2015;21(14):3140-8)。

[1097] 在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以200mg至600mg，例如300mg至500mg的剂量(例如，以400mg的剂量)每四周一次或每八周一次施用。本文所述的抗PD-1抗体分子的群体药代动力学(PK)分析表明，由于患者体重差异引起的暴露变化在患者群体的30-150kg的预期体重范围内是最小的，其支持选择平台剂量方案。预期每四周一次约400mg或每三周一次约300mg的平台剂量实现平均稳态Ctrough值，其高于抗原刺激的IL-2产生(PD-1阻断的过渡生物标志物(translational biomarker)(Patnaik et al.Clin Cancer Res.2015;21(19):4286-93))的离体EC50。至少部分基于观察到的安全性特征和预期的Ctrough值，预计每四周一次约400mg的剂量是安全有效的剂量。尽管不希望受理论束缚，但相信在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子施用之间的间隔的增加(例如至八周或更多)可使组合更可耐受。考虑到本文描述的抗PD-1抗体分子的长的半衰期，预计第8周时的Ctrough值高于抗原刺激的IL-2产生的离体EC50。

[1098] 在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg到500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)每四周一次，例如，静脉内施用，例如经过15至120分钟(例如，约30分钟)的时间。在其他实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如，以400mg的剂量)每8周一次，例如，静脉内施用例如经过15至120分钟(例如，约30分钟)的时间。在一些实施方案中，剂量可以中断长达12周，例如长达8周或长达4周。

[1099] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)作为本文所述的制剂施用于受试者。在某些实施方案中，该制剂是冻干制剂。在其他实施方案中，该制剂是重构制剂，例如从冻干制剂重构。在其他实施方案中，该制剂是液体制剂。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)使用无菌注射用水重构。

[1100] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如，以400mg的剂量)，例如每四周一次，例如静脉内施用，并且(i)BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg的剂量(例如100mg至200mg，例如150mg的剂量)施用，例如一天两次，例如口服，或以100mg至600mg的总日剂量(例如，200mg至400mg，例如总日剂量为300mg)，例如口服施用，(ii)MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg的剂量(例如，1mg至3mg，例如2mg的剂量)施用，例如每天一次，例如口服施用;或(iii)(i)和(ii)二者。

[1101] 在某些实施方案中，所述组合包括PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子，BRAF抑制剂或达拉菲尼，以及MEK抑制剂或曲美替尼。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每四周一次，例如静脉内施用;BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg的剂量(例如，100mg至200mg，例如150mg的剂量)施用，例如一天两次，例如口服施用，或以100mg至600mg之间的总日剂量(例如，在200mg至400mg之间，例如300mg的总日剂量)施用，例如口服;并且MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg的剂量(例如，1mg至3mg，例如2mg的剂量)施用，例如每天一次，例如口服施用。

[1102] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的施用在BRAF抑制剂或达拉菲尼、MEK抑制剂或曲美替尼或两者的施用的同一天开始。在其他实施方案中，在BRAF抑制剂或达拉菲尼、MEK抑制剂或曲美替尼或两者已经施用约四周或更长时间之后施用PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。例如，当BRAF抑制剂或达拉菲尼、MEK抑制剂或曲美替尼或两者在第一天开始施用时，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的施用可以在第29天开始。作为实例，BRAF抑制剂或达拉菲尼可以按照28天周期的第1-28天的给药方案每天施用两

次，并且MEK抑制剂或曲美替尼可以按照28天周期的第1-28天的给药方案施用。

[1103] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每8周一次，例如静脉内施用，并且(i)BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg之间的剂量(例如100mg至200mg之间，例如150mg的剂量)施用，例如一天两次，例如口服，或以100mg至600mg之间的总日剂量(例如，200mg至400mg之间，例如300mg的总日剂量)，例如口服施用，(ii)MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg之间的剂量(例如，1mg至3mg之间，例如2mg的剂量)施用，例如每天一次，例如口服施用；或(iii)(i)和(ii)二者。

[1104] 在某些实施方案中，所述组合包括PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子，BRAF抑制剂或达拉菲尼，以及MEK抑制剂或曲美替尼。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每8周一次，例如静脉内施用；BRAF抑制剂或达拉菲尼以50mg至300mg之间的剂量(例如，100mg至200mg，例如150mg的剂量)施用，例如一天两次，例如口服，或以100mg至600mg之间的总日剂量(例如，在200mg和400mg之间，例如在300mg的总日剂量)，例如口服施用；并且MEK抑制剂或曲美替尼以0.5mg至4mg之间的剂量(例如，1mg至3mg之间，例如2mg的剂量)施用，例如每天一次，例如口服施用。

[1105] 在某些实施方案中，该组合用于治疗例如与参考LDH水平，例如正常受试者中的LDH水平相比，具有升高的LDH水平(例如血清水平)的癌症例如黑素瘤。尽管不希望受理论束缚，但相信在一些实施方案中，血清LDH是黑素瘤中独立的预后因子，并与不良预后相关，如与具有正常范围内LDH水平的患者相比，晚期黑素瘤患者存活下降所证明。研究还表明，升高的LDH是对疗法和其他疗效结果的应答的负预测因子(Sirott et al.Cancer.1993;72(10):3091-8;Eton et al.J Clin Oncol.1998;16(3):1103-11;Balch et al.J Clin Oncol.2001;19(16):3622-34)。具有升高的LDH水平的患者群体代表需要使用本文描述的治疗选择(例如，联合疗法)的未满足的医疗需求的区域。在某些实施方案中，癌症例如黑素瘤还具有BRAF V600突变。

[1106] 在一些实施方案中，受试者中的LDH水平比参考水平(例如本文描述的参考水平)高至少2,3,4或5倍。在一些实施方案中，基线处的LDH水平在1×正常值上限(ULN)和2×ULN之间。在其他实施方案中，基线处的LDH水平大于2×ULN，例如大于3×ULN，4×ULN或5×ULN。在一些实施方案中，LDH水平大于约100至350(例如，约105至333)IU/L(国际单位每升)。在一些实施方案中，测定血清中的LDH水平。测定LDH水平的测试描述于例如Ferri FF,ed.Ferri's Clinical Advisor 2014.Philadelphia:Pa:Elsevier Mosby;2014:Section IV-Laboratory tests and interpretation of result。在某些实施方案中，受试者具有选自0,1或2的ECOG表现评分。用于确定ECOG表现评分的方法描述于例如Oken et al.Am J Clin Oncol.1982;5:649-655。

[1107] 在某些实施方案中，该组合用于治疗具有BRAF突变(例如本文所述的BRAF突变)的癌症(例如黑素瘤)。在某些实施方案中，BRAF突变是V600突变。在某些实施方案中，BRAF突变位于激酶结构域的激活区段中。在其他实施方案中，BRAF突变导致激酶活性增加，并且任选地在体外转化。在一些实施方案中，BRAF突变选自V600E突变，V600K突变或V600D突变。在某些实施方案中，BRAF突变是V600E突变。在其他实施方案中，该组合用于治疗除野生型

BRAF癌症(例如野生型BRAF黑素瘤)以外的癌症(例如黑素瘤)。在某些实施方案中,BRAF突变是对BRAF抑制剂,MEK抑制剂或两者敏感或响应的突变。

[1108] 示例性的BRAF突变包括但不限于BRAF c.1779_1780delTGinsGA(D594N),BRAF c.1780G>C(D594H),BRAF c.1780G>A(D594N),BRAF c.1781A>G(D594G),BRAF c.1781A>T(D594V),BRAF c.1782T>A(D594E),BRAF c.1782T>G(D594E),BRAF c.1789C>G(L597V),BRAF c.1789_1790delCTinsTC(L597S),BRAF c.1790T>A(L597Q),BRAF c.1790T>G(L597R),BRAF c.1798G>A(V600M),BRAF c.1798_1799delGTinsAA(V600K),BRAF c.1798_1799delGTinsAG(V600R),BRAF c.1799T>A(V600E),BRAF c.1799T>G(V600G),BRAF c.1799_1800delTGinsAT(V600D),BRAF c.1799_1800delTGinsAA(V600E),或BRAF c.1801A>G(K601E)。其他示例性的BRAF突变还包括BRAF融合,例如如Botton et al.Pigment Cell Melanoma Res.2013;26(6):845-51;Hutchinson et al.Clin Cancer Res.2013;19(24):6696-702)中所述。

[1109] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是抗PD-L1抗体分子。

[1110] 可用于本文所述组合的其它示例性BRAF抑制剂包括但不限于威罗菲尼(vemurafenib)(也称为RG7204或PLX4032),GDC-0879,PLX-4720,索拉非尼或LGX818。

[1111] 可用于本文所述组合的其它示例性MEK抑制剂包括但不限于:cobimetinib(也称为XL518),binimetinib(也称为MEK162),selumetinib,PD-325901,CI-1040,PD035901,或TAK-733。

[1112] 在一些实施方案中,本文所述的组合进一步与手术,化学治疗剂,放射疗法,免疫疗法(例如抗CTLA-4抗体分子,抗PD-L1抗体分子,干扰素,白细胞介素(例如IL-2)或TNF疗法)或靶向疗法(例如,溶瘤病毒或血管生成抑制剂)组合使用。

[1113] 药物组合物和试剂盒

[1114] 在另一个方面,本发明提供组合物,例如,可药用组合物,所述组合物包含与可药用载体配制在一起的本文所述的抗体分子。如本文所用,“可药用载体”包括生理上相容的任何和全部溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。载体可以适于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、直肠、脊髓或表皮施用(例如,通过注射或输注)。

[1115] 本发明的组合物可以处于多种形式。这些形式例如包括液体、半固体和固体剂型,如液态溶液剂(例如,可注射用溶液剂和可输注溶液剂)、分散体剂或混悬剂、脂质体剂和栓剂。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗用途。常见的优选组合物处于可注射用溶液剂或可输注溶液剂形式。优选的施用模式是肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹内、肌内)。在一个优选实施方案中,通过静脉内输注或注射施用抗体。在另一个优选实施方案中,通过肌内或皮下注射施用抗体。

[1116] 如本文所用的短语“肠胃外施用“和“肠胃外方式施用”意指除了肠施用和局部施用之外的施用模式,通常通过注射施用,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、角皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[1117] 治疗性组合物一般应当是无菌的并且在制造和储存条件下稳定。可以将组合物配制为溶液、微乳液、分散体、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可以通过将活性化合物(即抗体或抗体部分)以要求的量连同上文所列举的一种成分或成分组合在适宜的溶

剂中并入，根据需要，随后过滤消毒，制备无菌可注射溶液剂。通常，通过将所述活性化合物并入无菌溶媒中来制备分散体，所述无菌溶媒含有基础分散介质和来自上文所列举那些成分中的所要求的其他成分。在用于制备无菌注射溶液剂的无菌粉末情况下，优选的制备方法是从其先前无菌过滤的溶液产生有效成分的粉末外加任何额外所需成分的真空干燥和冷冻干燥。可以例如通过使用包衣剂如卵磷脂，在分散体的情况下通过维持要求的粒度和通过使用表面活性剂，维持溶液剂的适宜流动性。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的物质例如单硬脂酸盐和明胶而引起。

[1118] 可将本文所述的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)或组合物配制成适合于向本文所述的受试者施用(例如，静脉内施用)的制剂(例如，剂量制剂或剂型)。

[1119] 在某些实施方案中，该制剂是药物制剂。在其他实施方案中，该制剂是冻干制剂，例如由药物制剂冻干或干燥。在其他实施方案中，该制剂是重构制剂，例如从冻干制剂重构。在其他实施方案中，该制剂是液体制剂。

[1120] 在一些实施方案中，该制剂是药物制剂。在一些实施方案中，制剂(例如药物制剂)包含PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和缓冲剂。

[1121] 在一些实施方案中，制剂(例如药物制剂)包含以10至50mg/mL，例如15至50mg/mL，20至45mg/mL，25至40mg/mL，30至35mg/mL，25至35mg/mL，或30至40mg/mL，例如，15mg/mL，20mg/mL，25mg/mL，30mg/mL，33.3mg/mL，35mg/mL，40mg/mL，45mg/mL，或50mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以30至35mg/mL，例如33.3mg/mL的浓度存在。

[1122] 在一些实施方案中，制剂(例如，药物制剂)包含含组氨酸的缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)。在某些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以1mM至20mM，例如2mM至15mM，3mM至10mM，4mM至9mM，5mM至8mM，或6mM至7mM，例如1mM，2mM，3mM，4mM，5mM，6mM，6.7mM，7mM，8mM，9mM，10mM，11mM，12mM，13mM，14mM，15mM，16mM，17mM，18mM，19mM或20mM的浓度存在。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以6mM至7mM，例如6.7mM的浓度存在。在其他实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有4至7，例如5至6，例如5、5.5或6的pH。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有5至6，例如5.5的pH。在某些实施方案中，缓冲剂包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH。

[1123] 在一些实施方案中，制剂(例如，药物制剂)包含以30至35mg/mL，例如33.3mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂。

[1124] 在一些实施方案中，制剂(例如药物制剂)还包含碳水化合物。在某些实施方案中，碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中，碳水化合物(例如蔗糖)以50mM至150mM，例如25mM至150mM，50mM至100mM，60mM至90mM，70mM至80mM，或70mM至75mM，例如25mM，50mM，60mM，70mM，73.3mM，80mM，90mM，100mM或150mM的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以70mM至75mM，例如73.3mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1125] 在一些实施方案中，制剂(例如，药物制剂)包含以30至35mg/mL，例如33.3mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)；包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以70mM至75mM，例如73.3mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1126] 在一些实施方案中，制剂(例如药物制剂)还包含表面活性剂。在某些实施方案中，表面活性剂是聚山梨酯20。在一些实施方案中，表面活性剂或聚山梨酯20)以0.005％至0.025％(w/w)，例如0.0075％至0.02％或0.01％至0.015％(w/w)，例如0.005％，0.0075％，0.01％，0.013％，0.015％或0.02％(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中，所述制剂包含以0.01％至0.015％，例如0.013％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1127] 在一些实施方案中，制剂(例如，药物制剂)包含以30至35mg/mL，例如33.3mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)；包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以0.01％至0.015％，例如0.013％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1128] 在一些实施方案中，制剂(例如，药物制剂)包含以30至35mg/mL，例如33.3mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)；包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；以70mM至75mM，例如73.3mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖；和以0.01％至0.015％，例如0.013％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1129] 在一些实施方案中，制剂(例如药物制剂)包含以33.3mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)；包含浓度为6.7mM的组氨酸并具有5.5的pH的缓冲剂；以73.3mM的浓度存在的蔗糖；和以0.013％(w/w)的浓度存在的聚山梨酯20。

[1130] 在一些实施方案中，该制剂是冻干制剂。在某些实施方案中，冻干制剂由本文所述的药物制剂冻干。例如，可以在每个容器(例如小瓶)中填充2至5mL，例如3至4mL，例如3.6mL的本文所述的药物制剂，并冻干。

[1131] 在某些实施方案中，该制剂是重构制剂。例如，可以通过将冻干制剂溶解在稀释剂中以使蛋白质分散在重构制剂中来制备重构制剂。在一些实施方案中，冻干制剂用0.5mL至2mL，例如1mL水或缓冲液重构用于注射。在某些实施方案中，冻干制剂用1mL水重构用于，例如在临床部位注射。

[1132] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和缓冲剂。

[1133] 在一些实施方案中，制剂(例如重构制剂)包含以20mg/mL至200mg/mL，例如，50mg/mL至150mg/mL，80mg/mL至120mg/mL，或90mg/mL至110mg/mL，例如，50mg/mL，60mg/mL，70mg/mL，80mg/mL，90mg/mL，100mg/mL，110mg/mL，120mg/mL，130mg/mL，140mg/mL，150mg/mL，160mg/mL，170mg/mL，180mg/mL，190mg/mL，或200mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以80至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在。

[1134] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含含有组氨酸的缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)。在某些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以5mM至100mM，例如10mM至50mM，15mM至25mM，例如5mM，10mM，20mM，30mM，40mM，50mM，60mM，70mM，80mM，90mM或100mM的浓度存在。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以15mM至25mM，例如20mM的浓度存在。在其他实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有4至7，例如5至6，例如5，5.5或6的pH。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有5至6，例如5.5的pH。在某些实施方案中，缓冲剂包含浓度为15mM至25mM(例如20mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH。

[1135] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含以80至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)；以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂。

[1136] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)还包含碳水化合物。在某些实施方案中，碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中，碳水化合物(例如蔗糖)以100mM至500mM，例如150mM至400mM，175mM至300mM或200mM至250mM，例如150mM，160mM，170mM，180mM，190mM，200mM，210mM，220mM，230mM，240mM，250mM，260mM，270mM，280mM，290mM，或300mM的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1137] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含以80至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)；以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1138] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)还包含表面活性剂。在某些实施方案中，表面活性剂是聚山梨酯20。在一些实施方案中，表面活性剂或聚山梨酯20以0.01％至0.1％(w/w)，例如0.02％至0.08％，0.025％至0.06％或0.03％至0.05％(w/w)，例如，0.01％，0.025％，0.03％，0.04％，0.05％，0.06％，0.07％，0.08％，0.09％，或0.1％(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1139] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含以80至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1140] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含以80至120mg/mL，例如100mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖；和以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1141] 在一些实施方案中，制剂(例如，重构制剂)包含以100mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和包含浓度为6.7mM的组氨酸且具有5.5的pH的缓冲剂；以220mM的浓度存在的蔗糖；和以0.04％(w/w)的浓度存在的聚山梨酯20。

[1142] 在一些实施方案中，制剂被重构，使得重构制剂的至少1mL(例如，至少1.5mL，2mL，2.5mL或3mL)的可提取体积可以从含有重构制剂的容器(例如小瓶)中取出。在某些实施方案中，制剂在临床地点从容器(例如小瓶)重构和/或提取。在某些实施方案中，在输注开始给患者之前例如1小时内(例如，45分钟，30分钟或15分钟内)，将制剂(例如，重构制剂)注射到输注袋中。

[1143] 在某些实施方案中，该制剂是液体制剂。在一些实施方案中，通过稀释本文所述的药物制剂来制备液体制剂。例如，可以用10至30mg/mL(例如25mg/mL)的包含一种或多种赋形剂(例如浓缩的赋形剂)的溶液稀释药物制剂。在一些实施方案中，溶液包含组氨酸，蔗糖

或聚山梨酯20中的一种，两种或全部。在某些实施方案中，溶液包含与药物制剂相同的赋形剂。示例性的赋形剂包括但不限于氨基酸(例如组氨酸)，碳水化合物(例如蔗糖)或表面活性剂(例如聚山梨酯20)。在某些实施方案中，液体制剂不是重构的冻干制剂。在其他实施方案中，液体制剂是重构的冻干制剂。在一些实施方案中，制剂作为液体储存。在其他实施方案中，制剂制备成液体，然后在储存之前例如通过冻干或喷雾干燥进行干燥。

[1144] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以5mg/mL至50mg/mL，例如，10mg/mL至40mg/mL，15mg/mL至35mg/mL，或20mg/mL至30mg/mL，例如，5mg/mL，10mg/mL，15mg/mL，20mg/mL，25mg/mL，30mg/mL，35mg/mL，40mg/mL，45mg/mL，或50mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。在某些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以20至30mg/mL，例如25mg/mL的浓度存在。

[1145] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含含有组氨酸的缓冲剂(例如，组氨酸缓冲剂)。在某些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以5mM至100mM，例如10mM至50mM，15mM至25mM，例如5mM，10mM，20mM，30mM，40mM，50mM，60mM，70mM，80mM，90mM或100mM的浓度存在。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)以15mM至25mM，例如20mM的浓度存在。在其他实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有4至7，例如5至6，例如5、5.5或6的pH。在一些实施方案中，缓冲剂(例如组氨酸缓冲剂)具有5至6，例如5.5的pH。在某些实施方案中，缓冲剂包含浓度为15mM至25mM(例如20mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH。

[1146] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以20至30mg/mL，例如25mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸且具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂。

[1147] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)还包含碳水化合物。在某些实施方案中，碳水化合物是蔗糖。在一些实施方案中，碳水化合物(例如蔗糖)以100mM至500mM，例如150mM至400mM，175mM至300mM或200mM至250mM，例如150mM，160mM，170mM，180mM，190mM，200mM，210mM，220mM，230mM，240mM，250mM，260mM，270mM，280mM，290mM，或300mM的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1148] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以20至30mg/mL，例如25mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖。

[1149] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)还包含表面活性剂。在某些实施方案中，表面活性剂是聚山梨酯20。在一些实施方案中，表面活性剂或聚山梨酯20以0.01％至0.1％(w/w)，例如0.02％至0.08％，0.025％至0.06％或0.03％至0.05％(w/w)，例如，0.01％，0.025％，0.03％，0.04％，0.05％，0.06％，0.07％，0.08％，0.09％，或0.1％(w/w)的浓度存在。在一些实施方案中，制剂包含以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1150] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以20至30mg/mL，例如25mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；和以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存

在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1151] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以20至30mg/mL，例如25mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以及包含浓度为6mM至7mM(例如6.7mM)的组氨酸并具有5至6(例如5.5)的pH的缓冲剂；以200mM至250mM，例如220mM的浓度存在的碳水化合物或蔗糖；和以0.03％至0.05％，例如0.04％(w/w)的浓度存在的表面活性剂或聚山梨酯20。

[1152] 在一些实施方案中，制剂(例如液体制剂)包含以25mg/mL的浓度存在的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和包含浓度为6.7mM的组氨酸且具有5.5的pH的缓冲剂；以220mM的浓度存在的蔗糖；和以0.04％(w/w)的浓度存在的聚山梨酯20。

[1153] 在某些实施方案中，每个容器(例如小瓶)填充1mL至10mL(例如2mL至8mL，3mL至7mL或4mL至5mL，例如3mL，4mL，4.3mL，4.5mL，5mL或6mL)的液体制剂。在其他实施方案中，将液体制剂填充到容器(例如小瓶)中，使得液体制剂的至少2mL(例如至少3mL，至少4mL，或至少5mL)的可提取体积可以在每个容器(例如小瓶)中取出。在某些实施方案中，液体制剂在临床地点从药物制剂中稀释和/或从容器(例如小瓶)中提取。在某些实施方案中，在输注开始给患者之前例如1小时内(例如，45分钟，30分钟或15分钟内)，将制剂(例如液体制剂)注射到输注袋中。

[1154] 本文所述的制剂可以储存在容器中。用于本文描述的任何制剂的容器可以包括例如小瓶，和任选地塞子，盖子或两者。在某些实施方案中，小瓶是玻璃小瓶，例如6R白色玻璃小瓶。在其他实施方案中，塞子是橡胶塞子，例如灰色橡胶塞子。在其他实施方案中，盖子是可翻转盖(flip-off cap)，例如铝翻转盖。在一些实施方案中，容器包括6R白色玻璃小瓶，灰色橡胶塞和铝质翻盖。在一些实施方案中，容器(例如小瓶)用于一次性容器。在某些实施方案中，50mg至150mg，例如80mg至120mg，90mg至110mg，100mg至120mg，100mg至110mg，110mg至120mg或110mg至130mg的PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)存在于容器(例如小瓶)中。

[1155] 可用于本文所述制剂中的其它示例性缓冲剂包括但不限于精氨酸缓冲剂，柠檬酸盐缓冲剂或磷酸盐缓冲剂。可用于本文所述制剂的其他示例性碳水化合物包括但不限于海藻糖，甘露糖醇，山梨糖醇或其组合。本文所述的制剂还可含有张度剂，例如氯化钠和/或稳定剂，例如氨基酸(例如甘氨酸，精氨酸，甲硫氨酸或其组合)。

[1156] 抗体分子可以通过本领域已知的多种方法施用，但是对于许多治疗用途，优选的施用途径/模式是静脉内注射或输注。例如，抗体分子可以通过静脉内输注法以超过20mg/分钟，例如，20-40mg/分钟，并且一般大于或等于40mg/分钟的速率施用，以达到约35至440mg/m^2、一般地约70至310mg/m^2和更一般地约110至130mg/m^2的剂量。在实施方案中，抗体分子可以通过静脉内输注法以小于10mg/分钟，优选地小于或等于5mg/分钟的速率施用，以达到约1至100mg/m^2，优选地约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2和更优选地约10mg/m^2的剂量。熟练技术人员将理解，施用的途径和/或模式将取决于所希望的结果而变。在某些实施方案中，活性化合物可以连同将保护蛋白质免于快速释放的载体一起制备，如控释制剂，包括植入物、经皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用生物可降解、生物相容性聚合物，如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的多种方法是专利授权的或总体上是本领域技术人员已知的。参见，例如，Sustained and Controlled

Release Drug DeliverySystems,J.R.Robinson,编著,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[1157] 在某些实施方案中,抗体分子可以口服施用,例如随惰性稀释剂或可同化的可食用载体一起经口施用。化合物(和其他成分,如果需要的话)也可以封闭在硬壳或软壳明胶胶囊中、压缩成片剂或直接掺入受试者的膳食中。对于口服治疗施用,所述化合物可以随赋形剂一起掺入并且以可摄取的片剂、颊用片剂、锭剂(troche)、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。为了通过非肠胃外施用方法施用本发明的化合物,可能需要将化合物与防止其失活的材料包衣或随这种材料共施用。还可以用本领域已知的医疗装置施用治疗组合物。

[1158] 调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用单次大丸剂(bolus),可以随时间推移施用几个分开的剂量,或可以如治疗情况的危急性所示,按比例减少或增加该剂量。特别有利的是以剂量单位形式配制肠胃外组合物以易于剂量的施用和均匀性。如本文所用的剂量单位形式指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理分立的单元;每个单元含有预定量的活性化合物,所述的预定量经计算与所要求的药用载体结合时产生所需的治疗效果。用于本发明剂量单位形式的说明书(a)由活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于此,并且(b)限制作用是复合这种活性化合物用于治疗个体中敏感性的领域内固有的。

[1159] 抗体分子治疗有效量或预防有效量的示例的非限制性范围是0.1-30mg/kg、更优选地1-25mg/kg。抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg、1至10mg/kg、5至15mg/kg、10至20mg/kg、15至25mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[1160] 作为另一个实例,治疗或预防有效量的抗体分子的非限制性范围是200-500mg,更优选300-400mg/kg。本领域技术人员可以确定抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案。在某些实施方案中,通过以约200mg至500mg,例如约250mg至450mg,约300mg至400mg,约250mg至350mg,约350mg至450mg或约300mg或约400mg的剂量(例如平台剂量)注射(例如皮下或静脉内)施用抗PD-1抗体分子。给药方案(例如平台给药方案)可以从例如每周一次到每2,3,4,5或6周一次变化。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以每三周一次或每四周一次约300mg至400mg的剂量施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以每三周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以每四周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以每三周一次约400mg的剂量施用。虽然不希望受到理论的束缚,但在一些实施方案中,平台或固定的剂量可以对患者有益,例如,以节省药物供应并减少药房错误。

[1161] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子的清除率(CL)为约6至16mL/h,例如约7至15mL/h,约8至14mL/h,约9至12mL或约10至11mL/h,例如约8.9mL/h,10.9mL/h或13.2mL/h。

[1162] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子的CL的重量指数为约0.4至0.7,约0.5至0.6或0.7或更小,例如0.6或更小,或约0.54。

[1163] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子的稳态分布体积(Vss)为约5至10V,例如约6

至9V，约7至8V或约6.5至7.5V，例如约7.2V。

[1164] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子的半衰期为约10至30天，例如约15至25天，约17至22天，约19至24天或约18至22天，例如约20天。

[1165] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子的Cmin(例如，对于80kg患者)为至少约0.4μg/mL，例如至少约3.6μg/mL，例如约20至50μg/mL，例如约22至42μg/mL，约26至47μg/mL，约22至26μg/mL，约42至47μg/mL，约25至35μg/mL，约32至38μg/μg/mL，例如约31μg/mL或约35μg/mL。在一个实施方案中，在每四周一次接受约400mg剂量的抗PD-1抗体分子的患者中测定Cmin。在另一个实施方案中，在每三周一次接受约300mg剂量的抗PD-1抗体分子的患者中测定Cmin。在某些实施方案中，Cmin比抗PD-1抗体分子的EC50高至少约50倍，例如至少约60倍，65倍，70倍，75倍，80倍，85倍，90倍，95倍或100倍，例如至少约77倍，例如，如基于SEB离体测定中的IL-2变化所确定的。在其他实施方案中，Cmin比抗PD-1抗体分子的EC90高至少约5倍，例如至少6倍，7倍，8倍，9倍或10倍，例如至少约8.6倍，例如，基于SEB离体测定中的IL-2变化确定的。

[1166] 抗体分子可以通过静脉内输注法以超过20mg/分钟，例如，20-40mg/分钟，并且一般大于或等于40mg/分钟的速率施用，以达到约35至440mg/m^2、一般地约70至310mg/m^2和更一般地约110至130mg/m^2的剂量。在实施方案中，约110至130mg/m^2的输注速率实现约3mg/kg的水平。在其他实施方案中，抗体分子可以通过静脉内输注法以小于10mg/分钟，例如，小于或等于5mg/分钟的速率施用，以达到约1至100mg/m^2，例如，约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2或约10mg/m^2的剂量。在一些实施方案中，抗体经约30分钟时间输注。应当指出，剂量值可以随待减轻的病状的类型和严重性变化。应进一步理解，对于任何特定的受试者，应当根据个体需要和施用组合物或监督其施用的人的专业判断，随时间推移调节特定剂量方案和本文中所述的剂量范围仅是示例性和不意在限制要求保护的组合物的范围或实施。

[1167] 本发明的药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明抗体或抗体部分。“治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段，有效实现所需治疗结果的量。修饰的抗体或抗体片段的治疗有效量可以根据多种因素如疾病状态、个体的年龄、性别和重量和抗体或抗体部分在个体中激发所需反应的能力而变动。治疗有效量也是这样的一个量，其中修饰的抗体或抗体片段的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的受试者，“治疗有效的剂量”优选地抑制可度量参数(例如肿瘤生长率)至少约20％、更优选地至少约40％、甚至更优选地至少约60％和仍更优选地至少约80％。可以在预示人肿瘤中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数(例如，癌症)的能力。备选地，可以通过检验化合物抑制(依据熟练技术人员已知的测定法测定的这种体外抑制作用)的能力评价组合物的这种特性。

[1168] “预防有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段，有效实现所需预防结果的量。通常，由于预防性剂量在受试者中在疾病较早阶段之前或在疾病较早阶段使用，故预防有效量将小于治疗有效量。

[1169] 也处于本发明的范围内是包含本文所述抗体分子的试剂盒。试剂盒可以包括一个或多个其他要素，包括：使用说明书；其他试剂，例如，标记物、治疗剂或用于螯合或偶联的试剂、针对标记物或治疗剂的抗体或放射防护组合物；配制抗体用于施用的装置或其他材料；可药用载体；和用于施用至受试者的装置或其他材料。

[1170] 联合疗法的用途

[1171] 组合例如本文公开的抗PD-1抗体分子具有体外和体内诊断用途以及治疗性和预防性用途。例如，可以将这些分子施用至体外或离体的培养细胞或施用至受试者，例如，人类受试者，以治疗、预防和/或诊断多种疾病如癌和传染病。

[1172] 因此，在一个方面，本发明提供一种调节受试者中免疫应答的方法，所述方法包括向受试者施用本文所述的组合，从而调节受试者中的免疫应答。在一个实施方案中，增强、刺激或上调免疫应答。

[1173] 如本文所用，术语“受试者”意在包括人和非人类动物。在一个实施方案中，受试者是人类受试者，例如，患有以PD-1功能异常为特征的疾病或病状的人类患者。术语“非人类动物”包括哺乳动物和非哺乳动物，如非人灵长类。在一个实施方案中，受试者是人。在一个实施方案中，受试者是需要增强免疫应答的人类患者。在一个实施方案中，受试者是免疫受损的，例如，受试者正在接受或已经接受过化疗或放射治疗。备选地或组合下，受试者因感染而免疫受损或面临因感染而免疫受损的风险。本文所述的方法和组合物适于治疗患有疾病的人类患者，其中可以通过增进T细胞介导的免疫应答治疗所述疾病。例如，本文所述的方法和组合物可以增强许多免疫活性。在一个实施方案中，受试者具有增加数目或活性的肿瘤浸润性T淋巴细胞(TIL)。在另一个实施方案中，受试者具有增加的干扰素-γ(IFN-γ)表达或活性。在又一个实施方案中，受试者具有减少的PD-L1表达或活性。

[1174] 治疗性用途

[1175] 阻断PD-1可以增强受试者中针对癌细胞的免疫应答。PD-1的配体PD-L1一般不在正常人细胞中表达，但是在多种人类癌中丰富(Dong等人(2002)Nat Med 8:787-9)。PD-1和PD-L1之间的相互作用可以导致肿瘤浸润型淋巴细胞减少、T细胞受体介导的增殖和癌细胞的免疫逃避减少(Dong等人(2003)J Mol Med 81:281-7;Blank等人(2005)Cancer Immunol Immunother.54:307-314);Konishi等人(2004)Clin.Cancer Res.10:5094-100)。可以通过抑制PD-1与PD-L1的局部相互作用，逆转免疫抑制作用，并且当阻断PD-1与PD-L2相互作用时，这种影响是加性的(Iwai等人(2002)PNAS 99:12293-7;Brown等人(2003)J.J.Immunol.170:1257-66)。因此，抑制PD-1可以导致增进免疫应答。

[1176] 在一个方面，本发明涉及使用抗PD-1抗体分子体内治疗受试者，从而抑制或减少癌性肿瘤的生长。可以单独使用抗PD-1抗体以抑制癌性肿瘤的生长。备选地，抗PD-1抗体可以与以下一者或多者组合施用：标准护理治疗(例如，用于癌症或感染性疾病)、另一种抗体或其抗原结合片段、免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制剂)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法，如下文描述。

[1177] 因此，在一个实施方案中，本发明提供一种抑制受试者中肿瘤细胞生长的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗PD-1抗体分子。

[1178] 在一个实施方案中，方法适于体内治疗癌症。为了实现抗原特异地增强免疫，抗PD-1抗体分子可以随目的抗原一起施用。当针对PD-1的抗体与一种或多种药物组合施用时，这种组合可以按任何顺序施用或者同时施用。

[1179] 在另一个方面，提供一种在受试者中治疗受试者(例如，减少或缓解)的过度增生性病状或疾病(例如，癌症)，例如，实体瘤、血液癌、软组织肿瘤或转移性病灶的方法。该方法包括向受试者施用一种或多种本文公开的组合。

[1180] 如本文所用，术语“癌”意在包括全部类型的癌性生长物或致瘤过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官，无论组织病理学类型或侵袭力阶段是什么。癌性疾病的例子包括但不限于实体瘤、血液学癌、软组织肿瘤和转移性病灶。实体瘤的例子包括恶性肿瘤，例如，多个器官系统的肉瘤和癌(括腺癌和鳞状细胞癌)，如侵袭肝、肺、乳腺、淋巴、胃肠道的(例如，结肠)、生殖泌尿道(例如，肾、膀胱上皮细胞)、前列腺和咽的那些癌。腺癌包括恶性肿瘤如大部分结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌中的非小细胞癌、小肠癌和食道癌。鳞状细胞癌包括恶性肿瘤，如在肺、食道、皮肤、头颈区域、口腔、肛门和子宫颈的那些癌。在一个实施方案中，癌是黑素瘤，例如，晚期黑素瘤。前述癌的转移性病灶也可以使用本发明的方法和组合物治疗或预防。

[1181] 可以使用本文公开的抗体分子抑制其生长的示例性癌包括通常响应于免疫疗法的癌。用于治疗的优选癌的非限制性例子包括黑素瘤(例如，转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如，透明细胞癌)、前列腺癌(例如，激素难治性前列腺癌)、乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如，非小细胞肺癌)。额外地，难治性或复发性恶性肿瘤可以使用本文所述的抗体分子治疗。

[1182] 可以治疗的其他癌的例子包括骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃-食管癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、梅克尔细胞癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病，包括急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、儿童实体瘤、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊枢椎肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、Kaposi肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌，包括石棉诱导的那些癌(例如，间皮瘤)和所述癌的组合。在某些实施方案中，癌是皮肤癌，例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤。在一个实施方案中，癌是梅克尔细胞癌。在其他实施方案中，癌是黑素瘤。在其他实施方案中，癌是乳腺癌例如，三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阴性乳腺癌。在其他实施方案中，癌是肾癌，例如，肾细胞癌(例如，透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或非透明细胞肾细胞癌(nccRCC))。在其他实施方案中，癌是甲状腺癌，例如，间变性甲状腺癌(ATC)。在其他实施方案中，癌是神经内分泌肿瘤(NET)，例如，非典型性肺类癌肿瘤或胰腺、胃肠(GI)道或肺中的NET。在某些实施方案中，癌是肺癌，例如，非小细胞肺癌(NSCLC)(例如，鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在某些实施方案中，癌症是白血病(例如急性髓性白血病(AML)，例如复发性或难治性AML或新生AML)。在某些实施方案中，癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)(例如高风险MDS)。

[1183] 在一些实施方案中，癌症选自肺癌，鳞状细胞肺癌，黑素瘤，肾癌，肝癌，骨髓瘤，前列腺癌，乳腺癌，ER+乳腺癌，IM-TN乳腺癌，结肠直肠癌，具有高度微卫星不稳定性的结肠直肠癌，EBV+胃癌，胰腺癌，甲状腺癌，血液癌，非霍奇金淋巴瘤，或白血病，或癌症的转移性病变。在一些实施方案中，癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)，NSCLC腺癌，NSCLC鳞状细胞癌，肝细胞癌。

[1184] 可以使用本文所述的抗体分子实现对转移性癌(例如，表达PD-L1的转移性癌(Iwai等人(2005)Int.Immunol.17:133-144))的治疗。在一个实施方案中，癌表达升高水平的PD-L1、IFNγ和/或CD8。

[1185] 尽管不希望受理论约束，在一些实施方案中，如果患者患有高度表达PD-L1的癌和/或该癌由抗肿瘤免疫细胞(例如，TIL)浸润，则该患者更可能对免疫调节剂(任选地与如本文所述的一种或多种药物组合)治疗作出反应。抗肿瘤免疫细胞可以呈CD8、PD-L1和/或IFN-γ阳性；因此CD8、PD-L1和/或IFN-γ的水平可以充当微环境中TIL水平的读出器。在某些实施方案中，癌微环境称作PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。

[1186] 因此，在某些方面，本申请提供这样的方法：确定肿瘤样品是否对PD-L1、CD8和IFN-γ中一者或多者呈阳性；并且如果肿瘤样品对一种或多种(例如，两个或全部三种)标志物呈阳性，则向该患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体分子，所述抗PD-1抗体分子任选地与一种或多种其他免疫调节剂或抗癌药组合。

[1187] 在以下适应症中，大比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性：肺癌(鳞状)；肺癌(腺癌)；头颈癌；胃癌；NSCLC；HNSCC；胃癌(例如，MSIhi和/或EBV+)；CRC(例如，MSIhi)；鼻咽癌(NPC)；宫颈癌(例如，鳞状)；甲状腺癌，例如，乳头状甲状腺，例如，间变性甲状腺癌；皮肤癌(例如，梅克尔细胞癌或黑素瘤)；乳腺癌(例如，TN乳腺癌)；和DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)。通常在乳腺癌中和通常在结肠癌中，中等比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。在以下适应症中，低比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性：ER+乳腺癌和胰腺癌。在实施例4中进一步讨论这些结果。无论大比例或小比例的患者对这些标志物为三阳性，筛选患者的这些标志物允许确定下述患者的比例，所述患者对采用PD-1抗体(例如，阻断性PD-1抗体)的治疗作出有利反应的可能性特别高，所述PD-1抗体任选地与一种或多种其他免疫调节剂(例如，抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和/或抗癌药(例如，在表7中列出和在表7中列出的出版物中公开的那些)组合。

[1188] 在一些实施方案中，癌样品划分为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。这种测量可以大体上分解成两个阈值：单个细胞是否划分为阳性以及样品作为整体是否划分为阳性。首先，可以测量单个细胞的PD-L1、CD8和/或IFN-γ的水平。在一些实施方案中，对这些标志物中一者或多者为阳性的细胞是与对照细胞或参比值相比具有更高标志物水平的细胞。例如，在一些实施方案中，给定细胞中PD-L1的高水平是比患者的相应非癌组织中PD-L1水平高的水平。作为另一个例子，在一些实施方案中，给定细胞中CD8或IFN-γ的高水平是TIL中常见的该蛋白质水平。其次，还可以测量样品中呈PD-L1、CD8和/或IFN-γ阳性的细胞的百分数。(单个细胞不必表达全部三种标志物)。在一些实施方案中，三阳性样品是具有高百分数的对这些标志物呈阳性的细胞的样品，例如，高于参比值或高于对照样品。

[1189] 在其他实施方案中，可以测量样品中PD-L1、CD8和/或IFN-γ的总体水平。在这个情况下，样品中CD8或IFN-γ的高水平是TIL浸润的肿瘤中常见的该蛋白质水平。类似地，PD-L1的高水平是肿瘤样品(例如，肿瘤微环境)中常见的该蛋白质水平。

[1190] 鉴定呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的患者亚群，如本文实施例4中所示那样，揭示了某些患者子群体可能特别地响应于PD-1抗体疗法。例如，许多IM-TN(免疫可调节的、三阴性)乳腺癌患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。IM-TN乳腺癌在例如Brian D.Lehmann等人，“Identification of human triple-negative breast cancerSubtypes and preclinical models forSelection of targeted rapies”，J Clin Invest.JuL1，2011；121(7)：2750-2767中描述。三阴性乳腺癌是不表达雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和Her2/neu的那些乳腺癌。这些癌症难以治疗因为它们一般不响应于靶向ER、PR和Her2/neu的药

物。三阴性乳腺癌可以进一步再划分成不同类别，其中之一是免疫可调节的。如Lehmann等人中所述、IM-TN乳腺癌富含涉及多种免疫细胞过程的因子，例如，以下一者或多者：免疫细胞信号传导(例如，TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如，细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号传导途径的信号传导(例如，NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。因此，在一些实施方案中，治疗的癌是对IM-TN乳腺癌的一个或多个标志物呈阳性或确定对其呈阳性的癌，所述标志物例如是促进以下一者或多者的因子：免疫细胞信号传导(例如，TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如，细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号传导途径的信号传导(例如，NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。

[1191] 作为另一个例子，本文中显示具有高MSI(微卫星不稳定)的结肠癌患者亚群也呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-1抗体(例如，如本文所述的PD-1抗体)(任选地与一种或多种免疫调节剂(如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-L1抗体)和一种或多种抗癌药(例如，在表7中或在表7的出版物中描述的抗癌药)组合)施用至患有或经鉴定患有MSI高的结肠癌的患者，因而治疗该癌。在一些实施方案中，MSI高的细胞是以高于参比值或对照细胞(例如，组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平具有MSI的细胞。

[1192] 作为另一个例子，本文中显示具有高MSI和/或呈EBV+的胃癌患者亚群也呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-1抗体(例如，如本文所述的PD-1抗体)(任选地与一种或多种免疫调节剂(如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-L1抗体)和一种或多种抗癌药(例如，在表7中或在表7的出版物中描述的抗癌药)组合)施用至患有或经鉴定患有MSI高和/或EBV+的胃癌的患者，因而治疗该癌。在一些实施方案中，MSI高的细胞是以高于参比值或对照细胞(例如，组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平具有MSI的细胞。

[1193] 另外，本文公开了分析癌的PD-L1并且随后用PD-1抗体治疗癌的方法。如本文实施例5中所述，可以测定癌样品的PD-L1蛋白质水平或mRNA水平。具有高于参比值或对照细胞(例如，非癌细胞)的PD-L1(蛋白质或mRNA)水平的样品可以划归为PD-L1阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-1抗体(例如，如本文所述的PD-1抗体)(任选地与一种或多种抗癌药组合)施用至患有或经鉴定患有呈PD-L1阳性的癌症的患者。癌症可以例如是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[1194] 在一些实施方案中，本文的方法涉及使用抗PD-1抗体(例如，如本文所述的PD-1抗体)(例如，作为单药疗法)治疗呈(或经鉴定呈)PD-L1阳性的癌。在一些实施方案中，癌是结肠直肠癌(例如，高MSI)、胃癌(例如，高MSI和/或EBV+)、NPC、宫颈癌、乳腺癌(例如，TN乳腺癌)和卵巢癌。在一些实施方案中，癌是NSCLC、黑素瘤或HNSCC。在一些实施方案中，PD-1抗体以例如1、3、10或20mg/kg的剂量施用。在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子以例如200，250，300，350，400，450或500mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以250mg至450mg，例如250mg，300mg，350mg，400mg或450mg的剂量施用。

[1195] 基于例如本文的实施例4，发现呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的某些胃癌还为PIK3CA阳性。因此，在一些实施方案中，可以用抗PD-1抗体分子(任选地与一种或多种免疫

调节剂，例如，抗LAG-3抗体分子、抗TIM-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和抑制PIK3CA的药物治疗癌。这个类别中的示例性药物在Stein RC(2001年9月)中描述。"Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment".Endocrine-related Cancer 8(3):237-48和Marone R,Cmiljanovic V,Giese B,Wymann MP(2008年1月)。"Targeting phosphoinositide 3-kinase:moving towards therapy".Biochimica et Biophysica Acta 1784(1):159-85。

[1196] 基于例如本文的实施例4，可以用PD-1抗体(任选地与靶向LAG-3、RNF43和BRAF中一者或多者的治疗剂组合)治疗患有(或经鉴定为患有)CRC，例如，高MSI的CRC的患者。例如，这些癌可以用PD-1抗体治疗，所述PD-1抗体任选地与靶向LAG-3、PD-1、RNF43和BRAF中一者或两者的一种或多种治疗药组合。在实施方案中，一种或多种治疗剂包括免疫调节剂如抗LAG-3抗体分子和在表7或表7列出的出版物中描述的抗癌药。本文中描述了LAG-3抑制剂，例如，抗体。RNF43可以例如用抗体、小分子(例如，2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28))、siRNA或Rspo配体或其衍生物抑制。本文中描述了BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)。

[1197] 基于例如本文的实施例4，患有(或经鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用与靶向LAG-3的治疗剂(例如，抗LAG-3抗体分子)和任选地与一种或多种抗癌药(例如，表7中或表7的出版物中描述的抗癌药)组合的PD-1抗体分子治疗。

[1198] 在一些实施方案中，患有(或经鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用PD-1抗体(任选地与靶向TIM-3的治疗剂(例如，TIM-3抗体)组合)治疗。本文中描述了TIM-3抑制剂，例如，抗体。

[1199] 基于例如本文的实施例4，例如，患有(或经鉴定为患有)甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)的患者可以用PD-1抗体分子治疗，所述PD-1抗体分子任选地与靶向BRAF的治疗剂组合并且任选地与一种或多种免疫调节剂(例如，抗LAG-3抗体分子、抗TIM-3抗体分子和抗PD-L1抗体分子)组合。本文中(例如，表7中和表7列出的出版物中)描述了BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)。

[1200] 在一些实施方案中，本文的治疗剂可以用来治疗患有(或经鉴定为患有)与感染(例如，病毒感染或细菌感染)相关的癌症的患者。示例性癌包括宫颈癌、肛门癌、HPV相关的头颈鳞状细胞癌、HPV相关的食管乳头状瘤、HHV6相关的淋巴瘤、EBV相关的淋巴瘤(包括Burkitt淋巴瘤)、胃MALT淋巴瘤、其他感染相关的MALT淋巴瘤、HCC、卡波西肉瘤。

[1201] 在其他实施方案中，癌是血液恶性肿瘤或癌症，包含但不限于白血病或淋巴瘤。例如，抗PD-1抗体分子可以用来治疗包括但不限于以下的癌和恶性肿瘤：例如，急性白血病，包括但不限于例如B细胞急性淋巴样白血病(“BALL”)、T细胞急性淋巴样白血病(“TALL”)、急性淋巴样白血病(ALL)；一种或多种慢性白血病，包括但不限于例如，慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)；额外的血液学癌或血液学疾病，包括但不限于例如，B细胞幼淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树状细胞肿瘤、Burkitt淋巴瘤、弥散性大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、多毛细胞白血病、小细胞或大细胞滤泡淋巴瘤、恶性淋巴细胞增生性疾病、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良和脊髓发育不良综合征、非霍奇金淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、浆细胞样树状细胞肿瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症和作为依据髓样血细胞无效产生(或异型增生)联合的多样性血液学疾病集合的“白

血病前期”等。

[1202] 在一个实施方案中，癌选自肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)(例如，伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC)或NSCLC腺癌))、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤)、肾癌(例如，肾细胞癌，例如，透明细胞肾细胞癌)、肝癌、骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤)、前列腺癌、乳腺癌(例如，不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中一者、两者或全部的乳腺癌，例如，三阴性乳腺癌)、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如，头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肛门癌、胃-食管癌、甲状腺癌(例如，间变性甲状腺癌)、宫颈癌、淋巴细胞增生病(例如，移植后淋巴细胞增生病)或血液学癌、T细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或白血病(例如，髓样白血病)。

[1203] 在另一个实施方案中，癌选自癌(例如，晚期或转移性癌)、黑素瘤或肺癌，例如，非小细胞肺癌。

[1204] 在一个实施方案中，癌是肺癌，例如，非小细胞肺癌。

[1205] 在另一个实施方案中，癌是肝癌，例如，晚期肝癌，伴以或不伴以病毒性感染，例如，慢性病毒性肝炎。

[1206] 在另一个实施方案中，癌是前列腺癌，例如，晚期前列腺癌。

[1207] 在又一个实施方案中，癌是骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤。

[1208] 在又一个实施方案中，癌是肾癌，例如，肾细胞癌(RCC)(例如，转移性RCC、非透明细胞肾细胞癌(nccRCC)，或透明细胞肾细胞癌)。

[1209] 在一个实施方案中，癌是黑素瘤，例如，晚期黑素瘤。在一个实施方案中，癌是对其他治疗无反应的晚期或不可切除性黑素瘤。在其他实施方案中，癌症具有BRAF突变(例如，BRAF V600突变)的黑素瘤。在一些实施方案中，与参考血清LDH水平相比，癌症(例如黑素瘤)存在于血清中具有升高的LDH水平的受试者中。在另外的其他实施方案中，在联用或不联用BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下，将抗PD-1抗体分子在抗CTLA4抗体(例如，伊匹木单抗)治疗后施用。在一个实施方案中，抗-PD-1抗体分子与BRAF抑制剂一起施用。例如，抗PD-1抗体分子可以以200mg至600mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如每4周一次或每8周一次，例如静脉内施用，并且BRAF抑制剂或达拉菲尼可以以50mg至250mg的剂量(例如，以150mg的剂量)一天两次(例如口服)施用。在一个实施方案中，所述组合还包括MEK抑制剂或曲美替尼。

[1210] 在一个实施方案中，癌症是结肠直肠癌(CRC)。结肠直肠癌是世界上第三大常见癌症，2012年约有140万人被诊断出结肠直肠癌，并且是导致癌症死亡的第四大常见原因，有694,000人死亡(World Cancer Report 2014)。结肠直肠癌患者的结局与肿瘤中的免疫浸润有关，提示CRC可以受益于刺激免疫应答的疗法(Fridman et al.2011Cancer Res.p.5601-5)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，当单一疗法效果较差时，联合疗法可以更有效地治疗结肠直肠癌，例如在错配修复缺陷亚群之外的结肠直肠癌(Kroemer et al.(2015)OncoImmunology 4:7,e1058597-1-3)。例如，与单一疗法(例如单独的PD-1抑制剂或单独的第二种治疗剂)相比，PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)和本文所述的第二种治疗剂的组合可以增加应答速率和/或应答的持久性。

[1211] 在另一个实施方案中，癌症是肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)。肺癌是世界上最常见的癌症，2012年约有180万新病例，是导致癌症死亡的最常见原因，有160万人死亡(World Cancer Report 2014)。在这些病例中，约85％是非小细胞肺癌(NSCLC)。PD-1/PD-

L1相互作用的抑制剂用于治疗NSCLC。在一线疗法失败后，未经选择的患者群体中对这些药物的应答率约为20％(Gettinger and Herbst(2014)Cancer J.p.281-9;Brahmer et al.(2012)N.Engl.J.Med.p.123-35;Topalian et al.(2012)N.Engl.J.Med.p.2443-54;Herbst et al.(2014)Nature p.563-7;Borghaei et al.(2015)N.Engl.J.Med.p.1627-39)。在一些实施方案中，选择肿瘤中PD-L1的表达可以富集对PD-1/PD-L1抑制剂的应答。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，与单一疗法相比，联合疗法在治疗肺癌(例如，NSCLC)方面可能更有效。例如，与单一疗法(例如单独的PD-1抑制剂或单独的第二种治疗剂)相比，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和本文所述的第二种治疗剂的组合可以提高应答速率和/或应答的持久性(例如，扩大活性，加深应答，和/或导致更持久的应答)。

[1212] 乳腺癌是世界上第二大常见癌症，2012年约有170万新病例，是导致癌症死亡的第五大死因，约有521,000人死亡(世界癌症报告)。在这些病例中，约15％为三阴性的，其不表达雌激素受体(ER)，孕激素受体(PR)或HER2。因此，这些患者通常不会受益于其他乳腺癌亚型患者可用的靶向疗法。三阴性乳腺癌(TNBC)是一种侵袭性疾病，治疗后的结果很差(Foulkes et al.(2010)N.Engl.J.Med.p.1938-48)。最近的数据表明PD-1抑制剂在一些患者中具有活性，在Keynote-012研究中报道了在用pembrolizumab治疗的27位患有转移性TNBC的患者中5位患者应答(Buisseret et al.(2015)Annals of Oncology 26(suppl_3):p.6-9)。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，与单一疗法相比，联合疗法在治疗乳腺癌(例如TNBC)中可能更有效。例如，与单一疗法(例如单独的PD-1抑制剂或单独的第二种治疗剂)相比较，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)和本文所述的第二种治疗剂的组合可以增加应答速率和/或应答的持久性(例如，增加对治疗作出应答的患者的比例)。

[1213] 本文公开的方法和组合物可用于治疗与前述癌症相关的转移性病灶。

[1214] 联合疗法

[1215] 抗PD-1抗体分子的示例性非限制性组合和用途在题目为“抗PD-1抗体分子和其用途”的美国专利申请公开号2015/0210769(USSN 14/604,415)中公开，在此全文引用作为参考。

[1216] 在某些实施方案中，所述联合包含抗PD-1抗体分子与共刺激分子或抑制性分子(例如，共抑制性配体或受体)的调节物组合。

[1217] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与调节物(例如，共刺激分子的激动剂)组合施用。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)：OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[1218] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与包含CD28、CD27、ICOS和GITR的共刺激结构域的共刺激分子(例如，与正向信号相关的激动剂)组合使用。

[1219] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与免疫检查点分子中的抑制性分子的抑制剂组合施用。本领域普通技术人员将理解，术语“免疫检查点”意指在CD4T细胞和CD8T细胞的细胞表面上的一组分子。这些分子可以有效地充当下调或抑制抗肿瘤免疫应答的“刹车”。免疫检查点分子包括但不限于程序性死亡1(PD-1)、细胞毒T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40和LAG-3，它们直接抑制免疫细胞。可以作为可用于本发明方

法中的免疫检查点抑制剂的免疫治疗剂包括但不限于PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)和/或TGFβ的抑制剂。

[1220] 在一个实施方案中,抑制剂是与PD-L1、PD-L2或CTLA-4结合的可溶性配体(例如,CTLA-4-Ig或TIM-3-Ig)或者抗体或抗体片段。例如,抗PD-1抗体分子可以与抗CTLA-4抗体(例如,伊匹木单抗)组合施用,例如,以治疗癌症(例如,选自:黑素瘤,例如,转移性黑素瘤;肺癌,例如,非小细胞肺癌;或前列腺癌的癌症)。示例性抗CTLA-4抗体包括曲美木单抗(tremelimumab)(从Pfizer可获得的IgG2单克隆抗体,以前称作ticilimumab、CP-675,206);和伊匹木单抗(CTLA-4抗体,也称作MDX-010、CAS No.477202-00-9)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子在联用或不联用BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下用抗CTLA-4(例如,伊匹木单抗)治疗后(例如,治疗黑素瘤后)施用。可以使用的示例性剂量包括约1至10mg/kg(例如,3mg/kg或200-500mg,例如300mg或400mg)的抗PD-1抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如,伊匹木单抗)的剂量。

[1221] 免疫抑制性分子,例如,PD-1和LAG-3,可以调节(例如,协同地调节)T细胞功能以促进肿瘤免疫逃避。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与抗LAG-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另外的其他实施方案中,抗PD-1抗体分子与抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体或者其抗原结合片段组合施用。本文所述的抗体组合可以分别施用,例如,作为分立的抗体分别施用,或连接时(例如作为双特异性或三特异性抗体分子)施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与CEACAM抑制剂(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂)例如抗CEACAM抗体分子组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与CEACAM-1抑制剂(例如,抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与CEACAM-5抑制剂(例如,抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。在一个实施方案中,施用双特异性抗体,所述双特异性抗体包含抗PD-1抗体分子和抗TIM-3或抗LAG-3抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,本文所述的抗体组合用来治疗癌,例如,如本文所述的癌(例如,实体瘤)。可以在本领域已知的动物模型中检测前述组合的有效性。例如,描述了测试抗PD-1和抗LAG-3的协同效应的动物模型,例如在Woo等人(2012)Cancer Res.72(4):917-27)的文献中。

[1222] 在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)的抑制剂是抗CEACAM抗体分子。不希望受理论约束,已经将CEACAM-1描述为TIM-3的配体和配偶体(参见,例如,WO 2014/022332)。抗TIM-3抗体和抗CEACAM-1抗体组合的体内协同效应已经在异种移植物癌模型中检测到(参见,例如,WO 2014/022332)。认为肿瘤使用CEACAM-1或CEACAM-5抑制免疫系统,例如,如以下文献中所述:Markel等人,J Immunol.2002Mar 15;168(6):2803-10;Markel等人,J Immunol.2006Nov 1;177(9):6062-71;Markel等人,Immunology.2009Feb;126(2):186-200;Markel等人,Cancer Immunol Immunother.2010Feb;59(2):215-30;Ortenberg等人,Mol Cancer Ther.2012Jun;11(6):1300-10;Stern等人,J Immunol.2005Jun 1;174(11):6692-701;Zheng等人,PLoS One.2010Sep 2;5(9)。pii:e12529。因此,CEACAM抑制剂可以与本文所述的其他免疫调节剂(例如,抗PD-1或抗TIM-3抑制剂)一起使用,以增强针对癌(例如,黑素瘤、肺癌(例如,NSCLC)、膀胱癌、结肠癌或卵巢癌或如本文所述的其他癌)的免疫应答。在一个实施方案中,CEACAM的抑制剂是如WO 2010/

125571、WO 2013/82366和WO 2014/022332中所述的抗CEACAM-1抗体，例如，单克隆抗体34B1、26H7和5F4或其重组形式，例如，如US 2004/0047858、US 7,132,255和WO 99/52552中所述。在其他实施方案中，抗CEACAM抗体是抗CEACAM-1和/或抗CEACAM-5抗体分子，例如，如WO 2010/125571、WO 2013/054331和US 2014/0271618中所述。

[1223] 在一些实施方案中，PD-1免疫抑制性分子和LAG-3免疫抑制性分子(例如，抗体分子)彼此组合施用，例如，以治疗癌症。在一些实施方案中，该患者是在采用PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如，抗体分子)治疗期间进展(例如，经历肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中，采用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续并且添加LAG-3免疫抑制性分子(例如，抗体)至这种疗法。

[1224] 在一些实施方案中，PD-1免疫抑制性分子和TIM-3免疫抑制性分子(例如，抗体分子)彼此组合施用，例如，以治疗癌症。在一些实施方案中，该患者是在采用PD-1抑制剂(例如，如本文所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如，抗体分子)治疗期间进展(例如，经历肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中，采用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续并且添加TIM-3免疫抑制性分子(例如，抗体)至这种疗法。

[1225] 在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子与细胞因子例如白介素-21、白介素-2、白介素-12或白介素-15组合施用。在某些实施方案中，本文所述的抗PD-1抗体分子和细胞因子的组合用来治疗癌症，例如，如本文所述的癌症(例如，实体瘤或黑素瘤)。

[1226] 可以与抗PD-1抗体分子组合使用的示例性免疫调节剂例如包括但不限于阿夫土珠单抗(afutuzumab)(从**Roche®**可获得))；PEG化非格司亭**(Neulasta®)**；来那度胺(CC-5013、雷利米得**(Revlimid)®**)；沙立度胺**(Thalomid®)**、actimid(CC4047)；和细胞因子(例如，从IRX Therapeutics可获得的IL-21或IRX-2(人细胞因子的混合物，包含白介素1、白介素2和干扰素γ、CAS 951209-71-5)。

[1227] 在另外的其他实施方案中，抗PD-1抗体分子与吲哚胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂(例如，INCB24360)组合用于晚期或转移性癌症受试者(例如，转移性和复发性NSCL癌症患者)中。

[1228] 在其他实施方案中，将本文公开的组合，例如，包含抗PD-1抗体分子的组合连同以下一者或多者一起(例如，在其之前、同时或在其后)施用至受试者：骨髓移植、使用化疗药如氟达拉滨的T细胞消融疗法、外照射放射疗法(XRT)、环磷酰胺和/或抗体如OKT3或CAMPATH。在一个实施方案中，所述组合，例如，包含抗PD-1抗体分子的组合在B细胞消融疗法如与CD20反应的药物(例如，Rituxan)后施用。例如，在一个实施方案中，受试者可以接受高剂量化疗标准治疗，随后进行外周血干细胞移植。在某些实施方案中，在移植后，受试者接受所述组合。在一个额外的实施方案中，在手术前或在手术之后施用所述组合。

[1229] 组合的另一个例子是抗PD-1抗体与达卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。不受理论约束，PD-1阻断作用和化疗的联合使用相信受细胞死亡促进，其中细胞死亡是大部分化疗化合物的细胞毒作用的结果，这可以导致抗原呈递途径中肿瘤抗原的水平增加。可以通过细胞死亡产生与PD-1阻断作用协同的其他联合疗法是照射、手术和激素剥夺。这些方案各自在宿主中产生肿瘤抗原源。血管生成抑制剂也可以与PD-1阻断作用组合。抑制血管生成导致肿瘤细胞死亡，这可以将肿瘤抗原输入宿主抗原呈递途径。

[1230] 包括PD-1阻断性抗体的组合也可以与双特异性抗体组合使用。双特异性抗体可以用来靶向两种独立的抗原。例如，抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如，Her-2/neu)双特异性抗体已经用来导引巨噬细胞至肿瘤部位。这种导引作用可以更有效地激活肿瘤特异性反应。通过利用PD-1阻断作用增加具有这些反应的T细胞群体。备选地，抗原可以通过使用与肿瘤抗原和树状细胞特异性细胞表面标记物结合的双特异性抗体直接递送至DC。

[1231] 肿瘤通过种类繁多的机制逃避宿主免疫监视。可以通过失活肿瘤表达且具有免疫抑制性的蛋白质，克服这些机制中的多个机制。这些蛋白质尤其包括TGF-β(Kehrl，J.等人，(1986)J.Exp.Med.163:1037-1050)、IL-10(Howard，M.和O'Garra，A.(1992)Immunology Today 13:198-200)和Fas配体(Hahne，M.等人，(1996)Science 274:1363-1365)。本文公开的包括抗PD-1抗体的组合可以对抗免疫抑制剂的作用并且有利于宿主的肿瘤免疫应答。

[1232] 可以用来激活宿主免疫反应性的其他抗体可以用在本文的组合中，其进一步与抗PD-1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-1抗体分子)组合。这些包括在树状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge，J.等人，(1998)Nature 393:474-478)并且可以与PD-1抗体(Ito，N.等人，(2000)Immunobiology 201(5)527-40)联合使用。针对T细胞共刺激分子如CTLA-4(例如，美国专利号5,811,097)、OX-40(Weinberg，A.等人，(2000)ImmunoL164:2160-2169)、4-1BB(Melero，I.等人，(1997)Nature Medicine 3:682-685(1997)和ICOS(Hutloff，A.等人，(1999)Nature 397:262-266)的抗体还可以提供增加的T细胞活化水平。

[1233] 在题目为"抗PD-1抗体分子和其用途"的美国专利申请公开号2015/0210769(USSN 14/604,415)中和下文名为"联合疗法"的章节中描述了额外的示例性医护标准治疗。

[1234] 在本文所述的全部方法中，PD-1阻断作用可以与其他形式的免疫疗法如细胞因子治疗(例如，干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)或提供增强的肿瘤抗原呈递的双特异性抗体疗法组合(参见，例如，Holliger(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak(1994)Structure 2:1121-1123)。

[1235] 本领域已知并且下文描述了施用这些抗体分子的方法。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和重量以及所用的具体药物。抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子通过注射(例如，皮下或静脉内)以约1至30mg/kg，例如，约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约1mg/kg、约3mg/kg、或10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg或约40mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约1-3mg/kg或约3-10mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约0.5-2、2-4、2-5、5-15或5-20mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。在另一实施方案中，抗PD-1抗体分子以每两周一次约1mg/kg、每两周一次约3mg/kg、每两周一次10mg/kg、每四周一次3mg/kg、或每四周一次5mg/kg的剂量施用。

[1236] 在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子通过注射(例如，皮下或静脉内)以约200mg至500mg，例如约250mg至450mg，约300mg至400mg，约250mg至350mg，约350mg至450mg或约300mg或约400mg的剂量(例如平台剂量)施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约200mg，250mg，300mg，350mg，400mg，450mg或500mg的剂量施用。在一些实施方案中，抗PD-1

抗体分子以约250-450mg或约300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子以约200-300mg，250-350mg，300-400mg，350-450mg或400-500mg的剂量施用。给药时间表可以从例如每周一次到每2,3,4,5或6周一次而变化。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次或每四周一次约300mg至400mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次约400mg的剂量施用。

[1237] 抗体分子可以未缀合的形式至或缀合至第二药物(例如，细胞毒药物、放射性同位素或蛋白质(例如，蛋白质毒素或病毒蛋白))使用。这种方法包括：施用单独或与细胞毒药物缀合的抗体分子至需要这种治疗的受试者。抗体分子可以用来递送多种治疗药，例如，细胞毒部分，例如，治疗药物、放射性同位素、植物源、真菌源或细菌源分子或生物蛋白质(例如，蛋白质毒素)或粒子(例如，重组病毒粒子，例如借助病毒衣壳蛋白)或其混合物。

[1238] 额外的联合疗法

[1239] 本文公开的组合，例如，包含PD-1阻断剂的组合也可以与标准癌症治疗组合，例如，与化疗方案组合。在这些情况下，可以减少施用的化疗药物的剂量(Mokyr,M.等人，(1998)Cancer Research 58:5301-5304)。在某些实施方案中，本文所述的方法和组合物与以下一者或多者组合施用：其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如，靶向抗癌疗法或溶瘤药物)、细胞毒性剂、基于免疫的疗法(例如，细胞因子)、外科手术和/或照射术。可以组合施用的示例性细胞毒性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的药物、促凋亡药物、蛋白酶体抑制剂和照射(例如，局部或全身照射)。

[1240] 备选地或与前述组合联合，本文所述的方法和组合物可以与一者或多者组合施用：免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制物)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法。

[1241] 示例性组合(例如包含抗PD-1抗体分子和标准癌症护理的组合)在题目为“抗PD-1抗体分子和其用途”的美国专利申请公开号2015/0210769(USSN 14/604,415)中公开，在此全文引用作为参考，所述组合包括但不限于烷化剂、蒽环类(anthracyclines)、长春碱类生物碱(vinca alkaloids)、蛋白体抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂(例如，受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂)。

[1242] 示例性酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于表皮生长因子(EGF)途径抑制剂(例如，表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂)、血管内皮生长因子(VEGF)途径抑制剂(例如，血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂(例如，VEGFR-1抑制剂、VEGFR-2抑制剂、VEGFR-3抑制剂))、血小板衍生生长因子(PDGF)途径抑制剂(例如，血小板衍生生长因子受体(PDGFR)抑制剂(例如，PDGFR-β抑制剂))、RAF-1抑制剂、KIT抑制剂和RET抑制剂。选定的酪氨酸激酶抑制剂选自舒尼替尼、厄洛替尼、吉非替尼或索拉非尼。索拉非尼也称为4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺。在某些实施方案中，所述组合包括索拉非尼，例如用于治疗本文所述的癌症，例如肝癌(例如肝细胞癌)。

[1243] 在某些实施方案中，组合包含血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂，例如，本文所述的VEGFR抑制剂。

[1244] 在一些实施方案中，组合包含PI3K抑制剂，例如，本文所述的PI3K抑制剂。

[1245] 在一些实施方案中，组合包含mTOR抑制剂，例如，本文所述的mTOR抑制剂。

[1246] 在一些实施方案中，组合包含BRAF抑制剂，例如，GSK2118436、RG7204、PLX4032、GDC-0879、PLX4720和索拉非尼甲苯磺酸酯(Bay43-9006))。在一些实施方案中，该组合包含RAF抑制剂，例如，debrafinib或N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺。

[1247] 在一些实施方案中，组合包含MEK抑制剂。在一些实施方案中，该组合治疗的癌选自黑素瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌(例如，三阴性乳腺癌(TNBC)、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。在某些实施方案中，癌包含BRAF突变(例如，BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性KRAS突变。癌可以处于早期、中期或晚期。在一个实施方案中，用该组合治疗的癌症是不可切除或转移的黑素瘤，例如具有BRAFV600突变。在某些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1248] 可以在组合中使用的任何MEK抑制剂包括但不限于ARRY-142886、GO2442104(也称作GSK1120212)、RDEA436、RDEA119/BAY 869766、AS703026、G00039805(也称作AZD-6244或司美替尼)、BIX 02188、BIX 02189、CI-1040(PD-184352)、PD0325901、PD98059、U0126、GDC-0973(甲酮、[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基][3-羟-3-(25)-2-哌啶基-1-吖丁啶基]-)、G-38963、G02443714(也称作AS703206)或其可药用盐或溶剂化物。MEK抑制剂的额外例子在WO 2013/019906、WO 03/077914、WO 2005/121142、WO 2007/04415、WO 2008/024725和WO 2009/085983中公开，所述专利的内容通过引用的方式并入本文。

[1249] 在一些实施方案中，MEK抑制剂是曲美替尼或N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺。

[1250] 在一些实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼是MEK1和MEK2的可逆且高度选择性变构抑制剂。MEK蛋白是MAPK途径的重要组分，其在肿瘤细胞中通常被高度活化。BRAF(RAF激酶的一员)和RAS中的致癌性突变通过MEK1或MEK2传导信号。不希望受理论束缚，认为在一些实施方案中，MEK抑制剂(例如曲美替尼)可以增加CD4+和CD8+肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和/或增加PD-1抑制剂的功效(Liu et al.(2014)Clin.Cancer Res.p.462-8)。

[1251] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括MEK抑制剂或曲美替尼，和免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)。

[1252] MAPK途径信号传导对于肿瘤生长是重要的(Downward(2003)Nat.Rev.Cancer.p.11-22)，并且曲美替尼作为单一疗法和与达拉菲尼联合用于治疗BRAFV600突变型黑素瘤是有效的。曲美替尼在2mg批准剂量口服每天一次(QD)实现暴露时在肿瘤细胞中实现MEK抑制(Infante et al.(2012)Lancet Oncol.p.773-81)。CT26小鼠同系模型中的临床前数据证明，曲美替尼和抗PD-L1抗体的组合导致TIL增加，肿瘤生长减少和存活延长(Liu et al.(2015)Clin.Cancer Res.p.1639-51)。已经在CT26小鼠同系模型体内研究了曲美替尼与检查点抑制剂抗体联合的免疫调节作用。例如，曲美替尼增加肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的数量，曲美替尼增强抗PD-1抗体，抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体治疗的抗肿瘤作用。使用该模型，用对照，曲美替尼，抗PD-1抗体或曲美替尼和抗PD-1抗体的组

合治疗小鼠七天，然后收集肿瘤。用曲美替尼或曲美替尼和抗PD-1抗体治疗七天导致肿瘤组织中CD4+T细胞的显著增加。只有用曲美替尼和抗PD-1抗体联合治疗才能使CD8+T细胞显著增加。另外，在CT26小鼠模型中，曲美替尼和抗PD-1抗体的组合在抑制肿瘤生长方面比单一药剂更有效。联合治疗也延长了生存期。药物施用的时间表可能很重要。当同时施用曲美替尼和抗PD-1抗体时，或者当联合治疗前7天首先给予曲美替尼作为单一药剂时，肿瘤生长受到抑制。当首先给予抗体，然后进行联合治疗时，肿瘤生长未受到抑制，表明药物施用的时间表可能很重要。在一些实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼增强或用于增强PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的抗肿瘤效果。

[1253] 在一些实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼和免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)各自以一定剂量和/或时间表施用，其联合实现所需的抗肿瘤活性。

[1254] 在一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以0.2mg至5mg，例如0.3mg至4mg，0.4mg至3mg，0.5mg至2mg，1mg至1.5mg，1.5mg至2mg，或者0.4mg至0.6mg的剂量，例如，在0.2mg，0.5mg，1mg，1.5mg，2mg，2.5mg，3mg，4mg，或5mg的剂量下，例如每天两次，每天一次，每两天一次，每三天一次或每周一次施用。

[1255] 在一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以0.4mg至0.6mg的剂量(例如，以0.5mg的剂量)每天一次施用。在另一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以1mg至3mg的剂量(例如，以2mg的剂量)每天一次施用。在一些实施方案中，所述MEK抑制剂或曲美替尼被口服施用。在一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以0.4mg至0.6mg的剂量(例如0.5mg剂量)施用，例如每天一次，例如口服，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，例如通过静脉内输注。在一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼以1mg至3mg的剂量(例如，2mg剂量)施用，例如每天一次，例如口服，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg的剂量(例如400mg的剂量)施用，例如每4周一次或每8周一次，例如通过静脉内输注。

[1256] 在一个实施方案中，MEK抑制剂或曲美替尼与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用以治疗黑素瘤(例如转移性或不可切除的黑素瘤)，结肠直肠癌(CRC)，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。在某些实施方案中，黑素瘤具有BRAF突变，例如BRAF V600突变。在一些实施方案中，所述组合还包括BRAF抑制剂，例如达拉菲尼。在一些实施方案中，与参考血清LDH水平相比，该组合用于治疗血清中具有升高的LDH水平的受试者。

[1257] 在一些实施方案中，组合包含JAK2抑制剂，例如，CEP-701、INCB18424、CP-690550(托法替尼)。

[1258] 在一些实施方案中，组合包含紫杉醇或紫杉醇药物，例如，TAXOL®、蛋白质结合型紫杉醇(例如，ABRAXANE®)。

[1259] 放射疗法可以通过几种方法之一或方法组合施用，所述放射疗法包括但不限于外照射疗法、内部放射疗法，植入物照射、立体定位放射手术、全身放射疗法、放疗法和永久或短暂间质近距放射疗法(brachytherapy)。

[1260] 公开的组合可以与一种或多种现有癌症治疗模式组合施用，包括但不限于：手术；放射疗法(例如，外照射疗法，它涉及其中设计照射区域的三维适形放射疗法)、局部照射

(例如,指向预选靶或器官的照射)或聚焦照射)组合施用。聚焦照射可以选自立体定位放射手术、分割立体定位放射手术和强度调节型放射疗法。聚焦照射可以具有选自粒子束(质子)、钴-60(光子)和直线加速器(X射线)的辐射源,例如,如WO 2012/177624中描述。

[1261] 在某些实施方案中,组合包含针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体的抗体(本文也称作"抗KIR抗体")、泛KIR抗体、或抗NKG2D抗体和/或抗MICA抗体组合施用。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体分子和抗KIR抗体、泛KIR抗体或抗NKG2D抗体的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤,例如,晚期实体瘤)。

[1262] 在一个实施方案中,组合包含细胞免疫疗法(例如,Provenge(例如,Sipuleucel)),并且任选地与环磷酰胺组合施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子、Provenge和/或环磷酰胺的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺癌)。

[1263] 在另一实施方案中,组合包含疫苗(例如,树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,肾癌,例如,转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[1264] 在又一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如,可以将抗PD-1抗体分子单独或与以下一者或多者组合使用以治疗骨髓瘤:化疗或其他抗癌药(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如,电融合物)、或用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与抗TIM-3抗体组合使用以治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[1265] 在一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与化疗组合使用以治疗肺癌,例如,非小细胞肺癌。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与铂剂双联疗法一起使用以治疗肺癌。

[1266] 在又一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC),非透明细胞肾细胞癌(nccRCC),或转移性RCC。抗PD-1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素-α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂,如针对VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼;RNAi抑制剂或VEGF/信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司。在某些实施方案中,所述组合包括索拉非尼,例如用于治疗本文所述的癌症,例如肝癌(例如肝细胞癌)。

[1267] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合使用以治疗胰腺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如,紫杉醇或紫杉醇药物(例如,紫杉醇制剂如TAXOL、白蛋白稳定化纳米粒子紫杉醇制剂(例如,ABRAXANE)或脂质体的紫杉醇制剂);吉西他滨(例如,单独或与AXP107-11组合的吉西他滨);其他化疗药如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、鲁比替康(rubitecan)、盐酸表柔比星、NC-6004、顺铂、多西紫杉醇(例如,TAXOTERE)、丝裂霉素C、异环磷酰胺;干扰素;酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、帕尼单抗、西妥昔单抗、尼妥珠单抗);HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗);双重激酶抑制剂(例如,博

舒替尼、塞卡替尼(saracatinib)、拉帕替尼、凡德他尼);多重激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼、XL184、帕唑帕尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、AV-951、布立尼布(brivanib));放射免疫疗法(例如,XR303);癌疫苗(例如,GVAX、存活素肽);COX-2抑制剂(例如,塞来考昔);IGF-1受体抑制剂(例如,AMG 479、MK-0646);mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司);IL-6抑制剂(例如,CNTO 328);细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,P276-00、UCN-01);改变的定向能量代谢(Altered Energy Metabolism-Directed,AEMD)化合物(例如,CPI-613);HDAC抑制剂(例如,伏立诺他(vorinostat));TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,可那木单抗(conatumumab));MEK抑制剂(例如,AS703026、司美替尼、GSK1120212);Raf/MEK双重激酶抑制剂(例如,RO5126766);Notch信号传导抑制剂(例如,MK0752);单克隆抗体-抗体融合蛋白(例如,L19IL2);姜黄素;HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);rIL-2;地尼白介素2;拓扑异构酶1抑制剂(例如,伊立替康、PEP02);他汀(例如,辛伐他汀);因子VIIa抑制剂(例如,PCI-27483);AKT抑制剂(例如,RX-0201);缺氧激活的前药(例如,TH-302);盐酸二甲双胍、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097);核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP);免疫毒素(例如,HuC242-DM4);PARP抑制剂(例如,KU-0059436、veliparib);CTLA-4抑制剂(例如,CP-675,206、伊匹木单抗);AdV-tk疗法;蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052);噻唑烷二酮(例如,吡格列酮);NPC-1C;极光激酶抑制剂(例如,R763/AS703569)、CTGF抑制剂(例如,FG-3019);siG12D LODER;和放射疗法(例如,螺旋断层放疗(tomotherapy)、立体定位照射、质子疗法)、手术及其组合。在某些实施方案中,紫杉醇或紫杉醇药物和吉西他滨的组合可以与本文所述的抗PD-1抗体分子一起使用。

[1268] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子组合使用以治疗小细胞肺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如依托泊苷、卡铂、顺铂、奥沙利铂、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、脂质体的SN-38、苯达莫司汀、替莫唑胺、贝洛替康(belotecan)、NK012、FR901228、夫拉平度(flavopiridol));酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗);多重激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、凡德他尼);癌疫苗(例如,GVAX);Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠、ABT-263);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052)、紫杉醇或紫杉醇药物;多西紫杉醇;IGF-1受体抑制剂(例如,AMG 479);HGF/SF抑制剂(例如,AMG 102、MK-0646);氯喹;极光激酶抑制剂(例如,MLN8237);放射免疫疗法(例如,TF2);HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);mTOR抑制剂(例如,依维莫司);Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110);CK-2抑制剂(例如,CX-4945);HDAC抑制剂(例如,贝利司他(belinostat));SMO拮抗物(例如,BMS 833923);肽癌疫苗和放射疗法(例如,调节强度的放射疗法(IMRT)、低分割放疗法,乏氧引导的放疗法)、手术及其组合。

[1269] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子组合用于治疗非小细胞肺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如,长春瑞滨、顺铂、多西紫杉醇、培美曲塞二钠、依托泊苷、吉西他滨、卡铂、脂质体SN-38、TLK286、替莫唑胺、拓扑替康、培美曲塞二钠、氮杂胞苷、伊立替康、替加氟-吉美嘧啶-氧嗪酸钾、sapacitabine);酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非

替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、necitumumab、PF-00299804、尼妥珠单抗、RO5083945)、MET抑制剂(例如,PF-02341066、ARQ 197)、PI3K激酶抑制剂(例如,XL147、GDC-0941)、Raf/MEK双重激酶抑制剂(例如,RO5126766)、PI3K/mTOR双重激酶抑制剂(例如,XL765)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、双重抑制剂(例如,BIBW 2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、拉帕替尼、MEHD7945A、利尼伐尼(linifanib))、多重激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、AMG 706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、VEGF抑制剂(例如,恩度(endostar)、内皮抑素、贝伐珠单抗、西地尼布(cediranib)、BIBF 1120、阿昔替尼、替沃扎尼(tivozanib)、AZD2171)、癌疫苗(例如,BLP25脂质体疫苗、GVAX、重组DNA和腺病毒表达的L523S蛋白)、Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、NPI-0052、MLN9708)、紫杉醇或紫杉醇药物、多西紫杉醇、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗(cixutumumab)、MK-0646、OSI 906、CP-751,871、BIIB022)、羟氯喹、HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司、地磷莫司)、Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110)、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、HDAC抑制剂(例如,MS 275、LBH589、vorinostat、丙戊酸、FR901228)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、类视黄醇(例如,蓓萨罗丁、维甲酸(tretinoin))、抗体-药物缀合物(例如,SGN-15)、双膦酸盐(例如,唑来膦酸)、癌疫苗(例如,belagenpumatucel-L)、低分子量肝素(LMWH)(例如,亭扎肝素、依诺肝素)、GSK1572932A、褪黑激素、talactoferrin、地美司钠(dimesna)、拓扑异构酶抑制剂(例如,氨柔比星、依托泊苷、karenitecin)、奈非那韦(nelfinavir)、西仑吉肽(cilengitide)、ErbB3抑制剂(例如,MM-121、U3-1287)、存活素抑制剂(例如,YM155、LY2181308)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、COX-2抑制剂(例如,塞来考昔)、PEG化非格司亭、Polo样激酶1抑制剂(例如,BI 6727)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、CNGRC肽(SEQ ID NO:225)-TNFα缀合物,二氯乙酸盐(DCA)、HGF抑制剂(例如,SCH 900105)、SAR240550、PPAR-γ激动剂(例如,CS-7017)、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097)、外遗传治疗药(例如,5-氮杂胞苷)、硝酸甘油、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、胆固醇-Fus1、抗微管蛋白剂(例如,E7389)、法呢基-OH-转移酶抑制剂(例如,洛那法尼(lonafarnib))、免疫毒素(例如,BB-10901、SS1(dsFv)PE38)、磺达肝癸、血管破坏剂(例如,AVE8062)、PD-L1抑制剂(例如,MDX-1105、MDX-1106)、β-葡聚糖、NGR-hTNF、EMD 521873、MEK抑制剂(例如,GSK1120212)、环氧噻唑酮(epothilone)类似物(例如,伊沙匹隆)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、端粒靶向剂(例如,KML-001)、P70途径抑制剂(例如,LY2584702)、AKT抑制剂(例如,MK-2206)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、Notch信号传导抑制剂(例如,OMP-21M18)、放射疗法、手术及其组合。

[1270] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子组合用于治疗卵巢癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,紫杉醇或紫杉醇药物;多西紫杉醇;卡铂;吉西他滨;多柔比星;拓扑替康;顺铂;伊立替康、TLK286、异环磷酰胺、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、美法仑、培美曲塞二钠、SJG-136、环磷酰胺、依托泊苷、地西他滨);葛瑞林拮抗物(例如,AEZS-130)、免疫疗法(例如,APC8024、奥戈伏单抗、OPT-821)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼)、双重抑制剂(例如,E7080)、多重激酶抑制剂(例如,AZD0530、JI-101、索拉非尼、舒尼替尼、

帕唑帕尼)、ON 01910.Na)、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、BIBF 1120、西地尼布(cediranib)、AZD2171)、PDGFR抑制剂(例如,IMC-3G3)、紫杉醇、拓扑异构酶抑制剂(例如,karenitecin、伊立替康)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸盐、vorinostat)、叶酸受体抑制剂(例如,法利珠单抗(farletuzumab))、血管生成素抑制剂(例如,AMG 386)、环氧噻唑酮类似物(例如,伊沙匹隆)、蛋白酶体抑制剂(例如,卡非佐米)、IGF-1受体抑制剂(例如,OSI 906、AMG 479)、PARP抑制剂(例如,veliparib、AG014699、iniparib、MK-4827)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237、ENMD-2076)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、放射免疫治疗剂(例如,Hu3S193)、他汀(例如,洛伐他汀)、拓扑异构酶1抑制剂(例如,NKTR-102)、癌疫苗(例如,p53合成性长肽疫苗、自体OC-DC疫苗)、mTOR抑制剂(例如,坦罗莫司、依维莫司)、BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼)、ET-A受体拮抗药(例如,ZD4054)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、HGF/SF抑制剂(例如,AMG 102)、EGEN-001、Polo样激酶1抑制剂(例如,BI 6727)、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097)、Wee-1抑制剂(例如,MK-1775)、抗微管蛋白剂(例如,长春瑞滨、E7389)、免疫毒素(例如,地尼白介素2)、SB-485232、血管破坏剂(例如,AVE8062)、整联蛋白抑制剂(例如,EMD 525797)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、雷利米得(revlimid)、HER2抑制剂(例如,MGAH22)、ErrB3抑制剂(例如,MM-121)、放射疗法;及其组合。

[1271] 在一个示例性实施方案中,单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子是用来治疗骨髓瘤,所述抗PD-1抗体分子单独或与以下一者或多者组合使用:化疗或其他抗癌药(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、HSCT(Cook、R.(2008)J Manag Care Pharm.14(7Suppl):19-25)、抗TIM-3抗体((Hallett,WHD等人,(2011)J of AmericanSociety for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如,电融合物)或采用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种(在Yi,Q.(2009)Cancer J.15(6):502-10中综述)。

[1272] 在又一个实施方案中,单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC),非透明细胞肾细胞癌,或转移性RCC。抗PD-1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素-α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体,例如,贝伐珠单抗(Rini,B.I.等人(2010)J.Clin.Oncol.28(13):2137-2143));VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼(综述参见于Pal.S.K.等人,(2014)Clin.Advances in Hematology&Oncology 12(2):90-99));RNAi抑制剂或VEGF信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司(Hudes,G.等人(2007)N.Engl.J.Med.356(22):2271-2281;Motzer,R.J.等人(2008)Lancet 372:449-456)。

[1273] 根据本发明,用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗慢性髓性白血病(AML)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,阿糖胞苷、羟基脲、氯法拉滨、美法仑、塞替派、氟达拉滨、白消安、依托泊苷、虫草素、喷司他丁、卡培他滨、氮杂胞苷、环磷酰胺、克拉立滨、拓扑替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马

替尼、尼洛替尼)，ON 01910.Na、双重抑制剂(例如，达沙替尼、博舒替尼)、多重激酶抑制剂(例如，DCC-2036、普纳替尼(ponatinib)、索拉非尼、舒尼替尼、RGB-286638))、干扰素α、类固醇、凋亡剂(例如，高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinat))、免疫疗法(例如，同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、CD52靶向剂(例如，阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如，坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如，依维莫司)、SMO拮抗物(例如，BMS 833923)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如，3-AP)、JAK-2抑制剂(例如，INCB018424)、羟氯喹、类视黄醇(例如，芬维A胺)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如，UCN-01)、HDAC抑制剂(例如，利司他、伏立诺他、JNJ-26481585)、PARP抑制剂(例如，维利帕尼(veliparib))、MDM2拮抗物(例如，RO5045337)、极光激酶B抑制剂(例如，TAK-901)、放射免疫疗法(例如，锕-225标记的抗CD33抗体HuM195)、刺猬因子抑制剂(例如，PF-04449913)、STAT3抑制剂(例如，OPB-31121)、KB004、癌疫苗(例如，AG858)、骨髓移植、干细胞移植、放射疗法及其组合。

[1274] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合使用于本文所述的组合中治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如，氟达拉滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、苯丁酸氮芥、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、白消安、吉西他滨、美法仑、喷司他丁、米托蒽醌、5-氮杂胞苷、培美曲塞二钠)、酪氨酸激酶抑制剂(例如，EGFR抑制剂(例如，厄洛替尼)、BTK抑制剂(例如，PCI-32765)、多重激酶抑制剂(例如，MGCD265、RGB-286638)、CD-20靶向剂(例如，利妥昔单抗、奥法木单抗(ofatumumab)、RO5072759、LFB-R603)、CD52靶向剂(例如，阿伦珠单抗(alemtuzumab))、泼尼松龙(prednisolone)、达贝泊汀α、来那度胺、Bcl-2抑制剂(例如，ABT-263)、免疫疗法(例如，同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、自体细胞因子引起ed杀伤细胞(CIK))、HDAC抑制剂(例如，伏立诺他、丙戊酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP抑制剂(例如，AEG35156)、CD-74靶向剂(例如，米拉珠单抗(milatuzumab))、mTOR抑制剂(例如，依维莫司)、AT-101、免疫毒素(例如，CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2))、CD37靶向剂(例如，TRU-016)、放射免疫疗法(例如，131-托西莫单抗(tositumomab))、羟氯喹、哌立福新、SRC抑制剂(例如，达沙替尼)、沙立度胺、PI3Kδ抑制剂(例如，CAL-101)、类视黄醇(例如，芬维A胺)、MDM2拮抗物(例如，RO5045337)、普乐沙福(plerixafor)、极光激酶抑制剂(例如，MLN8237、TAK-901)、蛋白酶体抑制剂(例如，硼替佐米)、CD-19靶向剂(例如，MEDI-551、MOR208)、MEK抑制剂(例如，ABT-348)、JAK-2抑制剂(例如，INCB018424)、乏氧激活的前药(例如，TH-302)、紫杉醇或紫杉醇药物、HSP90抑制剂、AKT抑制剂(例如，MK2206)、HMG-CoA抑制剂(例如，辛伐他汀)、GNKG186、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[1275] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合使用于本文所述的组合中以治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如，泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松、长春新碱、天冬酰胺酶、佐柔比星、环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷、硫鸟嘌呤、巯基嘌呤、氯法拉滨、脂质体蒽环霉素、白消安、依托泊苷、卡培他滨、地西他滨、氮杂胞苷、拓扑替康、替莫唑胺)、酪氨酸激酶抑制剂(例如，BCR/ABL抑制剂(例如，伊马替尼、尼洛替尼)，ON 01910.Na、多重激酶抑制剂(例如，索拉非尼))、CD-20靶向剂(例如，利妥昔单抗)、CD52靶向

剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、雷帕霉素)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、甲氨蝶呤、天冬酰胺酶、CD-22靶向剂(例如,依帕珠单抗、伊珠单抗(inotuzumab))、免疫疗法(例如,细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、兰妥莫单抗(blinatumomab)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、CD45靶向剂(例如,BC8)、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、免疫毒素(例如,CAT-8015、DT2219ARL)、HDAC抑制剂(例如,JNJ-26481585)、JVRS-100、紫杉醇或紫杉醇药物、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼)、EZN-2285、放射疗法、类固醇、骨髓移植、干细胞移植或其组合。

[1276] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合使用于本文所述的组合中以治疗急性髓样白血病(AML)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,阿糖胞苷、佐柔比星、伊达比星、氯法拉滨、地西他滨、vosaroxin、氮杂胞苷、氯法拉滨、利巴韦林、CPX-351、曲奥舒凡(treosulfan)、elacytarabine、氮杂胞苷)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、多重激酶抑制剂(例如,米哚妥林(midostaurin)、SU 11248、奎扎替尼(quizartinib)、索拉菲尼))、免疫毒素(例如,吉妥珠单抗奥加米星)、DT388IL3融合蛋白、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589)、普乐沙福(plerixafor)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、类视黄醇(例如,蓓萨罗丁、极光激酶抑制剂(例如,BI 811283)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、Polo样激酶抑制剂(例如,BI 6727)、cenersen、CD45靶向剂(例如,BC8)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、LY573636-钠、ZRx-101、MLN4924、来那度胺、免疫疗法(例如,AHN-12)、二盐酸组胺、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[1277] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合使用以治疗多发性骨髓瘤(MM)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,美法仑、氨磷汀、环磷酰胺、多柔比星、氯法拉滨、苯达莫司汀、氟达拉滨、阿霉素、SyB L-0501)、沙利度胺、来那度胺、地塞米松、泼尼松、泊马度胺、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、MLN9708)、癌疫苗(例如,GVAX)、CD-40靶向剂(例如,SGN-40、CHIR-12.12)、哌立福新、唑来膦酸、免疫疗法(例如,MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589、AR-42)、aplidin、细胞周期蛋白激酶抑制剂(例如,PD-0332991、dinaciclib)、三氧化二砷、CB3304、HSP90抑制剂(例如,KW-2478)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,西妥昔单抗)、多重激酶抑制剂(例如,AT9283))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、普乐沙福(plerixafor)、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、IPH2101、阿托伐他汀、免疫毒素(例如,BB-10901)、NPI-0052、放射免疫治疗药(例如,钇Y90替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan))、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、MLN4924、极光激酶抑制剂(例如,ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[1278] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗前列腺癌的合适

治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,多西紫杉醇、卡铂、氟达拉滨)、阿比特龙、激素疗法(例如,氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、环丙孕酮乙酸、酮康唑、氨鲁米特、barelix、degarelix、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林(buserelin))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,双重激酶抑制剂(例如,拉帕替尼)、多重激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、TAK-700、癌疫苗(例如,BPX-101、PEP223)、来那度胺、TOK-001、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗)、TRC105、极光激酶A抑制剂(例如,MLN8237)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、OGX-011、放射免疫疗法(例如,HuJ591-GS)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸、SB939、LBH589)、羟氯喹、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)、二吲哚甲烷、依非韦伦、OGX-427、染料木黄酮、IMC-3G3、巴非替尼(bafetinib)、CP-675,206、放射疗法、手术或其组合。

[1279] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗HNSCC的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)和西妥昔单抗(例如,Erbitux,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的PI3K或EGFR水平或活性。

[1280] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗胃癌(例如,高MSI的和/或EBV^+胃癌)的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的PI3K水平或活性。

[1281] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗胃癌(例如,高MSI的和/或RNF43失活的胃癌)的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A28(或PCT公开号WO 2010/101849中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A28或与A28相关的化合物)是Porcupine的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的Porcupine水平或活性。

[1282] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗GI间质肿瘤(GIST)的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A16(或PCT公开号WO1999/003854中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A16或与A16相关的化合物)是酪氨酸激酶的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或确定具有升高的酪氨酸激酶水平或活性。

[1283] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗NSCLC(例如,鳞状或腺癌)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A17(或美国专利号7,767,675和8,420,645中描述的化合物)和如本文所述的化合物A23(或PCT

公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A17或与A17相关的化合物)调节(例如,抑制)c-MET。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A23或与A23相关的化合物)调节(例如,抑制)Alk。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或确定具有以下一者或两者的升高水平或活性:c-MET或Alk。在一些实施方案中,癌具有或经鉴定为具有EGFR中的突变。

[1284] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A24(或美国专利号8,415,355和8,685,980中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A24或与A24相关的化合物)调节(例如,抑制)以下一者或多者:JAK和CDK4/6。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有以下一者或多者的升高水平或活性:JAK、CDK4/6和MEK。

[1285] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO2011/025927中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有以下一者或两者的升高水平或活性:BRAF和MEK。

[1286] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗鳞状NSCLC的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A5(或美国专利号8,552,002中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A5或与A5相关的化合物)调节(例如,抑制)FGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的FGFR水平或活性。

[1287] 用于本文中所述组合,例如与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子组合以治疗结肠直肠癌的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO 2011/025927的化合物)和西妥昔单抗(例如,Erbitux,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如,抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的BRAF或EGFR水平或活性。

[1288] 本公开还提供一种用化合物A8、西妥昔单抗和本文所述的组合(例如,与本文所述的PD-1抗体分子的组合(其任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合))治疗癌症的方法。在一些实施方案中,患者首先用化合物A8和西妥昔单抗治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约1、2、4、6、8、10或12个月。接着,施用PD-1抗体分子(任选地

与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)。PD-1抗体可以任选地与西妥昔单抗组合施用。

[1289] 在一些实施方案中,患者首先用化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子(其任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)的全部三者治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约6、8、10或12个月。接着,可以逐渐减少化合物A8和/或西妥昔单抗,从而维持阶段涉及用PD-1抗体分子(例如,作为单药疗法,或与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)治疗,但是不用化合物A8或西妥昔单抗治疗。

[1290] 在其他实施方案中,三种化合物(化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子,任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)在治疗开始时依次给予。例如,化合物A8和西妥昔单抗可以首先给予,如上文所述。接着,将PD-1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)添加至治疗方案。接着,化合物A8和/或西妥昔单抗可以如上文所述逐渐减少。

[1291] 三种(或更多种)药物治疗方案的示例性剂量如下。抗PD-1抗体分子可以例如以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。或者,抗PD-1抗体分子可以例如以约200至500mg,例如约300至500mg,约200至400mg,约250至350mg或约300至400mg或约300mg或约400mg的剂量施用。在一个实施方案中,PD-1抗体分子每三周一次施用,例如每三周一次以300mg的剂量施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子每四周施用一次,例如每四周一次以400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8以大约200-300、300-400或200-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,西妥昔单抗以400mg/m^2初始剂量作为120分钟静脉内输注施用,随后250mg/m^2每周一次经60分钟输注。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子中一者或多者按照比这种药物一般作为单药疗法施用时低(例如,比这种药物一般作为单药疗法施用时低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子中一者或多者按照比本段落援引的这种药物的剂量低(例如,比本段落援引的这种药物的剂量低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在某些实施方案中,当化合物A8与西妥昔单抗和PD-1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的化合物A8浓度比单独施用化合物A8时低。在某些实施方案中,当西妥昔单抗与化合物A8和PD-1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的西妥昔单抗浓度比单独施用西妥昔单抗时低。在某些实施方案中,当PD-1抗体分子与西妥昔单抗和化合物A8一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的PD-1抗体分子浓度比单独施用PD-1抗体分子时低。

[1292] 另外,本文公开了一种用单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子和靶向抗癌药(例如,靶向一种或多种蛋白质的药物)治疗癌症的方法。在一些实施方案中,首先施用抗PD-1抗体分子(和任选地其他免疫调节剂)并且接着施用靶向抗癌药。施用PD-1抗体分子和靶向抗癌药之间的时间长度可以例如是10、20或30分钟、1、2、4、6或12小时或1、2、3、4、5、6或7天或这个范围内部的任何时间跨度。在某些实施方案中,在施用靶向抗癌药前,将抗PD-1抗体分子经一段时间(例如,1、2、3、4、5或6天或1、2、4、8、12、16或20周或这个范围内部的任何时间跨度)反复施用。在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子和靶向抗癌药按基本上相同的时间施用。

[1293] 感染性疾病

[1294] 本发明的其他方法用来治疗已经暴露于特定毒素或病原体的患者。因此，本发明的另一个方面提供一种治疗受试者中感染性疾病的方法，所述方法包括向受试者施用本文公开的组合，例如包含抗PD-1抗体分子的组合，从而针对感染性疾病治疗受试者。

[1295] 在治疗(例如，急性和/或慢性)感染中，除刺激宿主天然的抗感染免疫防御之外或替代刺激宿主天然的抗感染免疫防御，抗PD-1抗体分子的施用还可以与常规治疗组合。宿主天然的抗感染免疫防御包括但不限于炎症、发热、抗体介导的宿主防御、T淋巴细胞介导的宿主防御，包括淋巴因子分泌和细胞毒T细胞(特别地在病毒性感染期间)、补体介导的溶解和调理作用(协助吞噬)和吞噬。抗PD-1抗体分子再活化机能不良性T细胞的能力将可用于治疗慢性感染、尤其其中细胞介导的免疫对完全康复重要的那些感染。

[1296] 类似于其应用于如上文讨论的肿瘤，抗体介导的PD-1阻断作用可以单独或作为佐剂与疫苗组合用来刺激针对病原体、毒素和自身抗原的免疫应答。可能对这种治疗方案特别有用的病原体的例子包括目前不存在有效疫苗的病原体或常规疫苗对其未及完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、(甲型、乙型和丙型)肝炎、流感、疱疹、贾弟鞭毛虫(Giardia)、疟疾、利什曼原虫(Leishmania)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)。PD-1阻断作用特别可用来对抗随感染过程推移出现变异抗原的病原体(如HIV)所建立的感染。这些新表位在施用抗人PD-1时视为外来，因此通过PD-1激发不受负向信号抑制的强烈T细胞反应。

[1297] 额外的和进一步的联合疗法

[1298] 抗PD-1抗体分子可用于本文公开的任何组合中。在一些实施方案中，本文提供了与一种或多种另外的治疗剂的组合。本部分中的许多组合对治疗癌症都有用，但其他适应症也有描述。在一些实施方案中，通过注射(例如皮下或静脉内)以约200mg至500mg，例如约300mg至400mg，或约300mg或约400mg的剂量(例如平台剂量)施用抗PD-1抗体分子。给药方案(例如平台给药方案)可以从例如每周一次到每2,3,4,5或6周一次变化。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每三周一次约300mg的剂量施用。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子以每四周一次约400mg的剂量施用。本节着重于抗PD-1抗体分子与表7中所述一种或多种药物的组合，所述抗PD-1抗体分子任选地与一种或多种免疫调节剂(例如，抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)组合。在下文的组合中，在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：

[1299] (a)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；

[1300] (b)VH，其包含选自SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列；

[1301] (c)VH，其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和VL，其包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列；或

[1302] (d)VH,其包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列、和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列。

[1303] 在下文的组合中,在另一实施方案中,抗PD-1抗体分子包含(i)重链可变区(VH),其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;以及(ii)轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32或SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[1304] 在一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括PKC抑制剂Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物或用于与PKC抑制剂Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PKC抑制剂是Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与Sotrastaurin(化合物A1)或如PCT公开号WO 2005/039549中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、黑素瘤、非霍奇金淋巴瘤、炎性肠病、移植排斥、眼科疾病或银屑病。

[1305] 在某些实施方案中,Sotrastaurin(化合物A1)以约20至600mg,例如,约200至约600mg、约50mg至约450mg、约100mg至400mg、约150mg至350mg或约200mg至300mg,例如,约50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、一日2次或3次。

[1306] 在一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括BCR-ABL抑制剂TASIGNA(化合物A2)或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物或用于与BCR-ABL抑制剂TASIGNA(化合物A2)或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂是TASIGNA或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与TASIGNA(化合物A2)或如PCT公开号WO 2004/005281中所述的化合物)组合使用,以治疗疾病如淋巴细胞白血病、帕金森病、神经系统癌症、黑素瘤、消化道/胃肠道癌、结肠直肠癌、髓样白血病、慢性髓性白血病(CML)、头颈癌或肺动脉高压。

[1307] 在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂或TASIGNA以约300mg(例如,每日二次,例如,用于新诊断的Ph+CML-CP)或约400mg,例如,每日二次,例如,用于耐药性或非耐受性Ph^+ CML-CP和CML-AP)的剂量施用。BCR-ABL抑制剂或化合物A2以约300-400mg的剂量施用。

[1308] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括与HSP90抑制剂如5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中公开的化合物或用于与HSP90抑制剂如5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HSP90抑制剂是5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1

抗体分子与5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或如PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、乳腺癌、消化道/胃肠道癌、胰腺癌、结肠直肠癌、实体瘤或造血障碍。

[1309] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)用于与PI3K和/或mTOR的抑制剂、Dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K和/或mTOR抑制剂是Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中描述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、前列腺癌、白血病(例如,淋巴细胞白血病)、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、实体瘤。

[1310] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括FGFR抑制剂3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物或用于与FGFR抑制剂3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利号8,552,002中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与化合物A5或如US 8,552,002中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如消化道/胃肠道癌、血液学癌或实体瘤。

[1311] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)以约100-125mg(例如,每日),例如,约100mg或约125mg的剂量施用。

[1312] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括PI3K抑制剂Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物用于与PI3K抑制剂Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,如前列腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、内分泌癌、白血病、卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、乳腺癌、女性生殖系统癌、消化道/胃肠道癌、结肠直肠癌、多形性成胶质细胞瘤(GBM)、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、造血障碍或头颈癌。

[1313] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或Buparlisib(化合物A6)以约100mg(例如,每日)的剂量施用。

[1314] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括与

FGFR抑制剂8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物用于与FGFR抑制剂8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗以血管生成为特征的疾病如癌。

[1315] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)以这样的剂量施用,所述剂量例如是每人每日大约3mg至大约5g、更优选地大约10mg至大约1.5g、任选地分成可以是例如相同规格的1至3个单次剂量。

[1316] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括与PI3K抑制剂(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或在PCT公开号WO 2010/029082中公开的化合物或用于与PI3K抑制剂(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或在PCT公开号WO 2010/029082中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO 2010/029082公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO 2010/029082公开的化合物组合使用,以治疗疾病如胃癌、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、实体瘤和头颈癌。

[1317] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)以约150-300、200-300、200-400或300-400mg(例如,每日),例如,约200、300或400mg的剂量施用。

[1318] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)或在PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物或用于与细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)或在PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)是在PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗前列腺癌。

[1319] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括HDM2抑制剂(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-

3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物或用于与HDM2抑制剂(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HDM2抑制剂是(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤。

[1320] 在一个实施方案中,HDM2抑制剂或(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)以约400至700mg的剂量施用,例如,每周施用3次,使用2周和停用1周。在一些实施方案中,该剂量是约400、500、600或700mg;约400-500、500-600或600-700mg,例如,每周施用3次。

[1321] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括铁螯合剂地拉罗司(也称作EXJADE;化合物A11)或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物或用于与铁螯合剂地拉罗司(也称作EXJADE;化合物A11)或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,铁螯合剂是地拉罗司或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物。在一个实施方案中,铁螯合剂是地拉罗司(化合物A11)。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与地拉罗司(化合物A11)或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗铁过量、血色素沉着症或脊髓发育不良。

[1322] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括芳香酶抑制剂来曲唑(也称作FEMARA;化合物A12)或在US 4,978,672中公开的化合物或用于与芳香酶抑制剂来曲唑(也称作FEMARA;化合物A12)或在US 4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,芳香酶抑制剂是来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、平滑肌肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、女性生殖系统癌或激素缺乏症。

[1323] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括PI3K抑制剂,例如,泛PI3K抑制剂(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物或用于与PI3K抑制剂,例如,泛PI3K抑制剂(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号

WO 2013/124826中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症或晚期实体瘤。

[1324] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括p53和/或p53/Mdm2相互作用的抑制剂(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物或用于与p53和/或p53/Mdm2相互作用的抑制剂(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，p53和/或p53/Mdm2相互作用抑制剂是(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症或软组织肉瘤。

[1325] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物或用于与CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂是4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症。

[1326] 当在恶性组织中存在时，本文中有时称为M2巨噬细胞或肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的CSF-1-分化巨噬细胞通常是致瘤性的，并且可以例如通过CSF-1R和CD163的表达来表征。在癌症中，CSF-1分化的巨噬细胞通常反映组织完整性降低和/或肿瘤参与支持生长的适应过程(Noy and Pollard(2014)Immunity;41(1):49-61)。为了发挥它们的促致瘤活性，M2巨噬细胞产生一系列分子，例如细胞因子，趋化因子，生长因子，激素，基质重塑蛋白酶和代谢物如CSF-1和CCL2，前列腺素E2和与损伤相关的分子模式如高迁移率组盒1蛋白，细胞外三磷酸腺苷和降解的细胞外基质组分(Ruffell et al.(2012)Trends Immunol;33(3):119-26;Zelenay et al.(2013)Trends Immunol;34(7):329-35)。体内研究显示M2巨噬细胞还通过提供存活因子和/或激活恶性细胞中的抗凋亡程序来介导化疗耐药性。例如，CSF-1中和增强了乳腺癌对化学疗法的应答(DeNardo et al.(2011)Cancer Discov.1,54-67)。TAM与血管内皮生长因子信号传导有关并且是肿瘤血管生成的调节剂(Murdoch et al.(2008)

Nat Rev Cancer;8(8):618-31;Ruffell et al.(2012)Trends Immunol;33(3):119-26)。M2巨噬细胞也可以在鼠肿瘤模型中直接抑制CD8+T细胞增殖(DeNardo et al.(2011)Cancer Discov.1,54-67;Doedens et al.(2010)Cancer Res;70(19):7465-75;Movahedi et al.(2010)Cancer Res;70(14):5728-39;Ruffell et al.(2014)Cancer Cell;26,623-637)。例如,巨噬细胞通过肝细胞和卵巢癌中的PD-L1表达直接抑制T细胞应答(Kuang et al.(2009)J Exp Med;206(6):1327-37;Kryczek et al.(2006)J Exp Med;203(4):871-81)。

[1327] 临床前数据表明TAM可用作治疗靶标,至少部分因为它们代表多种肿瘤促进过程(例如免疫监视的逃逸)的关键协调器。例如,TAMs的分化,迁移和存活可通过与可溶性CSF接合后的CSF-1R来调节。CSF-1R是生长因子受体的受体蛋白酪氨酸激酶家族的成员,其包括几种已知的原癌基因(Ries et al.(2014)Cancer Cell 25(6):846-59)。通过干扰CSF-1R途径,化合物A15在神经胶质瘤动物模型中诱导M2型巨噬细胞的减少和重新编程,通过去除/重编程免疫抑制TAMs提供抗肿瘤效力。作为单一疗法,CSF-1R抑制本身阻碍同位移植的PDAC细胞系的生长(Mitchem et al.(2013)Cancer Res;73(3):1128-41)并且诱导多形性成胶质细胞瘤(GBM)的消退(Pyontech et al.(2013)Nat Med;19(10):1264-72)。

[1328] 肿瘤微环境内的抗肿瘤免疫性可被多种肿瘤浸润白细胞抑制,包括Treg,MDSC和TAM。TAM和MDSC可在肿瘤中大量发现,其免疫调节活性通常在肿瘤微环境内局部施加。不希望受理论束缚,相信这些细胞类型用于抑制有效免疫的机制包括例如细胞因子例如IL-10和TGF-β的分泌和抑制性受体例如CTLA-4和PD-L1的表达。在生成性免疫抑制中重要的TAM和MDSC的移除至少部分地提供了在TAM对肿瘤发病机理有贡献的那些恶性肿瘤中与检查点抑制剂例如抗PD-1疗法的组合策略的基础。因此,CSF-1R抑制剂可以增强检查点抑制剂例如抗PD-1抗体分子的临床功效,和/或诱导临床益处,例如在患有显示出TAM高表达的肿瘤(例如脑癌(例如胶质母细胞瘤),乳腺癌(例如TNBC)或胰腺癌)的患者以及那些对抗PD-1抗体分子作为单一药剂不有效应答的患者中。

[1329] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物选择性抑制CSF-1R激酶活性。如用重组CSF-1R激酶结构域在体外激酶测定中所测定的,化合物A15强效抑制CSF-1R(IC_{50} 1.2nM)。通过降低细胞中CSF-1R的酪氨酸磷酸化水平(EC_{50}pCSF-1R 58nM)和对巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)依赖性细胞系MNFS-60(EC_{50} 71nM)具有显著的抗增殖作用来显示化合物A15的细胞活性。使用自动磷酸化酶联免疫吸附测定(ELISA)和激酶转染的BaF3增殖测定法,用超过200种激酶的激酶组并且在细胞水平上显示化合物A15的生化和细胞激酶选择性。相关激酶子集(包括相关的III类RTKs cKit和PDGFRβ)的IC_{50}至少>3μM。如通过自动磷酸化测定(ECL ELISA测定)和BaF3增殖测定所评估的,已经在细胞水平证实化合物A15激酶选择性。pPDGFRβ,BAF3-PDGFRβ和pcKit的细胞EC_{50}≥2μM,所有其他BaF3细胞系>10μM,而pCSF-1R和MCSF-依赖性增殖细胞EC_{50}<71nM。

[1330] CSF-1R信号传导的生物效应包括例如来自单核细胞谱系的前体巨噬细胞和破骨细胞的分化,增殖,迁移和/或存活。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,化合物A15通过CSF-1R信号传导介导抗肿瘤活性的机制是当肿瘤相关巨噬细胞(TAM)减少或重编程为

经典活化的吞噬性巨噬细胞时(Pyonteck et al.(2013)Nat Med;19(10):1264-72;Mao et al.(2016)Clin Cancer Res.Mar 8,DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1912,Epub ahead of print)。已显示化合物A15(每天200mg/kg)诱导已建立的肿瘤消退并增加成胶质细胞瘤的遗传小鼠模型中的存活并减缓前神经神经胶质母细胞瘤衍生的异种移植物的生长(Pyonteck et al.(2013)Nat Med;19(10):1264-72)。在遗传模型(血小板衍生生长因子B驱动的或PDG小鼠)中,化合物A15的功效伴随着从M2到M1表型的表观重编程。在神经母细胞瘤的动物模型中也显示了化合物A15(每日200mg/kg,10天)的临床潜力(Mao et al.(2016)Clin Cancer Res.Mar 8,DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。这项研究表明浸润性CSF-1R+骨髓细胞是抑制性的,并预测神经母细胞瘤患者中临床结果不佳。化合物A15的加入恢复了骨髓细胞刺激人T细胞增殖的潜力(Mao et al.(2016)Clin Cancer Res.Mar 8,DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。类似地,人原代单核细胞与神经母细胞瘤细胞系共培养,然后显示针对自体T细胞获得强抑制能力。添加化合物A15能够抑制肿瘤培养的单核细胞对CD8+和CD4+T细胞的抑制功能(Mao et al.(2016)Clin Cancer Res.Mar 8,DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1912)。

[1331] 如实施例6中所述,还在基于TAM的存在和对抗PD-1的应答选择的MC38联合结肠直肠癌模型中测试了化合物A15与示例性抗-PD-1抗体分子的组合,并且与单独的抗PD-1抗体分子相比,所述组合显示抑制肿瘤生长和增强存活。

[1332] 在一些实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物根据不连续的时间表施用。临床前数据表明,用某些非连续的时间表可以实现可比的抗肿瘤活性。大鼠和猴子中的实验显示随着每日连续给药,转氨酶升高。这些转氨酶升高通常是短暂的,并且可以选择7天用药/7天停药方案以实现可耐受的分布和TAM消耗。在其他实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物每周施用一次。临床前数据表明化合物A15的每周一次(Q1W)施用至少与TAM消耗和抗肿瘤活性方面的日剂量一样好。在某些实施方案中,组合使用的CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物的剂量比CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物的最高研究的单一药剂剂量低至少两个(例如至少3,4或5个)剂量水平。在一些实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至1500mg,例如,75mg至1000mg,100mg至900mg,200mg至800mg,300mg至700mg,400mg至600mg,100mg至700mg,100mg至500mg,100mg至300mg,700mg至900mg,500mg至900mg,300mg至900mg,75mg至150mg,100mg至200mg,200mg至400mg,500mg至700mg,或800mg至1000mg的剂量,例如,以50mg,100mg,150mg,200mg,250mg,300mg,350mg,400mg,450mg,500mg,550mg,600mg,650mg,700mg,750mg,800mg,850mg,900mg,950mg,或1000mg的剂量施用,例如每天一次(例如,根据7天用药/7天停药时间表),或每周两次,每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次施用。在一些实施方

案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg，150mg，300mg，600mg，或900mg的剂量施用。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物每日施用，例如根据7天给药/7天停药时间表或每周一次施用。在一些实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间，例如约100mg的剂量，例如每日(例如，根据7天给药/7天停药时间表)施用。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间，例如约150mg的剂量每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)施用。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间，例如约300mg的剂量每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)施用。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间，例如约600mg的剂量每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)施用。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间，例如约900mg的剂量每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)施用。

[1333] 在一些实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间，例如约100mg的剂量每周施用一次。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间，例如约150mg的剂量每周施用一次。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间，例如约300mg的剂量每周施用一次。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间，例如约600mg的剂量每周施用一次。在其他实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间，例如约900mg的剂量每周施用一次。

[1334] 在一些实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg和500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)例如每4

周一次施用。在其他实施方案中，PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以200mg和400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)例如每3周一次施用。在一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以50mg至150mg之间(例如约100mg)的剂量例如每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或一周一次(例如口服)施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，或以200mg至400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以100mg至200mg之间(例如约150mg)的剂量例如每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或一周一次(例如口服)施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，或以200mg至400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以200mg至400mg之间(例如约300mg)的剂量例如每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或一周一次(例如口服)施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，或以200mg至400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以500mg至700mg之间(例如约600mg)的剂量例如每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或一周一次(例如口服)施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，或以200mg至400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。在另一个实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物以800mg至1000mg之间(例如约900mg)的剂量例如每日(例如根据7天给药/7天停药时间表)或一周一次(例如口服)施用，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，400mg的剂量)施用，例如每4周一次，或以200mg至400mg之间的剂量(例如，以300mg的剂量)，例如每3周一次，例如通过静脉内输注施用。

[1335] 在一些实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物口服施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子静脉内施用。在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子经静脉内输注施用，例如15分钟至3小时的时间，例如30分钟至2小时的时间，例如30分钟，1小时，1.5小时或2小时的时间。在一些实施方案中，CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物在施用抗PD-1抗体分子之前，例如在禁食期间施用。例如，可以在施用CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟

环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物之后任何时间可以开始施用抗PD-1抗体分子。

[1336] 在某些实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗癌症,例如实体瘤(例如晚期实体瘤)。可以通过组合治疗的示例性癌症包括但不限于脑癌(例如,多形性成胶质细胞瘤(GBM),例如复发性成胶质细胞瘤),乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(例如,NTBC))或胰腺癌(例如晚期胰腺癌)。这些癌症的共同特征包括例如以肿瘤微环境中高水平的TAM为特征的肿瘤生物学,其可能有助于免疫逃避和免疫抑制。在一些实施方案中,结合抗PD-1疗法阻断CSF-1R可例如促进TAM的重新编程和/或去除肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的免疫抑制。

[1337] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂,如甲磺酸伊马替尼(也称作GLEEVEC;化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物或用于与凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂,如甲磺酸伊马替尼(也称作GLEEVEC;化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂是甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、黑素瘤、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、结肠直肠癌、多形性成胶质细胞瘤、肝癌、头颈癌、哮喘、多发性硬化、过敏、阿尔茨海默痴呆、肌萎缩侧索硬化或类风湿性关节炎。

[1338] 在某些实施方案中,甲磺酸伊马替尼(化合物A16)以约100至1000mg,例如,约200mg至800mg、约300mg至700mg或约400mg至600mg,例如,约200mg、300mg、400mg、500mg、600mg或700mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、一日2次或3次。在一个实施方案中,甲磺酸伊马替尼以每日一次约100mg至600mg,例如,每日一次约100mg、200mg、260mg、300mg、400mg或600mg的口服剂量施用。

[1339] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括JAK抑制剂2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物或用于与JAK抑制剂2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK抑制剂是2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,结肠直肠癌、髓样白血病、血液学癌、自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

[1340] 在一个实施方案中,JAK抑制剂或2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐以约400-600mg(例如,每日),

例如，约400、500或600mg或约400-500或500-600mg的剂量施用。

[1341] 在另一实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括JAK抑制剂磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI；化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514公开的化合物或用于与JAK抑制剂磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI；化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，JAK抑制剂是磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如前列腺癌、淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、肺癌、白血病、恶病质、乳腺癌、胰腺癌、类风湿性关节炎、银屑病、结肠直肠癌、髓样白血病、血液学癌、自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

[1342] 在一个实施方案中，JAK抑制剂或磷酸鲁索利替尼(化合物A18)以约15-25mg，例如，每日二次的剂量施用。在一些实施方案中，该剂量是约15、20或25mg或约15-20或20-25mg。

[1343] 在另一实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物或用于与脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，DAC抑制剂是帕比司他(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与帕比司他(化合物A19)、在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如结肠直肠癌、小细胞肺癌、呼吸的/胸部癌症、前列腺癌、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征、骨癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统癌症、白血病、HIV/AIDS、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、胰腺癌、结肠直肠癌、多形性成胶质细胞瘤、髓样白血病、血液学癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、头颈癌、造血障碍、或肝癌。在一些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如，微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1344] 在一些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物是组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的抑制剂。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物属于肉桂异羟肟酸类化合物并且是I类，II类和IV类组蛋白(和非组蛋白)DAC(HDAC)的泛抑制剂。由于这些酶在许多类型的肿瘤中失调，这些HDAC是外遗传调节剂和重要的癌症靶标。DAC酶也靶向各种非组蛋白蛋白质如p53，α-微管蛋白，Hsp90和HIF1-α上的赖氨酸基团。因此，在某些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物是pan-DAC抑制剂。脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物可以提供抑制癌细胞增殖和/或存活的多方面方法，例如通过其对组蛋白乙酰化，基因表达和/或非组蛋白蛋白质如Hsp90的致癌功能的影响。帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)例如作为pan-HDAC抑制剂在低纳摩尔浓度下非常有效地抑制大部分I，IIa，IIb和IV类同种型的HDAC活性。

[1345] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括脱乙酰酶(DAC)抑制剂，帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物，以及免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)。

[1346] 不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，可使用外遗传修饰剂如HDAC抑制剂来增强免疫疗法。帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)在黑素瘤细胞系、培养的黑素瘤活组织检查材料和荷瘤小鼠中增强PD-L1基因的表达。帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)也适度地改善了对小鼠中PD-1抑制剂治疗的应答(Woods et al.(2015)Cancer Immunol.Res.p.1375-85)。临床数据表明包括HDAC抑制剂与DNMT抑制剂组合的外遗传修饰剂在一些NSCLC患者中具有活性(Juergens et al.(2011)Cancer Discov.p.598-607)。临床前数据表明，诸如PD-1或CTLA-4抑制剂的免疫疗法可以增强这种活性(Kim et al.(2014)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.p.11774-9)。在一些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物增强或用于增强免疫疗法，例如包含PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的免疫疗法。在一些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物和免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)，各自以一定剂量和/或时间表施用，其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[1347] 在一些实施方案中，用于多发性骨髓瘤的帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)的批准剂量是每隔一天20mg，每周三次(TIW)，两周给药/一周停药帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)，为期21天的周期。在其他实施方案中，在使用30mg-60mg TIW的剂量在骨髓瘤患者中也已经测试了28天周期的一周给药/一周停药的不太频繁的给药方案。在某些实施方案中，脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物以10mg TIW的剂量在一周给药/一周停药时间表，例如与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用。如果可行的话，根据较低剂量和较低频率时间表的安全性和耐受性，可将剂量和时间表增加至20mg TIW两周给药/一周停药的治疗方案。如果在一周给药/一周停药时间表上10mg TIW的剂量是具有不可接受的毒性的，则可以使用较低剂量或较低频率的时间表。

[1348] 在一个实施方案中，DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物以约20mg(例如每天)的剂量施用。

[1349] 在一个实施方案中，DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物以2mg-30mg，5mg-20mg或10mg-15mg，例如2mg，5mg，10mg，15mg，20mg，25mg或30mg的剂量施用，例如每日一次，每周三次或每周一次，例如，以一周给药/一周停药，一周给药/三周停药，或两周给药/一周停药时间表施用。在一个实施方案中，DAC抑制剂或帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)以5mg至15mg，例如约10mg的剂量施用，例如一周三次，例如以一周给药/三周停药或一周给药/一周停药的时间表施用。在另一个实施方案中，DAC抑制剂或帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)以15mg至25mg，例如20mg的剂量，例如一周三次，例如以两周给药/三周停药的时间表施用。

[1350] 在一些实施方案中，DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物口服给药。

[1351] 在一个实施方案中，DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开

号WO2014/072493中公开的化合物以5mg至15mg的剂量(例如,以10mg的剂量)施用,例如一周三次(例如按照一周给药/三周停药或一周给药/一周停药的时间表),例如口服,并且PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施用,例如每4周一次,例如通过静脉内输注施用。

[1352] 在一个实施方案中,将DAC抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或PCT公开号WO2014/072493中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用治疗结肠直肠癌(例如,MSS CRC),肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1353] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括细胞色素P450(例如,11B2)、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物或用于与细胞色素P450(例如,11B2)、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,细胞色素P450(例如,11B2)、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂是Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如库欣综合征、高血压或心力衰竭疗法。

[1354] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物或用于与IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IAP抑制剂是(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、结肠直肠癌(CLC)、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、卵巢癌、胰腺癌或造血障碍。在一些实施方案中,癌症选自结肠直肠癌(例如,微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC),肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1355] 在一些实施方案中,IAP抑制剂,(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟代苯甲酰基)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或美国专利号8,552,003中公开的化合物是一种口服小分子SMAC模拟物,其与CIAP1,XIAP和任选的CIAP2的BIR3结构域结合。CIAP1和CIAP2蛋白是TNF死亡受体家族蛋白复合物的组分。不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物的结合可活化CIAP1的E3连接酶功能,诱导CIAP1的泛素化和蛋白酶体降解,和/或激活受体下游的NF-κB信号传导(Gyrd-Hansen M,

Meier P(2010)Nat.Rev.Cancer p.561-74)。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物用于提高受试者的抗肿瘤免疫力。例如,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物可在共刺激后增强人和小鼠T细胞增殖和体外功能和/或例如通过激活NF-κB在体内应答预防性和治疗性抗肿瘤疫苗(Dougan et al.(2010)J.Exp.Med.p.2195-206)。在响应危险相关炎性分子释放的免疫原性细胞死亡过程中,NF-κB活性参与T细胞交叉引发(Yatim et al.(2015)Science p.328-34),表明增强T细胞功能和抗肿瘤免疫力的机制。作为另一个实例,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物可以保护单核细胞衍生的树突细胞免于凋亡,类似于CD40连接(Knights et al.(2013)Cancer Immunol.Immunother.p.321-35)。

[1356] 在一些实施方案中,本文描述的组合包括IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物,以及免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)。

[1357] 不希望受理论束缚,相信在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物是口服可用的小分子,其活化TNF受体家族成员下游的NF-kB信号传导。NF-κB是免疫细胞中主要的转录调节因子,也直接作用于肿瘤细胞(Perkins(2012)Nat.Rev.Cancer p.121-32)。临床前数据表明NF-κB活性是交叉引发经历免疫原性细胞死亡的CD8+T淋巴细胞所必需的(Yatim等(2015)Science p.328-34)。化合物A21刺激T淋巴细胞增殖,诱导IFNgamma,并在体外抑制IL-10的产生。用化合物A21进行的临床研究证明了诱导循环细胞因子,包括TNFα,IL-8,IL-10和CCL2(Infante et al.(2014)J.Clin.Oncol.p.3103-10)。临床数据表明化合物A21提高了TNBC对紫杉醇治疗的病理完全应答率。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物增强或用于增强PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)的抗肿瘤活性。

[1358] 在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物和免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子),各自以一定剂量和/或时间表施用,其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[1359] 不希望受理论束缚,认为IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物的等于或低于1800mg的剂量具有活性(例如基于药效学数据)。例如,在320mg治疗的两名患者的配对皮肤活组织检查中,两者均显示CIAP1(化合物A21靶向的蛋白质)的降解;从较低剂量(160mg及以下)治疗的患者收集的皮肤活组织检查

显示较不一致的药效学活性(Infante et al.(2014)J.Clin.Oncol.p.3103-10)。在一些实施方案中,临床效力不需要高于900mg的剂量。在某些情况下,与紫杉醇联合给药时,1800mg化合物A21的剂量耐受性差。因此,在一个实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以300mg至900mg的剂量施用,例如每周一次。在一些实施方案中,IAP抑制剂((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物的给药频率低于每周一次,例如每两周一次、每三周一次或每四周一次施用。

[1360] 在一个实施方案中,IAP抑制剂或(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg或更少的剂量施用。

[1361] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以160mg至1800mg之间,200mg至1200mg之间,300mg至900mg之间,400mg至800mg之间或500mg至700mg之间的剂量,例如300mg,400mg,500mg,600mg,700mg,800mg或900mg的剂量,每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次施用。

[1362] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约200mg至约400mg之间,例如约300mg的剂量,每周一次施用。在其他实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约800mg至约1000mg之间,例如约900mg的剂量,一周一次施用。在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以约200mg至约400mg之间,例如约300mg的剂量,每四周一次施用。

[1363] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物经口施用。

[1364] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用。在一个实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以200mg至400mg之间的剂量(例如,以300mg剂量),例如每周一次,例如口服施用,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量),例如每4周一次,例如通过静脉内输注施用。

[1365] 在一些实施方案中,IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利

号8,552,003中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗结肠直肠癌(例如,MSS CRC),肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌(例如NTBC))。

[1366] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括Smoothened(SMO)抑制剂、磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物或用于与Smoothened(SMO)抑制剂、磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,SMO抑制剂是磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、髓母细胞瘤、小细胞肺癌、前列腺癌、基底细胞癌、胰腺癌或炎症。

[1367] 在某些实施方案中,磷酸Sonidegib(化合物A22)以约20至500mg,例如,约40mg至400mg、约50mg至300mg或约100mg至200mg,例如,约50mg、100mg、150mg、200mg、250mg或300mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、一日2次或3次。

[1368] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括Alk抑制剂色瑞替尼(也称作ZYKADIA;化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物或用于与Alk抑制剂色瑞替尼(也称作ZYKADIA;化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,Alk抑制剂是色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌或实体瘤。

[1369] 在一个实施方案中,Alk抑制剂或色瑞替尼(化合物A23)以大约750mg,例如,每日一次的剂量施用。

[1370] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括JAK和/或CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物或用于与JAK和/或CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK和/或CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在US 8,415,355或US 8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如淋巴

瘤、神经系统癌症、黑素瘤、乳腺癌或实体瘤。

[1371] 在一个实施方案中，JAK和/或CDK4/6抑制剂或7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)以大约200-600mg(例如，每日)的剂量施用。在一个实施方案中，该化合物以约200、300、400、500或600mg或约200-300、300-400、400-500或500-600mg的剂量施用。

[1372] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括催乳素受体(PRLR)抑制剂，如美国专利号7,867,493中公开的人单克隆抗体分子(化合物A26))或用于与催乳素受体(PRLR)抑制剂，如美国专利号7,867,493中公开的人单克隆抗体分子(化合物A26))组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，PRLR抑制剂是在US 7,867,493中公开的人单克隆抗体(化合物A26)。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与美国专利7,867,493中描述的人单克隆抗体分子(化合物A26)组合使用，以治疗疾病，如癌症，前列腺癌或乳腺癌。

[1373] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括PIM激酶抑制剂N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物或用于与PIM激酶抑制剂N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，PIM激酶抑制剂是N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征、髓样白血病或非霍奇金淋巴瘤。

[1374] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括Wnt信号传导抑制剂2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物或用于与Wnt信号传导抑制剂2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物。在一个实施方案中，Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如实体瘤(例如，头颈癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、胰腺癌或结肠癌)。在某些实施方案中，癌症选自皮肤癌(例如黑素瘤)，微卫星不稳定性高(MSI高)实体瘤，胰腺癌或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1375] 在某些实施方案中，2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)以约1至50mg，例如，约2mg至45mg、约3mg至40mg、约5mg至

35mg、5mg至10mg或约10mg至30mg，例如，约2mg、5mg、10mg、20mg、30mg或40mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、一日2次或3次。

[1376] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括BRAF抑制剂Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物或用于与BRAF抑制剂Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，BRAF抑制剂是Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用以治疗疾病如非小细胞肺癌、黑素瘤或结肠直肠癌。

[1377] 在一个实施方案中，BRAF抑制剂或Encorafenib(化合物A29)以约200-300、200-400或300-400mg(例如，每日)的剂量施用。在一个实施方案中，化合物以约200、约300或约400mg的剂量施用。

[1378] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物或用于与CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、套细胞淋巴瘤、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、鳞状细胞食管癌或乳腺癌。

[1379] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括HER3抑制剂化合物A31或在PCT公开号WO 2012/022814中公开的化合物或用于与HER3抑制剂化合物A31或在PCT公开号WO 2012/022814中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，HER3抑制剂是化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如胃癌、食管癌、头颈癌、鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌(例如，转移性乳腺癌)或消化道/胃肠道癌。

[1380] 在一些实施方案中，化合物A31是人单克隆抗体分子。

[1381] 在一个实施方案中，HER3抑制剂或化合物A31以约3、10、20或40mg/kg(例如，每周一次(QW))的剂量施用。在一个实施方案中，该化合物以约3-10、10-20或20-40mg/kg的剂量施用。

[1382] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括FGFR2和/或FGFR4抑制剂—化合物A32或在公布的PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合

物(例如,针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb 12425)或用于与FGFR2和/或FGFR4抑制剂一化合物A32或在公布的PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物(例如,针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb12425)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR2和/或FGFR4抑制剂是化合物A32或在公布PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与化合物A32或如表7中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、胃癌、乳腺癌、横纹肌肉瘤、肝癌、肾上腺癌、肺癌、食管癌、结肠癌或子宫内膜癌。

[1383] 在一些实施方案中,化合物A32是针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb 12425。

[1384] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如,针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)或用于与M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如,针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,M-CSF抑制剂是化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与化合物A33或如PCT公开号WO 2004/045532中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、前列腺癌、乳腺癌或色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)。

[1385] 在实施方案中,化合物A33是针对M-CSF的单克隆抗体分子或其片段(例如,Fab片段)。在实施方案中,M-CSF抑制剂或化合物A33以约10mg/kg的平均剂量施用。

[1386] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括MEK抑制剂Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物或用于与MEK抑制剂Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,MEK抑制剂是Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌、多系统遗传病、黑素瘤、卵巢癌、消化道/胃肠道癌、类风湿性关节炎或结肠直肠癌。

[1387] 在一个实施方案中,MEK抑制剂或Binimetinib(化合物A34)以约45mg(例如,每日二次)的剂量施用。

[1388] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物或用于与c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,抑制剂是米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物。在一个实施方案中,c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂是米哚妥林。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、结肠直肠癌、髓样白血病、脊髓发育不良综合征、年龄相关性黄斑退化、糖尿病并发症或皮肤疾病。

[1389] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括TOR抑制剂(例如，mTOR抑制剂)依维莫司(也称作AFINITOR；化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物或用于与TOR抑制剂(例如，mTOR抑制剂)依维莫司(也称作AFINITOR；化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病)。在一个实施方案中，TOR抑制剂是依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与依维莫司(化合物A36)组合使用，以治疗疾病如结肠直肠癌、间质性肺病、小细胞肺癌、呼吸的/胸部癌症、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肉瘤、年龄相关性黄斑变性、骨癌、结节性硬化、非小细胞肺癌、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统的疾病、星形细胞瘤、宫颈癌、神经系统癌症、白血病、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、癫痫、乳腺癌(例如，三阴性乳腺癌(TNBC)或膀胱癌)。在一些实施方案中，癌症选自结肠直肠癌(例如微卫星稳定结肠直肠癌(MSS CRC)，肺癌(例如非小细胞肺癌)或乳腺癌(例如三阴性肺癌(TNBC))。

[1390] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物抑制PI3K/AKT途径下游的哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)，丝氨酸-苏氨酸激酶。mTOR途径在几种人类癌症中失调。不受理论束缚，相信在一些实施方案中，mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物结合细胞内蛋白质FKBP-12，导致与mTOR复合物1(mTORC1)形成抑制性复合物，从而抑制mTOR激酶活性。依维莫司(化合物A36)可以降低参与蛋白质合成的S6核糖体蛋白激酶(S6K1)和/或真核起始因子4E结合蛋白(4E-BP1)(mTOR的下游效应子)的活性。S6K1是mTORC1的底物并磷酸化雌激素受体的活化结构域1，其导致受体的配体非依赖性活化。另外，依维莫司(化合物A36)可以抑制缺氧诱导因子(例如HIF-1)的表达和/或降低血管内皮生长因子(VEGF)的表达。已经显示依维莫司(化合物A36)对mTOR的抑制在体外和/或体内研究中减少细胞增殖，血管生成和葡萄糖摄取。PI3K/Akt/mTOR途径的组成型激活可促进乳腺癌的内分泌耐药性。体外研究表明雌激素依赖性和HER2+乳腺癌细胞对依维莫司(化合物A36)的抑制作用敏感，并且用依维莫司和Akt，HER2或芳香酶抑制剂的联合治疗以协同的方式增强依维莫司(化合物A36)的抗肿瘤活性。两个mTORC1信号传导调节因子是癌基因抑制子tuberin-sclerosis复合物1和2(TSC1，TSC2)。TSC1或TSC2的丢失或失活导致下游信号传导的激活。在遗传病症TSC中，TSC1或TSC2基因中的失活突变导致整个身体中的错构瘤形成。

[1391] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括mTOR抑制剂，依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物，以及免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)。

[1392] 依维莫司(化合物A36)已经在临床中以每天10mg剂量用作直接抗肿瘤剂以抑制肿瘤细胞中的mTOR活性，并且在需要实体器官移植的患者中以每天1.5-2.0mg作为免疫抑制剂使用以抑制T淋巴细胞功能。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，在这些剂量和时间表，预期依维莫司(化合物A36)会损害有效的抗肿瘤应答。免疫衰老是老年人中发生的免疫功能下降，包括对疫苗接种(包括流感疫苗接种)的应答减弱。免疫功能随着年龄的下降包括PD-1-阳性“耗尽”T淋巴细胞的增加，所述T淋巴细胞对抗原刺激的应答减弱(Lages等(2010)Aging Cell 9,785-798)。临床数据表明每周5mg的剂量可以是免疫刺激性的，与安慰剂治疗相比降低了PD-1阳性CD4+和CD8+淋巴细胞的百分比并增强了对老年受试者中

流感疫苗的应答(Mannick et al.(2014)Sci.Transl.Med.Vol.6,Issue 268,pp.268ra179)。在某些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物的免疫刺激剂量增强或用于增强PD-1抑制剂的抗肿瘤活性(例如,抗PD-1抗体分子)。

[1393] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物,和免疫检查点分子的抑制剂,例如PD-1抑制剂(例如抗-PD-1抗体分子),各自以一定剂量和/或时间表施用,其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[1394] 在一些实施方案中,批准用于成人癌症适应症(例如乳腺癌(例如TNBC),肾细胞癌和神经内分泌肿瘤(例如非典型肺癌肿瘤)的依维莫司(化合物A36)剂量为每日10mg。不希望受到理论的约束,相信在一些实施方案中,基于其下游靶标S6激酶(S6K)的mTOR介导的磷酸化的建模和模拟预测每周20mg的给药方案几乎完全抑制mTOR介导的S6K磷酸化,5mg每周给药方案抑制S6K磷酸化超过50%,并且0.5mg每日给药方案在给药间隔内抑制S6K磷酸化约38%(Mannick et al.(2014)Sci.Transl.Med.Vol.6,Issue 268,pp.268ra179;Tanaka(2008)J.Clin.Oncol.p.1596-602)。因此,在某些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以5mg的剂量每周一次(QW)施用,例如与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用。在其他实施方案中,也可以使用每日一次0.5mg的剂量(QD),例如,当每周一次5mg的剂量(QW)不被良好耐受时。在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以每周一次5mg或更少的剂量施用。

[1395] 在一个实施方案中,TOR抑制剂或依维莫司(化合物A36)以约2.5-20mg/日的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约2.5、5、10或20mg/日,例如,约2.5-5、5-10或10-20mg/日的剂量施用。

[1396] 在一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以1mg至10mg,2mg至8mg,3mg至7mg,或4mg至6mg,例如,以1mg,2mg,3mg,4mg,5mg,6mg,7mg,8mg,9mg,或10mg的剂量施用,例如每周一次,每两周一次,每三周一次或每四周一次。在一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以4mg至6mg,例如5mg的剂量施用,例如每周一次。

[1397] 在另一个实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以0.1mg至1mg,0.2mg至0.8mg,0.3mg至0.7mg或0.4mg至0.6mg,例如0.1mg,0.2mg,0.3mg,0.4mg,0.5mg,0.6mg,0.7mg,0.8mg,0.9mg,或1mg的剂量,例如每日一次或每周一次施用。

[1398] 在一些实施方案中,经口施用mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。

[1399] 在一些实施方案中,mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO2014/085318中公开的化合物以2mg至8mg的剂量(例如以5mg的剂量)例如每周一次,例如口服施用,并且PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如,以400mg的剂量)施用,例如每4周一次,例如通过静脉内输注。

[1400] 在一些实施方案中,将mTOR抑制剂依维莫司(化合物A36)或PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)联合施用以治疗结肠直肠癌

(例如,MSS CRC),肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(NTBC))。

[1401] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物或用于与VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂是1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、黑素瘤或实体瘤。

[1402] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)用于与生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂二门冬氨酸帕瑞肽(也称作SIGNIFOR;化合物A38)或在PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂是二门冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与二门冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如前列腺癌、内分泌癌、神经系统癌症、神经内分泌肿瘤(NET)(例如,非典型性肺类癌肿瘤)、皮肤癌(例如,黑素瘤或梅克尔细胞癌)、胰腺癌、肝癌、库欣综合征、肠胃病、肢端肥大症、肝和胆管疾病或肝硬化。

[1403] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括信号转导调节物和/或血管生成抑制剂多韦替尼(Dovitinib)(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物或用于与信号转导调节物和/或血管生成抑制剂多韦替尼(Dovitinib)(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,信号转导调节物和/或血管生成抑制剂是多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、呼吸道/胸腔癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、内分泌癌或神经系统遗传病。

[1404] 在另一个实施方案中,本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物或用于与EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757

中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，EGFR抑制剂是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症，例如，实体瘤。

[1405] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物是共价的、不可逆的酪氨酸激酶抑制剂。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物抑制激活性EGFR突变(L858R,ex19del)。在其他实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物不抑制或基本上不抑制野生型(wt)EGFR。化合物A40)在EGFR突变NSCLC患者中显示出功效。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物也抑制TEC家族激酶中的一种或多种激酶。Tec家族激酶包括例如ITK,BMX,TEC,RLK和BTK，并且是T细胞受体增殖和趋化因子受体信号传导中重要的(Schwartzberg et al.(2005)Nat.Rev.Immunol.p.284-95)。例如，化合物A40可以以1.3nM的生物化学IC50抑制ITK。ITK是Th2细胞存活的关键酶，其抑制作用导致Th2和Th1细胞之间平衡的改变。在体内，用ITK抑制剂依鲁替尼或化合物A40和抗PD-L1-抗体的联合治疗在几种模型中与任一种单一药剂相比产生优越的功效。

[1406] 在一些实施方案中，本文所述的组合包括EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物，以及免疫检查点分子的抑制剂，例如PD抑制剂-1(例如，抗PD-1抗体分子)。

[1407] ITK抑制(用依鲁替尼)和检验点抑制的组合比许多同系小鼠模型(例如表达ITK但不表达BTK的那些模型)中的任一种单一药剂更有效。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物抑制ITK。已经使用小鼠癌细胞系(A20,CT26和4T1)在小鼠同种异体移植物中测试了ITK抑制和检查点阻断的协同效应(Sagiv-Barfi et al.(2015)Blood.p.2079-86)。在所有三种模型中，抗-PD-L1抗体和依鲁替尼(一种ITK抑制剂)的组合显示比任一种单一药剂显著更有效。在这些实验中，尽管仅用了8天的依鲁替尼和总共5个剂量的抗PD-L1抗体给药，但是治疗效果仍延长。用该组合治疗的大约一半的CT26肿瘤携带小鼠被治愈(没有任何单一药物治疗的小鼠被治愈)。用CT26肿瘤接种物重新攻击这些小鼠表现出对该细胞系特异的长期抗肿瘤记忆(Sagiv-Barfi et al.(2015)Blood.p.2079-86)。此外，在用依鲁替尼和抗PD-L1抗体治疗的小鼠的血液和脾脏中发现肿瘤特异性T细胞。为了将该观察扩展至化合物A40，使用A20淋

巴瘤模型进行类似的实验。在该研究中，化合物A40和抗PD-L1抗体或者依鲁替尼和抗PD-L1抗体的组合比任何单一药剂更有效。化合物A40和依鲁替尼仅给药十天，并且总共给药5个剂量的抗PD-L1抗体。即使化合物A40和依鲁替尼仅短暂给药，化合物A40加抗PD-L1抗体和依鲁替尼加抗PD-L1抗体对存活的作用也延长超过60天。抗PD-L1抗体和化合物A40的组合导致携带A20淋巴瘤同种异体移植物的小鼠肿瘤消退。因此，在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物增强或用于增强PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)的抗肿瘤作用。

[1408] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物，以及免疫检查点分子的抑制剂，例如PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)，各自以一定剂量和/或按时间表施用，其组合实现期望的抗肿瘤活性。

[1409] 在一个实施方案中，EGFR抑制剂或(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)以150-250mg(例如，每日)的剂量施用。在一个实施方案中，该化合物以约150、200或250mg或约150-200或200-250mg的剂量施用。

[1410] 在一个实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物以5mg至100mg，例如10mg至75mg，15mg至50mg之间，20mg至30mg之间，10mg至40mg之间，10mg至25mg之间或25mg至40mg之间的剂量，例如以5mg，10mg，15mg，20mg，25mg，30mg，35mg，40mg，45mg，50mg，60mg，70mg，80mg，90mg，或100mg的剂量施用，例如一天两次，一天一次，每两天一次，每三天一次或每周一次。

[1411] 在一个实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物以10mg-50mg(例如25mg)的剂量每天施用一次。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物经口服给药。在一个实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物以10mg至50mg(例如25mg)的剂量施用，例如一天一次，例如口服，并且PD-1抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子)以300mg至500mg之间的剂量(例如，以400mg的剂量)施用，例如，每4周一次，例如通过静脉内输注。在一些实施方案中，所述组合以一个或多个给药周期施用，例如一个或多个28天给药周期。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物在第一给药周期的第1天至第10天给药。在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物不在第一给药周期的第11天至第28天或随后的任何给药周期中施用。

[1412] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或PCT公开号WO2013/184757中公开的化合物与PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体分子)组合施用以治疗结肠直肠癌(CRC)，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))或乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。

[1413] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括ALK抑制剂N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合物或用于与ALK抑制剂N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO2008/073687中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，ALK抑制剂是N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、非小细胞肺癌(NSCLC)或神经母细胞瘤。

[1414] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括IGF-1R抑制剂3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)或5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物或用于与IGF-1R抑制剂3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)或5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，IGF-1R抑制剂是3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症或肉瘤。

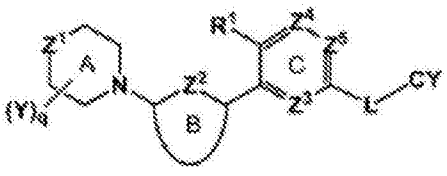
[1415] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括P-糖蛋白1抑制剂Valspodar(也称作AMDRAY；化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物或用于与P-糖蛋白1抑制剂Valspodar(也称作AMDRAY；化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，P-糖蛋白1抑制剂是Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症或耐药性肿瘤。

[1416] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括一种或多种VEGFR抑制剂，琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物或用于与一种或多种VEGFR抑制剂，琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，VEGFR抑制剂是琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物组合使用，以治疗癌症。

[1417] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括IDH抑制剂或在WO 2014/141104中公开的化合物或用于与IDH抑制剂或在WO 2014/141104中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，IDH抑制剂是化合物A48或PCT公开号WO 2014/141104中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与化合物A48和WO 2014/141104中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[1418] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括BCL-ABL抑制剂(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺(化合物A49)或在PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物或用于与BCL-ABL抑制剂(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺(化合物A49)或在PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，BCL-ABL抑制剂是化合物A49或在PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺(化合物A49)或PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[1419] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括c-RAF抑制剂或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物或用于与c-RAF抑制剂或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，c-RAF抑制剂是化合物A50或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物。在一些实施方案中，c-RAF抑制剂或化合物A50是式(I)的化合物：

[1420] 

(I)

[1421] 或其药学上可接受的盐，其中：

[1422] Z^1是O，S，S(=O)或SO_2；

[1423] Z^2是N，S或CR^a，其中R^a是H，卤素，C_{1-4}烷基或C_{1-4}卤代烷基；

[1424] R^1是CN，卤素，OH，C_{1-4}烷氧基或任选被1-3个选自卤素，C_{1-4}烷氧基，CN和羟基的基团取代的C_{1-4}烷基；

[1425] 环B选自苯基，吡啶，嘧啶，吡嗪，哒嗪，吡啶酮，嘧啶酮，吡嗪酮，哒嗪酮和噻唑，其各自任选被至多两个选自卤素，OH，CN，C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基，-O-(C_{1-4}烷基)，NH_2，NH-(C_{1-4}烷基)，-N(C_{1-4}烷基)$_2$，$-SO_2R^2$，$NHSO_2R^2$，NHC(O)R^2，$NHCO_2R^2$，C_{3-6}环烷基，5-6元杂芳基，-O-C_{3-6}环烷基，-O-(5-6-元杂芳基)，C_{4-8}杂环烷基和-O-(4-8元杂环烷基)的基团取代，其中每个杂环烷基和杂芳基含有至多三个选自N，O和S的杂原子作为环成员，

[1426] 其中每个C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基，C_{3-6}环烷基，5-6元杂芳基和4-8元杂环烷基各自任选被至多三个选自氧代，羟基，卤素，C_{1-4}烷基，C_{1-4}卤代烷基，C_{1-4}烷氧基，和-$(CH_2)_{1-2}$Q的基团取代，其中Q是OH，C_{1-4}烷氧基，-CN，NH_2，$-NHR^3$，-N$(R^3)_2$，$-SO_2R^3$，$NHSO_2R^3$，NHC(O)OR^3，或NHC(O)R^3；每个R^2和R^3独立地为C_{1-4}烷基；和

[1427] 环B任选与含有至多两个选自N，O和S的杂原子的5-6元芳族或非芳族环稠合，其中5-6元环可以被卤素，C_{1-4}烷基，C_{1-4}卤代烷基，或C_{1-4}烷氧基取代，并且如果稠合环是非芳族的，则取代基选择可以进一步包括氧代；

[1428] 每个Y独立地选自C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，CN，卤素，氧代，-$(CH_2)_p$OR^4，-$(CH_2)_p$ N$(R^4)_2$，-$(CH_2)_p$NHC(O)R^4，-$(CH_2)_p$NHCOO(C_{1-4}烷基)和咪唑，

[1429] 或环A上的两个Y基团任选地一起形成与环A稠合或桥接的环，其中所述稠合或桥接环任选地含有选自N，O和S的杂原子作为环成员，并且任选地被至多两个选自C_{1-4}烷基，C_{1-4}烷氧基，CN，卤素，氧代，-$(CH_2)_p$OR^4，-$(CH_2)_p$ N$(R^4)_2$，-$(CH_2)_p$NHC(O)R^4，和-$(CH_2)_p$NHCOO(C_{1-4}烷基)的基团取代；

[1430] 每个R^4独立地为H或C_{1-4}烷基；

[1431] 每个p独立地为0，1或2；

[1432] q是0，1或2；

[1433] Z^3，Z^4，和Z^5独立地选自CH和N和任选的NO；

[1434] L是-C(=O)-NR^4-[CY]或-NR^4-C(=O)-[CY]，其中[CY]指出L的哪个原子与CY连接；和

[1435] CY是选自苯基，吡啶，嘧啶，吡嗪，哒嗪，吡啶酮，噻唑，异噻唑，噁唑，吡唑和异噁唑的芳环，其中所述环任选与噻吩，咪唑，噁唑酮或吡咯环稠合；

[1436] 且CY被至多两个选自卤素，CN，R^5，OR^5，SO_2R^5，-S(=NH)(=O)R^5，OH，NH_2，NHR^5，和-N$(R^5)_2$的基团取代，

[1437] 其中每个R^5独立地为C_{1-4}烷基，C_{2-4}烯基，C_{2-6}杂环基，含有至多三个选自N，O和S的杂原子作为环成员的5元杂芳基或C_{3-8}环烷基，并且R^5任选被至多四个选自氧代，卤素，CN，R^6，OH，OR^6，SO_2R^6，NH_2，NHR^6，N$(R^6)_2$，$NHSO_2R^6$，NHCOOR^6，NHC(=O)R^6，-CH_2OR^7，-CH_2N$(R^7)_2$的基团取代，其中每个

[1438] R^6独立地为C_{1-4}烷基，并且每个R^7独立地为H或C_{1-4}烷基；

[1439] 并且在相同的氮原子上的两个R^4，R^5，R^6，或R^7可以一起形成任选含有另外的N，O或

S作为环成员的5-6元杂环并且任选地被至多两个选自C_{1-4}烷基，氧代，卤素，OH和C_{1-4}烷氧基的基团取代。

[1440] 在一个实施方案中，将PD-1抗体分子与PCT公开号WO2014/151616中公开的化合物组合使用以治疗病症，例如癌症，例如本文所述的癌症。在某些实施方案中，癌症是肺癌(例如非小细胞肺癌)。

[1441] 在另一个实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)包括ERK1/2 ATP竞争性抑制剂或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物或用于与ERK1/2 ATP竞争性抑制剂或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，ERK1/2ATP竞争性抑制剂是化合物A51或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913或PCT公开号WO 2015/066188中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-1抗体分子与化合物A51或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913或PCT公开号WO 2015/066188中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症。

[1442] 在一些实施方案中，PD-1抗体分子与选自化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29和化合物A33的一种或多种物质组合施用。

[1443] 在一些实施方案中，本文所述的组合(例如包含抗PD-1抗体分子的组合)与在免疫细胞测定法中(例如，在huMLR测定法、T细胞增殖测定法和B细胞增殖测定法的一者或多者中)具有已知活性的抗癌药组合施用。下文描述了示例性测定法。基于所述测定法，可以计算每种测试药物的IC_{50}。在实施方案中，抗癌药例如具有0-1μM、1-4μM或大于4μM，例如，4-10μM或4-20μM的IC_{50}。在实施方案中，第二治疗剂选自以下一者或多者：化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[1444] 在一些实施方案中，化合物A28(或与化合物A28相关的化合物)以大约5-10或10-30mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A22(或与化合物A22相关的化合物)以约200mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A17(或与化合物A17相关的化合物)以大约400-600mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A16(或与A16化合物相关的化合物)以大约400-600mg PO qDay的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A29(或与化合物A29相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A24(或与化合物A24相关的化合物)以大约200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A23(色瑞替尼)(或与色瑞替尼相关的化合物)以大约750mg每日一次的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A8(或与化合物A8相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A5(或与化合物A5相关的化合物)以大约100-125mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A6(或与化合物A6相关的化合物)以约100mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A1(或与化合物A1相关的化合物)以大约200-300或200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A40(或与化合物A40相关的化合物)以大约150-250mg的剂量施用。在实施方案中，化合物A10(或与化合物A10相关的化合物)以大约400至700mg的剂量施用，例如，每周施用3次，使用2周和停用1周。在实施方案中，BCR-ABL抑制剂以大约20mg每日两次-80mg每日两次的剂量施用。

[1445] 下文提供示例性huMLR测定法和B细胞或T细胞增殖测定法。

[1446] 人混合淋巴细胞反应

[1447] 混合淋巴细胞反应(MLR)是一种功能测定法，其测量来自一名个体(应答者)的淋

巴细胞对来自另一名个体(刺激者)的淋巴细胞的增殖反应。为了进行同种异型MLR,来自三名供者的外周血单个核细胞(PBMC)从HLA型未知的暗黄覆盖层(来自Bern and Aarau,瑞士的Kantonspital Blutspendezentrum)分离。在0.2mL含有RPMI 1640GlutaMAX™连同10%胎牛血清(FCS)、100U青霉素/100μg链霉素、50μM 2-巯基乙醇的培养基中以2x 10^5制备细胞。通过按1:1比率混合来自两名不同供者的PBMC,建立各个双向反应,并且在存在或不存在测试化合物的8点浓度范围下,在平底96孔组织培养板中于37℃,5% CO_2一式三份进行6天共培养。细胞用^{3}H-TdR(1μCi/0.2mL)脉冲标记最后培养的16小时并且使用掺入的放射性活度作为细胞增殖的度量。对每种化合物计算抑制50%最大huMLR反应的浓度(IC_{50})。使用环孢菌素作为huMLR抑制作用的阳性对照。

[1448] 人B细胞增殖测定法

[1449] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受负向B细胞分离。在平底96孔培养板中,将B细胞以9x10^4个/孔的浓度重悬于培养基(RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗IgM抗体分子(30μg/mL)和IL-4(75ng/mL)或通过CD40配体(3μg/mL)和IL-4(75ng/mL)进行B细胞刺激。在37℃、10% CO_2培养72小时后,将细胞用^{3}H-TdR(1μCi/孔)脉冲标记最后培养6小时。随后收获B细胞并使用闪烁计数器测量胸苷的掺入。计算每种重复处理的均值并且将这些数据在XLfit 4中作图以确定相应的IC_{50}值。

[1450] 人T细胞增殖测定法

[1451] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受T细胞负向分离。在平底96孔培养板中,将T细胞以8x10^4个/孔的浓度配制于培养基(RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗CD3抗体分子(10μg/mL)或通过人抗CD3抗体分子(5μg/mL)和抗CD28抗体分子(1μg/mL)进行T细胞刺激。在37℃、10% CO_2培养72小时后,将细胞用^{3}H-TdR(1μCi/孔)脉冲标记最后培养6小时。通过胸苷的掺入测量细胞增殖,从而允许确定每种测试化合物的IC_{50}。

[1452] 避孕

[1453] 在本文公开的任何方法的一些实施方案中,受试者在接受包含本文所述抗PD-1抗体分子的疗法(例如联合疗法)之前、期间或之后使用避孕(例如避孕药)。不希望受理论束缚,认为在某些实施方案中,在接受疗法(例如联合疗法)之前、期间或之后使用避孕一段时间可以降低或预防胚胎毒性的风险,如增加流产或早产儿死亡。

[1454] 在某些实施方案中,本文所述的方法包括向正在接受或已经接受包含本文描述的抗PD-1抗体分子的疗法(例如联合疗法)的受试者(例如女性受试者)施用避孕药。在其它实施方案中,避孕药与包含本文所述的抗PD-1抗体分子的疗法(例如,联合疗法)组合用于治疗本文所述的病症,例如本文所述的癌症。在其他实施方案中,避孕药与包含本文所述的抗PD-1抗体分子的疗法(例如,联合疗法)组合用于以降低或预防胚胎毒性的风险,例如增加的流产或早产儿死亡。

[1455] 在一些实施方案中,例如由医疗保健提供者建议受试者在受试者怀孕或已知怀孕时或者处于怀孕风险时停止包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如,联合疗法)。在其他实施方

案中，当受试者怀孕或已知怀孕时，或者处于怀孕风险中时，受试者停止包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)。

[1456] 在一些实施方案中，受试者(例如女性受试者)使用有效避孕(本文有时称为避孕期)的时期的持续时间可至少部分地通过抗PD-1抗体分子的血清半衰期(T1/2)确定。在避孕期间，受试者可能已完成治疗，或仍在接受治疗。在某些实施方案中，避孕期包括最后一次治疗剂量(例如，抗PD-1抗体分子的最后一次剂量)后的时期。在其他实施方案中，避孕期进一步包括受试者正在接受治疗(例如，抗PD-1抗体分子)的时期。

[1457] 在一些实施方案中，避孕期包括例如在最后一剂抗PD-1抗体分子后50天或更多，例如60天或更多，80天或更多，90天或更多，100天或更多，110天或更多，120天或更多，130天或更多，140天或更多，150天或更多，160天或更多，170天或更多，180天或更多，190天或更多，200天或更多，220天或更多，240天或更多，260天或更多，280天或更多，或300天或更多的时间。在某些实施方案中，避孕期包括例如在最后一剂抗PD-1抗体分子后150天或更多的时间。在某些实施方案中，避孕期包括当受试者接受抗PD-1抗体分子时，在最后一剂抗PD-1抗体分子后150天或更多的时间。

[1458] 在一些实施方案中，避孕期为抗PD-1抗体分子的血清半衰期的至少2,3,4,5,6,7,8,9或10倍。在某些实施方案中，避孕期是抗PD-1抗体分子的血清半衰期的至少5倍。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子的血清半衰期为10天至30天，例如15天至25天，17天至23天，或19天至21天，例如15天或更多，16天或更多，17天或更多，18天或更多，19天或更多，20天或更多，21天或更多，22天或更多，或23天或更多。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子的血清半衰期在17天至23天之间，例如约19天，20天，21天，22天或23天。

[1459] 在一些实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)之前使用避孕。在其他实施方案中，受试者在包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)期间使用避孕。在其他实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)后使用避孕。

[1460] 在某些实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)期间和之后使用避孕。在其他实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)之前、期间使用避孕。在其他实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)之前和之后使用避孕。在其他实施方案中，受试者在接受包含抗PD-1抗体分子的疗法(例如，联合疗法)期间和之后使用避孕。

[1461] 在一些实施方案中，在受试者施用抗PD-1抗体分子之前至少1,3,7,14或28天，或至少1,2或3个月，例如在第一剂量的抗PD-1抗体分子之前，受试者使用避孕。

[1462] 在其他实施方案中，在疗法(例如，联合疗法)期间，给受试者施用抗PD-1抗体分子期间，例如在抗PD-1抗体分子的第一次和最后一次剂量之间，受试者使用避孕至少一次，两次，三次，四次，五次，六次，七次，八次，九次或十次。

[1463] 在其他实施方案中，在施用抗-PD-1抗体分子后，例如，在最后一次剂量的抗PD-1抗体分子之后，受试者使用避孕至少90,100,110,120,130,140,150,160,170,180,190,200,210,220,230,240,250,260,270,280,290,或300天，或至少3,4,5,6,7,9,或10个月。

[1464] 受试者可以使用多种类型的避孕(例如避孕药)。例如，避孕可以是装置，药物，方法或其任何组合。可由受试者使用的示例性避孕类型(例如，避孕药)包括但不限于：节育植

入物(例如依托孕烯),节育贴剂,节育片剂(例如孕激素和/或雌激素),节育海绵(例如甲羟孕酮),节育海绵,节育阴道环,作为节育的母乳喂养,宫颈帽,避孕套,隔膜,女用安全套,基于生育意识的方法,宫内节育器(IUD或线圈),早晨避孕药丸(紧急避孕药),体外性交(outercourse,杀精子剂,女性绝育(输卵管绝育),输精管切除术,体外射精(withdrawal)(拔出法)或其组合。

[1465] 在一些实施方案中,受试者是女性,例如具有生殖能力的女性。女性生殖能力可受多种因素影响,例如年龄,健康,遗传,病理状况或环境暴露。在某些实施方案中,受试者年龄在15至50岁之间,例如在18至45岁之间,在20至40岁之间或在25至35岁之间。在一些实施方案中,受试者至少20,25,30,35,40或45岁。

[1466] 生物标志物

[1467] 本发明的特征还在于评估或监测受试者(例如患有癌症,例如本文所述的癌症的受试者)中本文所述的疗法(例如,联合疗法)的有效性的方法。该方法包括获取疗法有效性的值,其中所述值指示疗法的有效性。

[1468] 在实施方案中,对疗法的有效性值包括以下的一种,两种,三种,四种,五种,六种,七种,八种,九种或更多种(例如全部)的量度:

[1469] (i)肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)表型的参数;

[1470] (ii)骨髓细胞群体的参数;

[1471] (iii)表面表达标志物的参数;

[1472] (iv)免疫应答生物标志物的参数;

[1473] (v)系统性细胞因子调节的参数;

[1474] (vi)循环游离DNA(cfDNA)的参数;

[1475] (vii)系统性免疫调节的参数;

[1476] (viii)微生物组的参数;

[1477] (ix)循环免疫细胞中活化标志物的参数;或

[1478] (x)循环细胞因子的参数。

[1479] 在一些实施方案中,TIL表型的参数包括在受试者中,例如在来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中TIL计数的苏木精和曙红(H&E)染色,CD8,FOXP3,CD4或CD3的一种,两种,三种,四种或更多种(例如全部)的水平或活性。在一些实施方案中,骨髓细胞群的参数包括受试者中例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中CD68或CD163中的一者或两者的水平或活性。在一些实施方案中,表面表达标志物的参数包括受试者,例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中PD-L1,LAG-3或TIM-3的一种,两种或更多种(例如全部)的水平或活性。在一些实施方案中,免疫应答的生物标志物的参数包括受试者中,例如来自受试者的样品(例如肿瘤样品)中的一种或多种基于核酸的标志物的水平或序列。在一些实施方案中,系统性细胞因子调节的参数包括在受试者中,例如在来自受试者的样品(例如,血液样品,例如血浆样品)中IL-18,IFN-γ,ITAC(CXCL11),IL-6,IL-10,IL-4,IL-17,IL-15,或TGF-β的1,2,3,4,5,6,7,8或更多(例如全部)种的水平或活性。在一些实施方案中,cfDNA的参数包括在受试者中,例如在来自受试者的样品(例如,血液样品,例如血浆样品)中一种或多种循环肿瘤DNA(cfDNA)分子的序列或水平。在一些实施方案中,系统性免疫调节的参数包括在受试者中,例如在来自受试者的样品(例如,血液样品,例如PMBC样品)中活化的免疫细胞(例如CD3

表达细胞，CD8表达细胞或两者)的表型表征。在一些实施方案中，微生物组的参数包括在受试者中，例如在来自受试者的样品(例如粪便样品)中微生物组中一种或多种基因的序列或表达水平。在一些实施方案中，循环免疫细胞中活化标志物的参数包括在样品中(例如，血液样品，例如血浆样品)中循环CD8+，HLA-DR+Ki67+，T细胞，IFN-γ，IL-18或CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)表达细胞的1,2,3,4,5或更多(例如全部)的水平或活性。在一些实施方案中，循环细胞因子的参数包括受试者中，例如来自受试者的样品(例如血液样品，例如血浆样品)中IL-6的水平或活性。

[1480] 在一些实施方案中，评估或监测包括生物标志物分析。例如，可以在本文描述的一种或多种生物标志物的分子水平和/或细胞水平上评估或监测疗法的有效性。在一些实施方案中，标志物的改变可能与临床结果有关。表8中描述了示例性生物标志物和样品收集。

[1481] 表8.示例性生物标志物和样品收集

[1482]

样品类型	访问/时间点	体积	标志物	目的
新获得的肿瘤活组织检查*	筛选(第-28 到第-1天)	核心穿刺活检3-6次	H&E, CD8, FOXP3, CD4, CD3 CD68, CD163 表	TIL表型的表征髓样细胞群体表面表达标志物评估免疫反应的
	周期3第1-15天(在第1天和第15天之			

[1483]

	间任何时间;但是,活检收集发生在剂量后) 在疾病进展(非计划的)**		达 PD-L1, LAG-3, TIM-3 基于核酸的(DNA 或 RNA 测序或定量)	其他生物标志物
血液(血浆)	筛选(剂量前) C1D1 (剂量后) C1D15 (剂量后) C2D1 (剂量后) C2D15 (剂量后)	每个时间点 8mL	全身性细胞因子(*例如*, IL-18, IFN-γ, ITAC (CXCL11), IL-6, IL-10, IL-4, IL-17, IL-15, TGF- β)	全身性细胞因子调节
血液(血浆)	筛选(剂量前) 治疗结束(任何时间)	每个时间点 10 ml	循环肿瘤 DNA(cfDNA) 中的 DNA 测序	评估 cfDNA 作为替代
血液(PBMC)	筛选 C1D1 剂量后 C1D15 剂量后 C2D1 剂量后 C2D15 剂量后	每个时间点 8mL	活化的免疫细胞(例如 CD3, CD8)的表型表征	全身性免疫调节
*如果新获得的肿瘤样品在研究入口时无法安全收集,如果最近获得了档案样品,则档案样品可被替代。 **疾病进展活检将在进展时收集,即使不在初始治疗期。				

[1484] 在一些实施方案中,获得可评估的配对肿瘤样品以评估对肿瘤微环境的药效学效应。在某些实施方案中,肿瘤样品在筛选时和大约两个治疗周期后获得。在其他实施方案中,在治疗期间发生的疾病进展时获得肿瘤样品。

[1485] 在一些实施方案中,用于肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)计数的苏木精和曙红(H&E)-

染色的载玻片的初始评估用于指导肿瘤微环境的进一步IHC分析，例如通过IHC对TILs(例如CD8，CD3，CD4或FOXP3)，骨髓细胞群(例如CD163或CD68)，表面标志物，例如LAG-3，TIM-3或PD-L1的一种或多种表征。用于评估免疫反应生物标志物的其他方法，如基于核酸(DNA或RNA测序或定量)的方法或其他方法可用于此快速发展的科学领域。

[1486] 免疫细胞(包括淋巴细胞和巨噬细胞)的肿瘤浸润程度，调节性T细胞的变化和/或肿瘤活检组织中基因表达的变化可以有助于决定给定组合的任何益处。

[1487] 在一些实施方案中，如表8中所述收集血液样品以表征血浆中细胞因子的循环水平和循环免疫细胞中活化的标志物。不希望受理论束缚，相信在一些实施方案中，一种或多种循环CD8+，HLA-DR+Ki67+，T细胞，IFN-γ，IL-18，或CXCL11(IFN-γ诱导的CCK)表达细胞数目的增加表明预先存在的引发的免疫应答的增加，而IL-6的减少表明减少的髓细胞来源的抑制细胞(MDSC)(Herbst et al.(2016)Lancet 387(10027):1540-50;Tumeh et al.(2014)Nature p.568-71;Powles et al.(2014)Nature p.558-62)。在一些实施方案中，在筛选和/或治疗结束时获得血液样品以分析循环游离DNA(cfDNA)，例如以评估与临床结果的任何相关性。本领域已知的任何其他标志物或方法也可以使用。在一些实施方案中，运行组合化合物特异性标志物以确定在疗法中使用的较低剂量下的药效学活性，其是或可能低于先前建立的剂量。

[1488] 核酸

[1489] 本发明也表征了包含下述核苷酸序列的核酸，所述核苷酸序列编码如本文所述的抗PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区及CDR或高变环。例如，本发明表征了第一核酸和第二核酸，所述第一核酸和第二核酸分别编码选自本文公开的一种或多种抗体分子中的抗PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区。该核酸可以包含如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一或者与本文各表中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[1490] 在某些实施方案中，核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，所述重链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个或更多个取代(例如，保守性取代)序列)。在其他实施方案中，核酸可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，所述轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个或更多个取代(例如，保守性取代)序列)。又一个实施方案中，核酸可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列，所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个或更多个取代(例如，保守性取代)序列)。

[1491] 在某些实施方案中，核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，所述重链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列、与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中，核酸分子可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列，所述轻链可变区具有如本文各

表中所述的核苷酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中,核酸分子可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。

[1492] 在另一个方面,本申请表征了含有本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于单一载体或分立载体中,所述载体存在于相同的宿主细胞或分立的宿主细胞中,如下文中更详细描述。

[1493] 在某些实施方案中,提供了包含一个或两个核苷酸序列的一种或多种核酸分子,所述核苷酸序列编码抗PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区、CDR、高变环、构架区。在某些实施方案中,编码抗PD-1抗体分子的核苷酸序列是经密码子优化的。例如,本发明表征了第一核酸和第二核酸,所述第一核酸和第二核酸分别编码选自如表1中总结的BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E的一种或多种抗体分子中的抗PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区,或与之基本上同一的序列。例如,该核酸可以包含如表1和表2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[1494] 在其他实施方案中,核酸分子包含编码重链可变结构域和/或重链恒定区的核苷酸序列,所述重链可变结构域和/或重链恒定区包含BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D或BAP049-克隆E的氨基酸序列;或如表1中所述的氨基酸序列;或表1中的核苷酸序列;或与任一前述序列基本上同一的序列(例如,与之至少85%、90%、95%、99%或更多同一的序列)。

[1495] 在其他实施方案中,核酸分子包含编码轻链可变结构域和/或轻链恒定区的核苷酸序列,所述轻链可变结构域和/或轻链恒定区包含BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D或BAP049-克隆E的氨基酸序列;或如表1中所述的氨基酸序列;或表1中的核苷酸序列;或与任一前述序列基本上同一的序列(例如,与之至少85%、90%、95%、99%或更多同一的序列)。

[1496] 编码抗PD-1重链和轻链的可变结构域和恒定区的前述核苷酸序列可以存在于分离的核酸分子中或相同的核酸分子中。在某些实施方案中,核酸分子包含编码前导序列的核苷酸序列,例如,表4中所示的前导序列或与其基本上同一的序列。

[1497] 在某些实施方案中,核酸分子包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如,保守性取代)的序列)。

[1498] 在另一个实施方案中,核酸分子包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三

个CDR或高变环的核苷酸序列，所述轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如，保守性取代)的序列)。

[1499] 在又一个实施方案中，核酸分子包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列，所述可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如，保守性取代)的序列)。

[1500] 在一个实施方案中，核酸分子包含编码抗PD-1抗体分子的核苷酸序列，所述抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中的轻链可变区位置102处的取代，例如，根据表1的轻链可变区(例如，对于鼠或嵌合的、未修饰的轻链可变区SEQ ID NO:16或24；或对于修饰的序列，为任一SEQ ID NO:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)的位置102处半胱氨酸至酪氨酸的取代或半胱氨酸至丝氨酸残基的取代。

[1501] 在另一个实施方案中，核酸分子包括如表1和表2中总结的BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的一个或多个重链构架区(例如，VHFW1(a型)、VHFW1(b型)、VHFW2(a型)、VHFW2(b型)、VHFW2(c型)、VHFW3(a型)、VHFW3(b型)、或VHFW4中任一者，或其任意组合，例如，如本文所述的构架组合)，或与之基本上同一的序列。例如，所述核酸分子可以包含如表1和2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[1502] 在另一个实施方案中，核酸分子包括如表1和表2中总结的BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D、或BAP049-克隆E中任一者的一个或多个轻链构架区(例如，VLFW1(a型)、VLFW1(b型)、VLFW1(c型)、VLFW1(d型)、VLFW1(e型)、VLFW2(a型)、VLFW2(b型)、VLFW2(c型)、VLFW3(a型)、VLFW3(b型)、VLFW3(c型)、VLFW3(d型)、或VLFW4中任一者，或其任意组合，例如，如本文所述的构架组合)，或与之基本上同一的序列。例如，该核酸分子可以包含如表1和表2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[1503] 在另一个实施方案中，核酸分子包含如本文所述的一条或多条重链构架区和一个或多个轻链构架区。重链构架区和轻链构架区可以存在于相同的载体或分立的载体中。

[1504] 载体和宿主细胞

[1505] 在另一方面，本发明表征了包含本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于单一载体中或分别的载体中，所述载体存在于相同宿主细胞或分立的宿主细胞中。

[1506] 在一个实施方案中，载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一个实施方

案中，载体包含本文所述的核苷酸序列。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)。

[1507] 可以使用众多载体系统。例如，一个类别的载体利用衍生自动物病毒例如牛乳头瘤病毒、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MOMLV)或SV40病毒的DNA元件。另一类载体利用衍生自RNA病毒如Semliki森林病毒、东方马脑炎病毒和黄病毒的RNA元件。

[1508] 另外，可以通过引入允许选择已转染宿主细胞的一个或多个标记，选出已经使DNA稳定整合入其染色体的细胞。标志物可以例如向营养缺陷型宿主提供原养型、杀生物抗性(例如，抗生素)或重金属(如铜)抗性等。选择标记基因可以与待表达的DNA序列直接连接或通过共转化引入相同的细胞中。也可能需要额外元件以便最佳合成mRNA。这些单元可以包括剪接信号，以及转录启动子、增强子和终止信号。

[1509] 一旦已经制备了用于表达的含有构建体的表达载体或DNA序列，则可以将表达载体转染或引入适宜的宿主细胞中。多种技术可以用来实现这个目的，如，例如，原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒的转导、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，将细胞在培养基中培育并且筛选适宜的活性。用于培养所产生的转染细胞和用于回收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，根据使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞变动或优化。

[1510] 本发明也提供宿主细胞，所述宿主细胞包含编码如本文所述的抗体分子的核酸。

[1511] 在一个实施方案中，宿主细胞经基因工程化以包含编码抗体分子的核酸。

[1512] 在一个实施方案中，通过使用表达盒，将宿主细胞基因工程化。短语“表达盒”指能够在与这类序列相容的宿主中影响基因表达的核苷酸序列。这类盒可以包含启动子、具有或不具有内含子的可读框和终止信号。也可以使用在实现表达时必需或有益的额外因子，例如，诱导型启动子。

[1513] 本发明也提供包含本文所述载体的宿主细胞。

[1514] 细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。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。

[1515] 在一些实施方案中，宿主细胞是真核细胞，例如，哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞或原核细胞，例如，大肠杆菌。例如，哺乳动物细胞可以是培养的细胞或细胞系。示例性哺乳动物细胞包括淋巴细胞系(例如，NSO)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)、COS细胞、卵母细胞细胞和来自转基因动物的细胞，例如，乳腺上皮细胞。

[1516] 表1.鼠、嵌合和人源化抗体分子的氨基酸序列和核苷酸序列。抗体分子包括鼠mAb BAP049、嵌合mAb BAP049-chi和BAP049-chi-Y、和人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆A至BAP049-克隆E。显示了重链CDR和轻链CDR、重链可变区和轻链可变区以及重链和轻链的氨基酸序列和核苷酸序列。

[1517]

BAP049 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 7	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
SEQ ID NO: 8	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 9	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGG ACTCTGGTCACTGTCTCTGCA
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC

[1518]

SEQ ID NO: 16	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 17	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

[1519]

		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

[1520]

		AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA

[1521]

		GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 25	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC

[1522]

		ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 26	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 27	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTGCACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-chi-Y HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC

[1523]

		ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGACCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC

[1524]

		TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFT TYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSED SAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT

[1525]

		TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGGTCTGAG CTGGTGAGGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTG TCCTGCAAGGCGTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGG CCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTAC ATGCACCTCGCCAGCCTGACATCTGAGGAC TCTGCGGTCTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-chi-Y LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT

[1526]

SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLA VYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGACTGTGACAGCAGGAGAGAAGGTCACT ATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCT AAACTGTTGATCTTCTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACC ATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCA GTTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA

[1527]

		GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT

[1528]

		ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA

[1529]

		TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGGACAGAATTCACTCTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

[1530]

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC

[1531]

		GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG

[1532]

		GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS

[1533]

SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT

[1534]

		CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR

[1535]

		ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGATCCCACCTCGATTCAGTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCACA ATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC

[1536]

		ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG

[1537]

		CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA

[1538]

		GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYME_SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYME_SSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFP_APCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY

[1539]

		SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC

[1540]

		TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 57	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGA AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTCACC ATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT

[1541]

		GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[1542]

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
SEQ ID NO: 41	DNA HC	TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNF␣T
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

[1543]

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC

[1544]

		GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC

[1545]

		ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

[1546]

SEQ ID NO: 63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 65	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG

[1547]

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTIGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC

[1548]

		CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA

[1549]

		ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC

[1550]

		ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG

[1551]

		GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS

[1552]

		LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC

[1553]

SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC

[1554]

		CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG

[1555]

		GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV

[1556]

		QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

[1557]

		AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-huml1 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC

[1558]

		AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC

[1559]

		ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS

[1560]

SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACC ATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCA CAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum13 HC		

[1561]

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC ACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTAC ATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC

[1562]

		ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA

[1563]

		GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 81	DNA LC	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCC CTGCCCGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCC ATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACC TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCT AAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF

[1564]

		DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC

[1565]

		AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA

[1566]

SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACC CTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACC CTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC

[1567]

		TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEW_GNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNT_YLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYT_PPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSR_TVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKS_SLSLGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAG GTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCC CCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG

[1568]

		GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

[1569]

SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 87	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED

[1570]

		TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 89	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAG GTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATC TCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACATTCACC ACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCC CCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAAT ATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTC GATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT CTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGAC ACGGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACT ACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACCGTGTCCTCCGCTTCCACC AAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCC TGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCA GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGC AACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGT CCCCCATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAG TTCCTGGGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTC CCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG GAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC CGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTC AGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAC

[1571]

		CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCTGGGTAAA
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTT CAGTCTGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACC ATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGTCTGTTA GACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCC AGGCTCCTCATCTATTGGGCATCCACTAGG GAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTACC ATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA

[1572]

		ACATATTACTGTCAGAATGATTATAGTTAT CCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGC CTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC CTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP049-Clone-A HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV

[1573]

		SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-A LC		

[1574]

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACC ATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC

[1575]

		CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-B HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC

[1576]

		GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCA TCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATT TCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG TCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTAC CCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACC ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-Clone-B LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

[1577]

		ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCT AAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCT AAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-C HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

[1578]

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 92	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCT ACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGGCAAC ATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTAC ATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCACCCGGTGGACA ACCGGCACAGGCGCTTATTGGGGCCAGGGC ACCACAGTGACCGTGTCCTCTGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC

[1579]

		GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-C LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 99	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTC CAGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACC ATCACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG

[1580]

		GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 100	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTC CAGTCCGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACC ATCACATGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-D HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS

[1581]

SEQ ID NO: 101	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCC CCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAAC ATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGGACC ACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 102	HC	EVQLVQSGAEVKKPGES_RISCKGSGYTFT TYWMHWIRQSPSRGLEW_GNIYPGTGGSNF DEKFKNRFTISRDNSKNT_YLQMNSLRAED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYT_PPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSR_TVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKS_SLSLG
SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATC TCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACCTTCACC ACCTACTGGATGCACTGGATCCGGCAGTCC CCCTCTAGGGGCCTGGAATGGCTGGGCAAC ATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTC GACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGTACCAGATGGACC ACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGC ACAACAGTGACCGTGTCCTCCGCTTCTACC AAGGGGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCC TGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTC CCCGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTAC AGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGC AGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGT AACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC

[1582]

		CCACCCTGCCCCCCCTGCCCAGCCCCCGAG TTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTC CCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTG GTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTC CAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG GAGCAGTTTAACAGCACCTACCGGGTGGTG TCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGG CTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTC TCCAACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAA AAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCT AGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTG TCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTAC CCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACC ACCCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGC TTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCAC AACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTG TCCCTGGGC
BAP049-Clone-D LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR

[1583]

		ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 105	DNA LC	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACC CTGTCACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACC CTGTCCTGCAAGTCCTCCCAGTCCCTGCTG GACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCC AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCCACCCGG GAATCTGGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCACC ATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCC ACCTACTACTGCCAGAACGACTACTCCTAC CCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTG GAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCAAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGT CTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGT GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049-Clone-E HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC

[1584]

		ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGC
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFT TYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF
SEQ ID NO: 91	HC	SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAA GTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATT AGCTGTAAAGGTTCAGGCTACACCTTCACT ACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAT ATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTC GACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGAC ACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACT ACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGC ACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCT TGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAC TCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCA TCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAG TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATT TCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAG GAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG
SEQ ID NO: 96	DNA HC	TCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGG

[1585]

		CTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTAC CCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCC AACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACC ACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTC AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC AACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
BAP049-Clone-E LC		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCT AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLL DSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACC CTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACA CTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCACTGCTG

[1586]

		GATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCT AGACTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGA GAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCT ACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTAC CCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTC GAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGC CTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCC GACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP049 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA

[1587]

		AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
BAP049-chi Y HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-chi Y LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum01 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum01 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum02 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT

[1588]

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum02 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum03 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum03 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum04 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum04 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC

[1589]

BAP049-hum05 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum05 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum06 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum06 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum07 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum07 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT

[1590]

SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum08 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum08 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum09 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum09 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum10 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

[1591]

SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum10 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum11 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum11 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum12 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum12 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum13 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

[1592]

SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum13 LC		
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum14 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum14 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum15 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
BAP049-hum15 LC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA

[1593]

		AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-hum16 HC		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAAC TTCGATGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
BAP049-hum16 LC		
SEQ ID NO; 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGA AATCAAAAGAACTTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAA AAGAACTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
BAP049-Clone-A HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAAC TTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-A LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGC AACCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAG AAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-B HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAAC TTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

[1594]

BAP049-Clone-B LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-Clone-C HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
BAP049-Clone-C LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-D HC		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCTGGCACCGGCGGCTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCTGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCCTAT
BAP049-Clone-D LC		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
BAP049-Clone-E HC		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAAC

[1595]

		TTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-Clone-E LC		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAG AAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[1596] 表2.人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-克隆A至BAP049-克隆E的重链构架区和轻链构架区的氨基酸序列和核苷酸序列

[1597]

	氨基酸序列	**核苷酸序列**
VHFW1 (type a)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAA AAAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGG GTTCT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGG GCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAG GTTCA (SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (type b)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW2 (type a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATG GATGGGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTG GATGGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (type b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTG GCTGGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGGCCTGGAATG

[1598]

		GCTGGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (type c)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (type a)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDT AVYYCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCAC AGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCAC CGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGG ACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCAC CGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)
VHFW3 (type b)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAC GCTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACAC CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGG ACACCGCCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (type a)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTC TGTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTC CGTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (type b)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTC TTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACCCTGTC

[1599]

		ACTGTCTCCAGGCGAGAGAGCTACCCTGTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAG CCTGAGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (type c)	DIVMTQTPLSLPVIPGEPASISC (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (type d)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCC CGTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1 (type e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC TGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (type a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCT CCTCATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (type b)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCCTAAGCT CCTGATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCT GCTGATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (type c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCT CCTGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (type a)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAE DAATYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAG CTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGG CACCGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAG CCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (type b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESE DAAYYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGG AACAGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAAT CTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPD	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGG

[1600]

(type c)	DFATYYC (SEQ ID NO: 202)	GACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGATGATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGG CACCGAGTTTACCCTGACCATCTCCAGCCTGCAGC CCGACGACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (type d)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPE DIATYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGG GACAGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGC CTGAAGATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGG CACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGC CCGAGGATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 210) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 211)

[1601] 表3.人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列

[1602]

HC	**IgG4 (S228P)突变体恒定区氨基酸序列(EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	**人κ恒定区氨基酸序列** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	**缺少C末端赖氨酸(K)的IgG4 (S228P)突变体恒定区氨基酸序列(EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY

[1603]

	RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	**IgG1 野生型** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	**IgG1 (N297A)突变体恒定区氨基酸序列(EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	**IgG1 (D265A, P329A)突变体恒定区氨基酸序列(EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	**IgG1 (L234A, L235A)突变体恒定区氨基酸序列(EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

[1604] 表4.人源化mAbs BAP049-克隆A至BAP049-克隆E的重链前导序列和轻链前导序列的氨基酸序列

[1605]

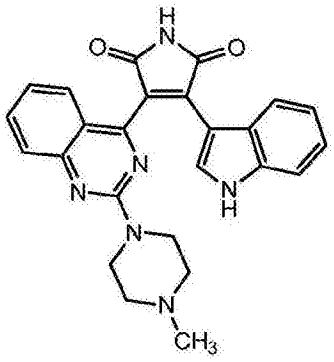
BAP049-克隆 A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)

[1606]

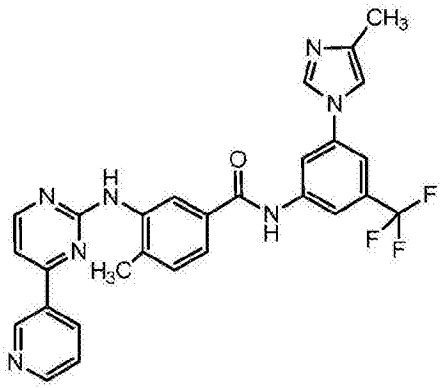
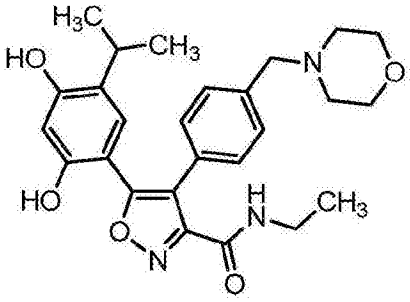
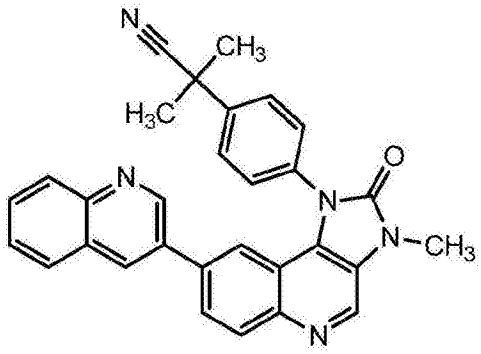
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-克隆 B	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-克隆 C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-克隆 D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO: 219)
	LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO: 220)
BAP049-克隆 E	HC	MAWVWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

[1607] 表7.可以与(例如,作为单一药物或与本文所述的其他免疫调节剂组合的)抗PD-1抗体分子组合施用的所选的治疗剂。本表中列出的每份公开通过引用方式完整并入本文,包括其中的全部结构式。

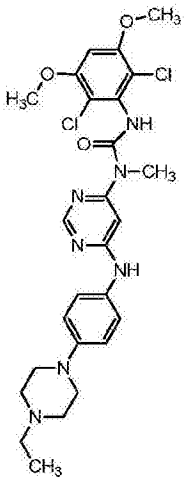
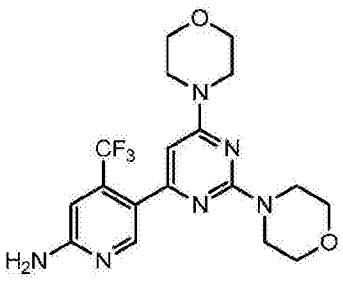
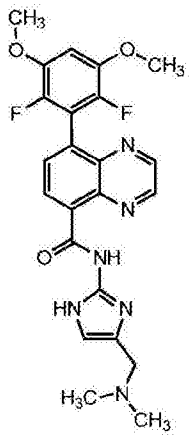
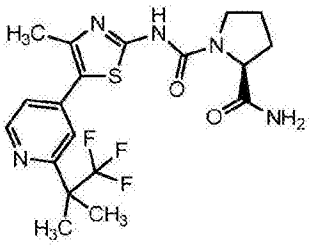
[1608]

化合物名称	通用名 商品名称	化合物结构	专利/专利申请公开
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549

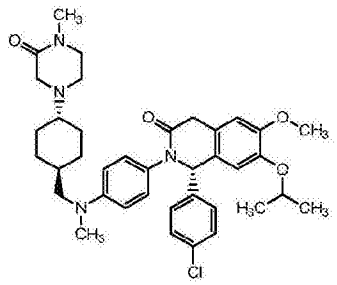
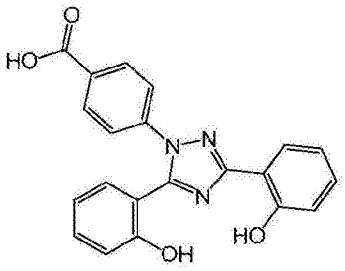
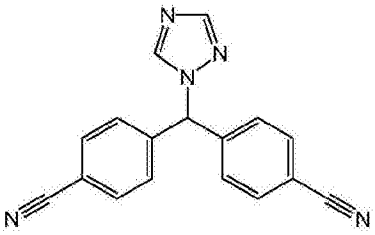
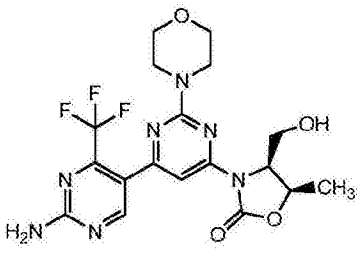
[1609]

A2	尼洛替尼 HCl 一水合物 TASIGNA ®	 HCl •H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8,552,002

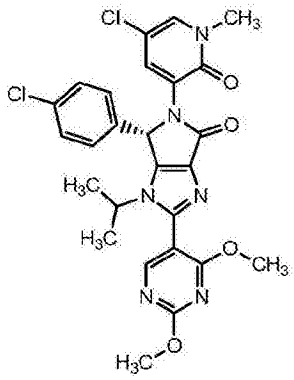
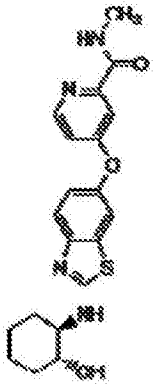
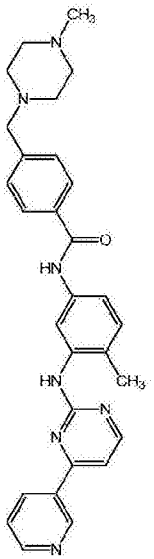
[1610]

			
A6	**Buparlisib**		**WO 2007/084786**
A7			**WO 2009/141386** **US 2010/0105667**
A8			**WO 2010/029082**

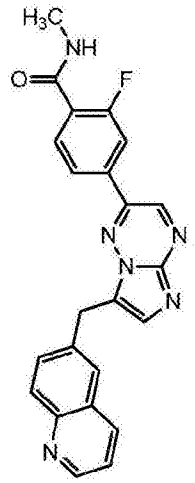
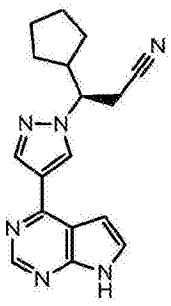
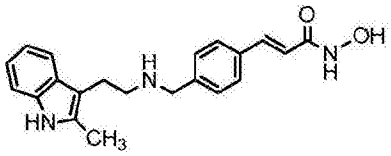
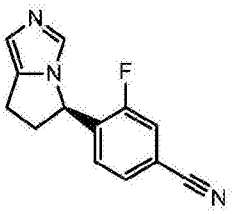
[1611]

A9		CYP17 抑制剂	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786
A11	地拉罗司 EXJADE®		WO 1997/049395
A12	来曲唑 FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574

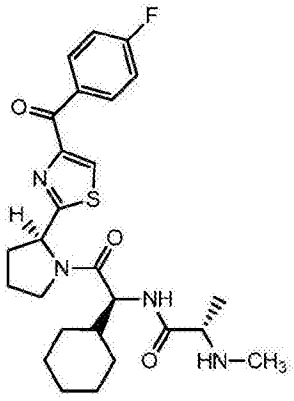
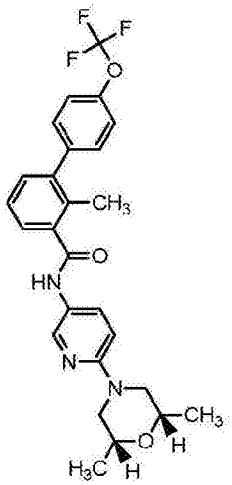
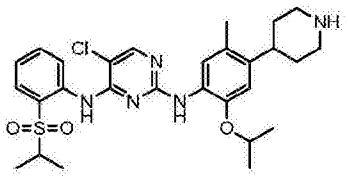
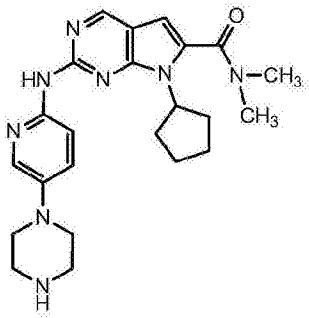
[1612]

A14			**WO 2013/111105**
A15			**WO 2005/073224**
A16	**甲磺酸伊马替尼 GLEEVEC ®**	 **甲磺酸盐**	**WO 1999/003854**
A17			**EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645**

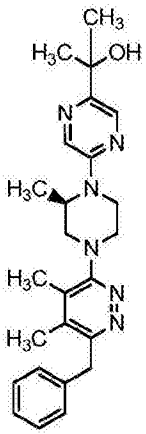
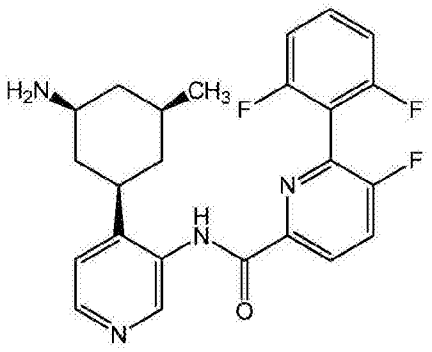
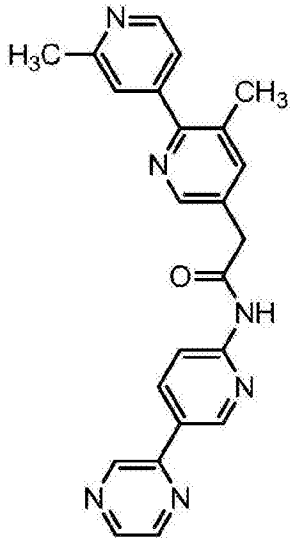
[1613]

		 二盐酸盐	
A18	磷酸鲁索利替 JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	帕比司他		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

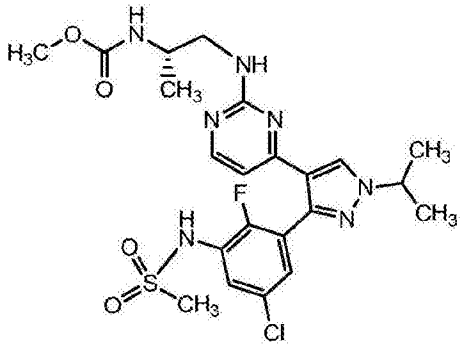
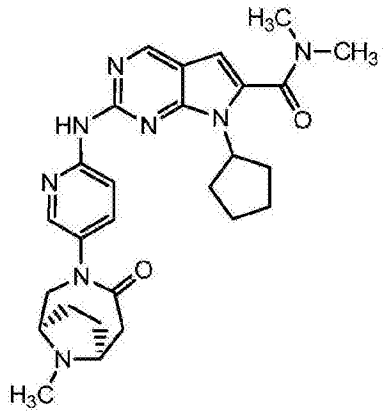
[1614]

A21			**WO 2008/01689** **EP 2051990** **US 8,546,336**
A22	**磷 酸 Sonidegib**		**WO 2007/131201** **EP 2021328** **US 8,178,563**
A23	**色瑞替尼 ZYKADIA™**		**WO 2008/073687** **US 8,039,479**
A24			**US 8,415,355** **US 8,685,980**

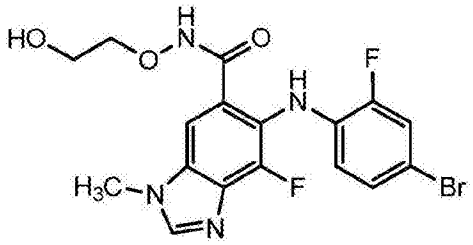
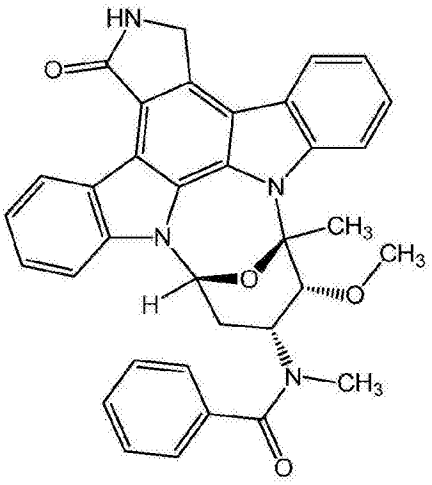
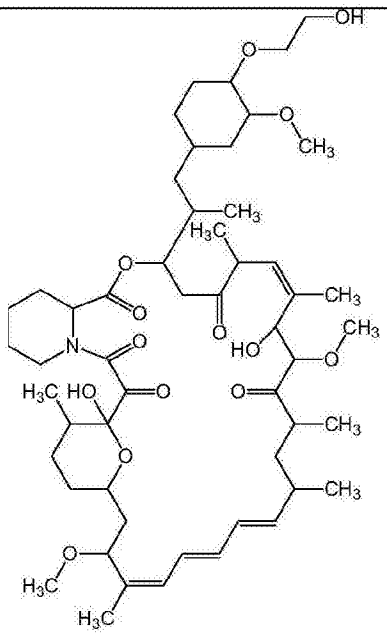
[1615]

A25			**WO 2010/007120**
A26		**针对 PRLR 的人单克隆抗体**	**US 7,867,493**
A27			**WO 2010/026124** **EP 2344474** **US 2010/0056576** **WO2008/106692**
A28			**WO 2010/101849**

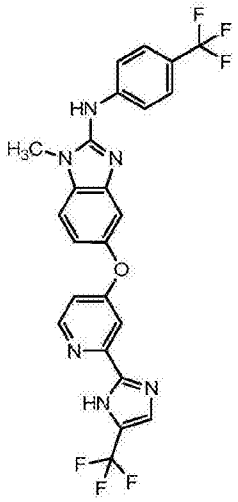
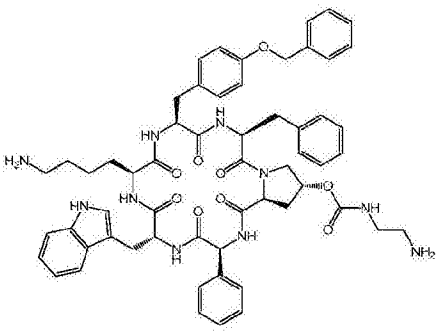
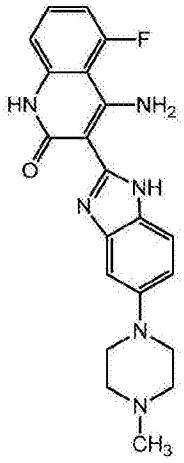
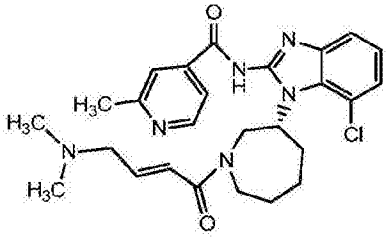
[1616]

A29	**Encorafenib**		**WO 2011/025927**
A30			**WO 2011/101409**
A31		**针对 HER3 的人单克隆抗体**	**WO 2012/022814** **EP 2606070** **US 8,735,551**
A32		**抗体药物缀合物(ADC)**	**WO 2014/160160** **Ab: 12425 (参见表 1，段落[00191])** **接头: SMCC (参见段落[00117]** **酬载: DM1 (参见段落[00111]** **还参见权利要求**

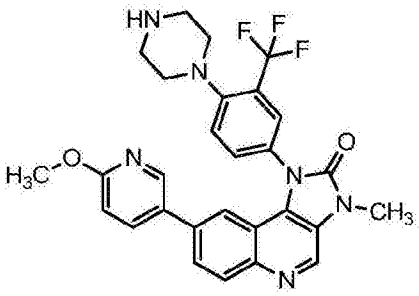
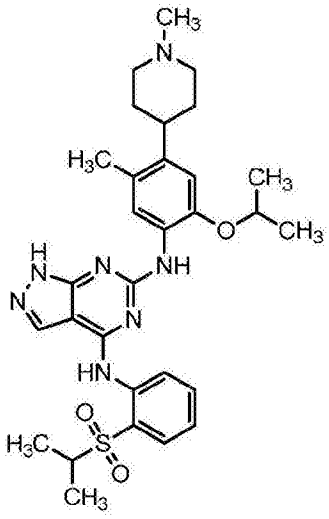
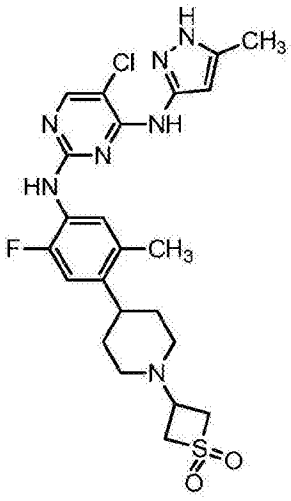
[1617]

			29
A33		针对 M-CSF 的单克隆抗体或 Fab	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
A35	米哚妥林		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	依维莫司 AFINITOR®		WO 2014/085318

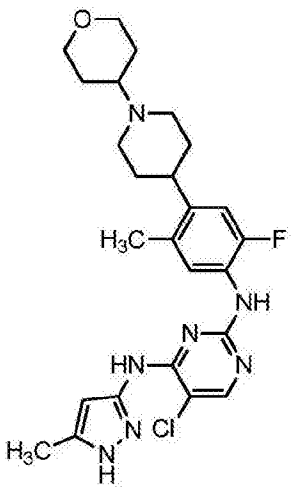
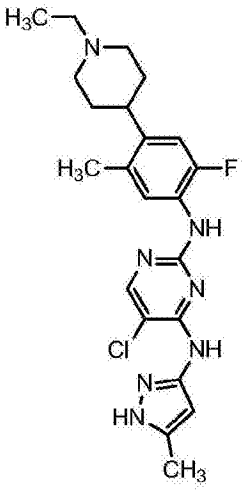
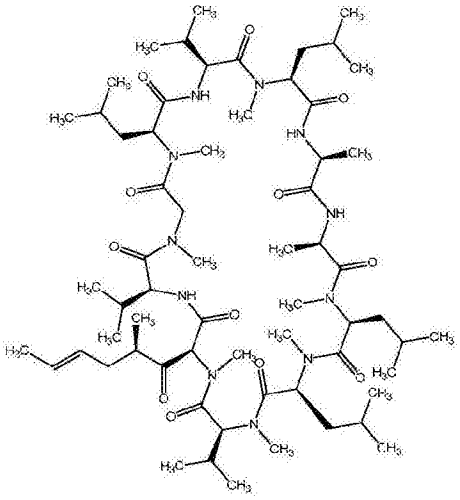
[1618]

A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	二门冬氨酸帕瑞肽 SIGNIFOR®		WO 2002/010192 US 7,473,761
A39	多韦替尼		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757

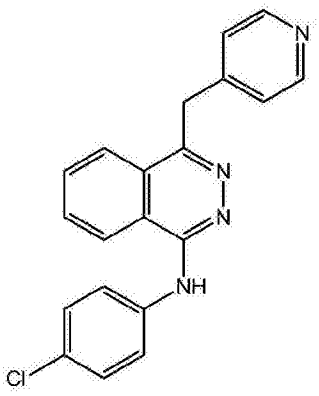
[1619]

A41			**WO 2006/122806**
A42			**WO 2008/073687** **US 8,372,858**
A43			**WO 2010/002655** **US 8,519,129**

[1620]

A44			**WO 2010/002655** **US 8,519,129**
A45			**WO 2010/002655**
A46	**Valspodar** **AMDRAY™**		**EP 296122**

[1621]

A47	琥珀酸瓦他拉尼	 琥珀酸盐	WO 98/35958
A48		IDH 抑制剂	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 抑制剂	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		cRAF 抑制剂	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 竞争性抑制剂	WO2015/066188

实施例

[1622] 描述以下实施例以辅助本发明的理解，而不意在且不应当以任何方式解释成限制其范围。

[1623] 实施例1：平台剂量(flat dosing)时间表的药代动力学分析

[1624] 基于药代动力学(PK)建模，预计使用平台剂量(flat dose)可以提供以适当Cmin浓度暴露于患者。超过99.5％的患者将高于EC50，超过93％的患者将高于EC90。预期利用每三周一次300mg(Q3W)或每四周一次400mg(Q4W)的示例性抗PD-1抗体分子的预计稳态平均Cmin将平均高于20ug/mL(最高重量，150kg)。

[1625] 表5.基于平台剂量方案的示例性PK参数

[1626]

PK 数据集中的患者数量	46
CL (mL/h)	10.9 [8.9, 13.2]; IIV: 62%
CL 上的重量指数	0.54 [0.021, 1.06]
SS 处的分配体积(L)	7.2 [6.5, 7.9]; IIV: 22%
半衰期(天)	20 [17, 23]; IIV: 64%
80kg 患者的预测的 Cmin(μg/mL)	31 [22, 42] (400mg q4w) 35 [26, 47] (300mg q3w)

[1627] 用任一剂量/方案(300mg q3w或400mg q4w)观察到的示例性抗PD-1抗体分子的预期平均稳态Cmin浓度将比EC50(0.42ug/mL)高至少77倍并且比EC90高约8.6倍。离体效力基于SEB离体测定中的IL-2变化。

[1628] 对于300mg Q3W或400mg Q4W,预计少于10%的患者实现低于3.6ug/mL的Cmin浓度。对于300mg Q3W或400mg Q4W,预计少于0.5%的患者实现低于0.4μg/mL的Cmin浓度。

[1629] 在图12中显示了在接受相同剂量的示例性抗PD-1抗体分子时,跨患者不同体重的预测Ctrough(Cmin)浓度。将基于体重的给药与固定剂量(3.75mg/kg Q3W对300mg Q3W和5mg/kg Q4W对400mg Q4W)比较。图12支持示例性抗PD-1抗体分子的平台给药。

[1630] 进一步验证PK模型。如图13所示,观察到的浓度对比模型预测的浓度位于统一线(the line of unity)上。图14A-14B显示该模型捕获累积、时间过程以及在受试者变异性内。

[1631] 实施例2:用于组合抗PD-1抗体和化合物A21的体内药理学

[1632] 将化合物A21与鼠同基因肿瘤模型MC38中的示例性抗PD-1抗体分子体内组合。向C57Bl/6小鼠植入1x10^{6}个MC38细胞/小鼠。在肿瘤植入后第4天开始给予载体和化合物A21(50mg/kg,口服,每日两次QW)4次剂量。给予同种型和抗小鼠PD-1 10mg/kg IV QW。

[1633] 如图15所示,用化合物A21(100mg/kg口服,每周1次,以50mg/kg分次给予,b.i.d.)和抗PD-1抗体(10mg/kg IV每周一次)的组合观察到协同活性,独立于LCL161单一药物功效。组合同龄组(cohort)实现了4个完全的应答(CR),而单一药物治疗都没有产生任何CR。

[1634] 实施例3:用于组合抗PD-1抗体和帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)的体内药理学

[1635] 在小鼠同基因肿瘤模型MC38中,将帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)与示例性抗PD-1抗体分子在体内组合。帕比司他(化合物A19)每隔一天以12mg/kg给药,所述剂量是导致药物暴露与在以批准的剂量和时间表治疗的患者中观察到的剂量相当的剂量。单剂帕比司他和联合用药观察到体重有一定减轻,帕比司他给药完成后体重恢复。如图16A-16B所示,用帕比司他(化合物A19)和抗PD1抗体分子(每周一次10mg/kg IV)的组合观察到实质

的协同活性:用该组合治疗的10只动物全部实现CR,相比,用单一药物PD-1抑制剂治疗的十只动物中的三只或用单一药物帕比司他治疗的十只动物中的两只实现CR。

[1636] 实施例4:抗PD-L1抗体和化合物A40的组合的体内药理学

[1637] 在A20淋巴瘤模型中将化合物A40与示例性抗PD-L1抗体分子在体内组合。如图17所示,抗PD-L1抗体和化合物A40或抗PD-L1抗体和依鲁替尼的组合比任何单一药剂更有效。化合物A40和依鲁替尼仅给药10天,并且总共给予5个剂量的抗PD-L1-抗体。尽管化合物A40和依鲁替尼仅短暂给药,但化合物A40加抗PD-L1抗体和依鲁替尼加抗PD-L1抗体对存活的影响延长超过60天。如图18所示,抗PD-L1抗体和化合物A40的组合还导致携带A20淋巴瘤同种异体移植物的小鼠中的肿瘤消退。

[1638] 实施例5:晚期实体瘤患者中示例性抗PD-1抗体分子的首次人I/II期研究

[1639] 抗体分子

[1640] 在该研究中测试的示例性抗体分子(BAP049-克隆E)是人源化抗程序性死亡-1(PD-1)IgG4单克隆抗体(mAb),其阻断程序性细胞死亡配体-1(PD-L1)和程序性细胞死亡配体-2(PD-L2)与PD-1的结合。它以高亲和力与PD-1结合并抑制PD-1的生物学活性。该抗体分子的氨基酸序列在本文表1中描述(VH:SEQ ID NO:38;VL:SEQ ID NO:70)。临床前毒理学研究结果显示,它具有有利的安全性。也在体内证实了其药物动力学活性。本实施例提供了来自这种抗体分子在晚期实体瘤成人中的首次人I/II期研究的数据。

[1641] 方法

[1642] 研究设计和治疗

[1643] 图19显示了施用于晚期实体瘤患者的示例性抗体分子的安全性和功效的I/II期多中心、开放标签的剂量增加和扩展研究的研究设计。

[1644] 患者用所述抗体分子治疗,直到他们经历了不可接受的毒性、根据改良的实体肿瘤免疫相关的反应评估标准([irRC],定义为所有测量的目标病灶的直径总和增加≥20%。以基线处或基线后记录的所有目标病灶的最小直径总和作为参考,在≥4周后进行第二次评估,必需证实进展。该总和还必须显示绝对增加≥5mm)的进行性疾病、和/或根据研究人员或患者的判断采取的治疗中断。

[1645] 在研究的剂量增加阶段,每2周(Q2W)或每4周(Q4W)静脉内(i.v.)施用抗体分子。评估了抗体分子的5种给药方案:1mg/kg Q2W、3mg/kg Q2W、10mg/kg Q2W、3mg/kg Q4W和5mg/kg Q4W。患者用抗体分子治疗,直至达到最大耐受剂量(MTD),或直至建立了较低的推荐II期剂量(RP2D)。采用抗体分子的剂量-暴露关系的贝叶斯线性模型和遵循过量控制原则的剂量增加的适应性贝叶斯逻辑回归模型,来指导剂量增加。

[1646] 研究目标和终点

[1647] 研究的目标和终点见表9。

[1648] 表9.研究目标和终点

[1649]

目标	终点
主要的	
对于抗 PD-1 抗体分子评估 RP2D 和/或 MTD	第一剂治疗后的暴露($AUC_{[0-336h]}$)；DLTs 的发生率
次要的	
表征抗 PD-1 抗体分子的 PK 特性	血清 PK 参数(例如，AUC、C_{max}、T_{max}、半寿期)；血清浓度对时间曲线
表征抗 PD-1 抗体分子的安全性和耐受性	安全性：AEs 和 SAEs 的发生率和严重程度，包括实验室参数、生命体征和 ECGs 的变化 耐受性：剂量中断、减少和剂量强度
评估抗 PD-1 抗体分子的初步抗肿瘤活性	ORR、PFS、DOR 和 DCR
探索的	
评估抗体分子的药物动力学作用	CD8+肿瘤浸润淋巴细胞计数

[1650] AEs，不良事件；AUC，曲线下面积；DCR，疾病控制率；DLTs，剂量限制性毒性；DOR，反应持续时间；ECGs，心电图；i.v.，静脉内注射；ORR，客观应答率；PK，药代动力学；PFS，无进展生存期；SAEs，严重不良事件。

[1651] 关键的入选标准

[1652] 将根据实体瘤应答评估标准(RECIST)1.1版确定的患有晚期/转移性实体瘤、患有可测量或不可测量疾病的患者包括在内，所述患者尽管采用了标准疗法但是已有进展或者不能耐受标准疗法、或者对所述患者没有标准疗法。东部肿瘤协作组的表现状态≤2。肿瘤适合于活组织检查，并且患者同意在基线处和在用研究药物治疗期间的肿瘤活组织检查。

[1653] 关键的排除标准

[1654] 排除有症状的中枢神经系统(CNS)转移的患者、或需要局部CNS导向治疗(如放疗或手术)的CNS转移、或在前2周内增加剂量的皮质类固醇。如果患者在研究治疗的第一剂的2周内接受了全身抗癌治疗、或先前接受指向PD-1或PD-L1治疗，则排除所述患者。除了肾上

腺功能不全情形中替代剂量类固醇之外，需要接受全身类固醇疗法的慢性治疗的患者、或者对其他单克隆抗体具有严重超敏反应史的患者也排除在外。

[1655] 评估

[1656] 使用国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)4.03版对不良事件(AEs)进行分级。自I期的所有患者获得跨多个时间点(对于Q2W，剂量后达336小时；和对于Q4W，剂量后达672小时)的全面药代动力学(PK)采样。进行初步群体PK分析以评估PK参数和评估体重作为协变量对清除和分布容积的影响。根据RECIST版本1.1，通过计算机断层扫描(CT)评估放射学反应。从第3周期第1天到第11周期第1天，每2个周期进行扫描，然后是每3个周期进行扫描，直至根据irRC发生疾病进展或患者停药。对于生物标记物分析，在筛选时收集存档肿瘤样本和新获得的治疗前肿瘤活检组织。治疗期间获得额外的肿瘤活组织检查。

[1657] 结果

[1658] 患者人口统计学和特征

[1659] 如表10所示，58名患者被纳入研究的I期部分。患者呈现多种多样的晚期实体瘤。4/58(7%)的患者接受了0个先前的抗肿瘤方案，7/58(12%)的患者接受了1种先前的抗肿瘤方案，13/58(22%)的患者接受了2种先前的抗肿瘤方案，和34/58(59%)的患者接受了≥3种先前的抗肿瘤方案。

[1660] 表10.患者人口统计学和特征

[1661]

特征	I 期的所有患者 N=58
中位值年龄，岁(范围)	55 (23–82)
性别，n (%)	
女性	26 (45)
男性	32 (55)
种族，n (%)	
高加索人	44 (76)
黑人	2 (3)
亚洲人	9 (16)
未知的	1 (2)
其他	2 (3)
WHO/ECOG 性能状态，n (%)	
0	24 (41)
1	33 (57)
2	1 (2)
疾病诊断，n (%)	
肛门癌	2 (3)
乳腺癌	2 (3)
肝胆管型肝癌	2 (3)
皮肤黑素瘤	1 (2)
食道癌	1 (2)
胃癌	1 (2)
头颈癌	3 (5)
肝细胞癌	2 (3)
脂肪肉瘤	3 (5)
转移性 RCC	6 (10)
NSCLC	1 (2)

[1662]

前列腺癌	1 (2)
SCLC	2 (3)
TNBC	1 (2)
其他	30 (52)
先前的抗肿瘤方案的数量，n (%)	
0	4 (7)
1	7 (12)
2	13 (22)
≥3	34 (59)

[1663] ECOG，东部肿瘤协作组；NSCLC，非小细胞肺癌；RCC，肾细胞癌；SCLC，小细胞肺癌；TNBC，三阴性乳腺癌；WHO，世界卫生组织。

[1664] 患者安排和暴露

[1665] 如表11所示，11/58(19％)的患者接受研究药物。截至数据截止的58名患者中，46名患者进行了>8周的研究；34名患者>12周的研究；20名患者>20周的研究；6名患者>36周的研究。表11还表明，治疗结束的主要原因是进展的疾病，这在39/58(67％)的患者中发生。在I期患者中，暴露的中位持续时间为14周(范围为2－46周)，在II期患者中，暴露的中位持续时间为2.86周(范围0.6－9.9周)。

[1666] 表11.患者安排

[1667]

	1mg/kg Q2W N=16	3mg/kg Q2W N=15	10mg/kg Q2W N=11	全部 Q2W 患者 N=42	3mg/kg Q4W N=6	5mg/kg Q4W N=10	全部 Q4W 患者 N=16	全部I期患者 N=58
安排的原因	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治疗的患者								
治疗中断	13 (81)	11 (73)	9 (82)	33 (79)	6 (100)	8 (80)	14 (88)	47 (81)
治疗继续*	3 (19)	4 (27)	2 (18)	9 (21)	0	2 (20)	2 (13)	11 (19)
治疗结束的主要原因								

[1668]

	1mg/kg Q2W N=16	3mg/kg Q2W N=15	10mg/kg Q2W N=11	全部 Q2W 患者 N=42	3mg/kg Q4W N=6	5mg/kg Q4W N=10	全部 Q4W 患者 N=16	全部I期患者 N=58
安排的原因	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
不良事件	1 (6)	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (2)
进展的疾病	11 (69)	8 (53)	7 (64)	26 (62)	6 (100)	7 (70)	13 (81)	39 (67)
患者/监护人决定	0	2 (13)	1 (9)	3 (7)	0	0	0	3 (5)
死亡	1 (6)	1 (7)	1 (9)	3 (7)	0	1 (10)	1 (6)	4 (7)

[1669] *在截止时间患者的治疗继续。

[1670] 剂量限制性毒性(DLTs)、临床PK和RP2D

[1671] 没有报道剂量限制性毒性。在图14中显示了模型预测的抗体分子按剂量和给药方案的浓度-时间曲线(周期1/周期3,如果可用的话;半对数视图)。通常在输注结束后1小时出现最大血清浓度(Cmax)。在暴露中观察到大约与剂量成比例增加,为从1-10mg/kg。用3mg/kg Q2W或5mg/kg Q4W,抗体分子在周期3达到约1000μg*天/mL的AUC_{0-336h}。

[1672] 在Q2W给药时观察到约2.1～3.4倍积累,和在Q4W给药时观察到约**1.6～2.2**倍积累。PK变异性呈现低至中度;主体变异性(几何平均CV%)对于Cmax为0.5至39.2%,和对于AUC0-336小时(周期1)为3.6至47.7%。从患者初步群体PK分析估计的半寿期为20(95%CI:17-23)天。

[1673] 基于群体药代动力学(PK)分析,预计400mg Q4W的平剂量达到约31μg/mL(90%CI:22-42)的平均稳态$C_{谷}$浓度,其超过PD-1阻断的离体EC_{50}0.42μg/mL(图12)。因此推荐的抗体分子II期剂量(RP2D)选择为400mg Q4W。预期300mg Q3W的替代给药方案达到与400mg Q4W类似的暴露,并且可用于Q3W日程安排更方便的组合方案中。

[1674] 安全性和耐受性

[1675] 在I期患者中,无论研究药物关系如何,最常见(发生于≥20%的患者)的全部等级不良事件(AEs)为恶心、乏力、贫血、腹泻、呼吸困难、呕吐、腹痛、食欲减退和便秘(表12)。无论研究药物关系如何,最常见(发生于≥10%的患者)的等级3/4AE为贫血。怀疑与研究药物有关的最常见(发生于≥20%的患者)全部等级AE是疲劳。怀疑与研究药物相关的等级3/4AEs少见,仅发生在3.4%的患者。在给药群组的不良事件谱中没有观察到趋势。

[1676] 表12.不考虑研究药物关系的不良事件(发生在≥20%患者中的任何等级－安全性集合)

	全部等级
优选的术语	n (%)
恶心	23 (40)
疲劳	21 (36)
贫血	19 (33)
腹泻	17 (29)
呼吸困难	17 (29)
呕吐	14 (24)
腹痛	13 (22)
食欲下降	13 (22)
便秘	12 (21)

[1677]

[1678] 只报告了在治疗期间或最后的研究药物90天内发生的不良事件。

[1679] 在II期患者中，无论研究药物关系如何，最常见(发生于≥10％的患者)的全部等级AEs是腹痛、便秘、咳嗽、食欲下降、呼吸困难、疲劳和增加的γ-谷氨酰转移酶。无论研究药物关系如何，最常见(发生于≥5％的患者)的等级3/4AE是腹痛和增加的γ-谷氨酰转移酶。怀疑与研究药物有关的最常见(发生在≥5％的患者中)的全部等级AE是疲劳、恶心和瘙痒。没有怀疑与研究药物有关的等级3/4AE的报导。

[1680] 没有输注反应或剂量减少的报导。一名患者由于不良事件(等级3呼吸困难)而中断治疗，未怀疑与研究药物有关。

[1681] 功效

[1682] 跨宽范围肿瘤类型的总体应答率和疾病控制率分别为2％和41％(表13)。图20可见每位放射照相可评估的患者肿瘤负荷随时间的变化情况。作为来自I期的截止数据的仍在研究中的患者的诊断包括：脂肪肉瘤(两名患者)、睾丸癌、非典型肺类癌、间变性甲状腺癌、梅克尔细胞癌、透明细胞肾细胞癌、黑色素瘤和三阴性乳腺癌(TNBC)。如图21A-21B所示，在一名转移性非典型性肺类癌肿瘤的患者中观察到伪进展(pseudo-progression)后的部分响应。如图21C所示，通过免疫组织化学染色在周期2第1天期间从该患者获得的肿瘤样品中检测到高水平的CD8+ T淋巴细胞。

[1683] 表13.最佳总体应答(基于研究者使用RECIST v1.1标准评估疾病状态)

[1684]

	1mg/kg Q2W (N=16) n (%)	3mg/kg Q2W (N=15) n (%)	10mg/kg Q2W (N=11) n (%)	全部 Q2W 患者 (N=42) n (%)	3mg/kg Q4W (N=6) n (%)	5mg/kg Q4W (N=10) n (%)	全部 Q4W 患者 (N=16) n (%)	全部 I 期患者 (N=58) n (%)
可评价的患者*	16	15	11	42	6	10	16	58
最佳总体应答								
完全应答 (CR)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
部分应答 (PR)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
稳定的疾病 (SD)	9 (56)	6 (40)	3 (27)	18 (43)	3 (50)	2 (20)	5 (31)	23 (40)
进展的疾病 (PD)	5 (31)	6 (40)	4 (36)	15 (36)	3 (50)	7 (70)	10 (63)	25 (43)
未知的	2 (13)	2 (13)	4 (36)	8 (19)	0 (0)	1 (10)	1 (6)	9 (16)

[1685]

	1mg/kg Q2W (N=16) n (%)	3mg/kg Q2W (N=15) n (%)	10mg/kg Q2W (N=11) n (%)	全部 Q2W 患者 (N=42) n (%)	3mg/kg Q4W (N=6) n (%)	5mg/kg Q4W (N=10) n (%)	全部 Q4W 患者 (N=16) n (%)	全部I期患者 (N=58) n (%)
总体应答率 (CR或PR)	0 (0)	1 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
90 %置信区间*	[0; 17]	[0; 28]	[0; 24]	[0; 11]	[0; 39]	[0; 26]	[0; 17]	[0; 8]
疾病控制率(CR 或 PR 或 SD)	9 (56)	7 (47)	3 (27)	19 (45)	3 (50)	2 (20)	5 (31)	24 (41)
90 %置信区间	[33; 77]	[24; 70]	[8; 56]	[32; 59.0]	[15; 85]	[4; 51]	[13; 55]	[30; 53]

[1686] SD包括具有最佳总体应答非CR/非PD的患者;使用确切(Clopper-Pearson)区间计算90％置信区间。

[1687] *可评估的患者定义为至少进行一次治疗后评估或在第一次基线后评估之前中断的患者

[1688] 总结:

[1689] 示例性的抗体分子耐受性良好,并具有可管理的安全性特征。选择RP2D为400mg Q4W。预期300mg Q3W的替代给药方案实现类似的暴露,并且可能是评估涉及所述抗体分子的某些联合治疗方案的更方便的替代方案。一名患者的初步功效数据表明,通过CD8+ T淋巴细胞增强的活性驱动的抗肿瘤应答预期为临床活性的PD-1抑制剂。

[1690] 实施例6:抗PD-1抗体和化合物A15的组合的体内药理学

[1691] 在根据TAM的存在和对抗PD-1的应答选择的MC38同基因结肠直肠癌模型中,将化合物A15与示例性抗PD-1抗体分子组合进行测试。如图22A-22C所示,与单独的抗PD-1相比,抗PD-1抗体和化合物A15的组合抑制肿瘤生长并增强存活。在该研究中,每周施用化合物A15(200mg/kg)与抗PD-1抗体分子组合比每天施用化合物A15(200mg/kg)与每周一次剂量的抗PD-1抗体分子的联合(11个完全应答者中的4个)和单独的抗PD-1抗体分子(11个完全应答者中的5个,每周给药)更有效(11个完全应答者中的8个)。在化合物A15的每周时间表的第二次剂量后2天观察到TAM的适度降低。化合物A15和抗PD-1组合的每周时间表的观察到的TAM动力学是短暂的,因为TAMs的数量在第二次剂量后7天恢复正常。在化合物A15加上抗PD-1抗体分子的每周时间表上测试的所有时间点(剂量后2和7天)均观察到肿瘤Treg的

减少。

[1692] 实施例7:在MC38结肠癌模型中与抗PD-1抗体组合的抗PD-L1抗体的活性

[1693] 在结肠腺癌的MC38鼠模型中测试示例性抗PD-1抗体分子和示例性抗PD-L1抗体分子的组合。使用替代抗小鼠PD-1抗体RMP1-14。如图23所示,在该模型中,相对于两种单一药剂,共同施用RMP1-14和抗PD-L1抗体分子导致增强的抗肿瘤活性。具体而言,抗PD-L1抗体分子和RMP1-14组合产生了具有完全应答的4/10只动物以及展示部分应答的3/10只动物。此外,组合疗法导致到达终点的中位时间非显著增加至46天,这比用同种型治疗的动物长21天,比单独任一抗体长20天以上。

[1694] 在国际专利申请公开号WO 2015/112900和题为"Antibody Molecules to PD-1and Uses Thereof,"的美国专利申请公开号US 2015/0210769中公开了其他实施方案和实施例,包括附图和表,将所述专利申请全文引入本文作为参考。

[1695] 通过引用方式并入

[1696] 本文提到的全部出版物、专利和登录号通过引用的方式完整并入本文,如同通过专门且独自地将每份单独的出版物或专利并入的引用方式。

[1697] 等同方案

[1698] 尽管已经讨论本发明的具体实施方案,但是以上说明书起说明性作用并且不起限制作用。一旦浏览本说明书及下文的权利要求书,本发明的许多变型对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完整范围应当通过参考权利要求、及其等同物的完整范围和本说明书及这类变型来确定。

序列表

<110> 诺华股份有限公司

<120> 抗PD-1的抗体分子及其用途

<130> C2160-7015WO

<140>
<141>

<150> 62/431,846
<151> 2016-12-09

<150> 62/414,128
<151> 2016-10-28

<150> 62/400,787
<151> 2016-09-28

<150> 62/381,384
<151> 2016-08-30

<150> 62/359,781
<151> 2016-07-08

<150> 62/347,331
<151> 2016-06-08

<150> 62/344,784
<151> 2016-06-02

<150> 62/331,371
<151> 2016-05-03

<150> 62/269,044
<151> 2015-12-17

[0001]

<160> 327

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 1
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 2
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 3
<211> 8

<210> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 3
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 5
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

[0002]

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 6
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 7
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 7
caggtccagc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 8
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

[0003] <400> 8
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 9
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 9
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

[0004]

<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：合成的肽"

<400> 11
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr
1 5

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 13
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 14
Trp Ala Ser
1

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys
1 5

<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

[0005]

<400> 16
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 17
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 17
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaa 339

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

[0006]
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 19
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 20
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 20
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0007] Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

[0008] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 21
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 21
caggtccagc tgcagcagcc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

[0009]

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 22

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

<210> 23
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 23
caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240

atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 24
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

[0010] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 25
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 25

gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 26
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 26
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

[0011]

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215 220

<210> 27
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 27
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 28

[0012]

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 30
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

[0013]

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 31
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 31

[0014]

caggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gaggcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggaaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgtagaca catcctccac cacagcctac 240
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aagatggact 300
actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360
aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660
cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720
cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900
agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
tctctgggta aa 1332

<210> 32

<210> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 32
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 33
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 34
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 34
[0015]
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 35
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 35
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 36
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 36
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

[0016]

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 37
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 37
gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

[0017]

<210> 38
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 39
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat attiatccig gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 40

[0018]
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

[0019] Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 41
<211> 1332

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

[0020]

<400> 41
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

actggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

ccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 42
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 42
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 43
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

[0021]

<400> 43
gaaatgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 44
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 44
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

```
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 45
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

[0022]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 45
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 46
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 46
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 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 47
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

[0023]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 48
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 48
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 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

[0024] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 49
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 49
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctggga tcccacctcg attcagtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca 240

attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 50
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

[0025] Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 51
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 52
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 52

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
        115                 120                 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
    130                 135                 140
```

[0026]

```
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
                165                 170                 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300
```

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

[0027]

<210> 53
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 53
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

cccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 54
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 54
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

[0028] Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 55
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 55
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 56
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 56

```
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
        35                  40                  45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65                  70                  75                  80
```

[0029]

```
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
                85                  90                  95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 57
<211> 660

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 57
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccatcaag gttcagtgga agtggatctg ggacagattt tactttcacc 240

atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 58
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0030] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 59
<211> 339
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 59
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

[0031]

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 61
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 61
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

[0032] ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 62
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 63
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 63
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctctgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 64
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0033] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 64
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 65
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 65
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

[0034] gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 66
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 66
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 67
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 67
gaaatgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctctgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cactttacc 240

[0035]

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 69
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

[0036]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 69
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 70
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 70
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 71
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

[0037]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 71
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 72
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 Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

[0038] Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 73
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 73
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 74
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 74
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 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

[0039] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 75
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 75
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctctgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 76
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 76
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 Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

[0040]

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 77
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 77
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120

tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 78
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 78
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

[0041] Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 79
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 79
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 80
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 80
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

[0042] Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 81
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 81
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttaacc 120

tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180

gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240

atcagtagcc tggaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300

ccgtacacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaac gtacggtggc tgcaccatct 360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600

gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 82
[0043]
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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 83
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 84
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 84
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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

[0044]

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

```
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225                 230                 235                 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
                245                 250                 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
            260                 265                 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
        275                 280                 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
    290                 295                 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305                 310                 315                 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
                325                 330                 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
            340                 345                 350
```

[0045]

```
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
        355                 360                 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385                 390                 395                 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
                405                 410                 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
            420                 425                 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
        435                 440
```

<210> 85
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 85
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactggat caggcagtcc 120

[0046]

ccatcgagag gccttgagtg gctgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttactg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

ccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 87
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351

<210> 88
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0047] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

[0048] Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 89
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 89
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaacttc 180

gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300

actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

ccccatgcc caccgtgccc agcacctgag ttcctggggg gaccatcagt cttcctgttc 720

cccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780

[0049] gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtg 960

tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080

agcctgacct gcctggtcaa aggcttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200

ttcttcctct acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260

tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320

tctctgggta aa 1332

<210> 90
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 90
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc t 351

<210> 91
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0050] Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

[0051] Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 92
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 92
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcgacaggct 120

accggccagg gcctggaatg gatgggcaac atctatcctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag agtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240

atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcac ccggtggaca 300

accggcacag gcgcttattg gggccagggc accacagtga ccgtgtcctc tgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccegccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgccccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agccccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

cccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 93
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

[0052]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 93
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 94
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 94
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgagtt taccctgacc 240

atctccagcc tgcagcccga cgacttcgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 95
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 95
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

[0053]

<210> 96
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 96
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtcccctcgt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccacttа ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga gccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 97
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 97
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccc aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

[0054] ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 98
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 98
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagccccc aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 99
<211> 339
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 99
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 100
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 100
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

[0055]

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 101
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 101
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc c 351

<210> 102
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

[0056]

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

[0057]

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 103
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 103
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagtcc 120

ccctctaggg gcctggaatg gctgggcaac atctaccctg gcaccggcgg ctccaacttc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtac cagatggacc 300

accggaaccg gcgcctattg gggccagggc acaacagtga ccgtgtcctc cgcttctacc 360

aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga ccagcggcgt gcacaccttc cccgccgtgc tgcagagcag cggcctgtac 540

agcctgagca gcgtggtgac cgtgcccagc agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt 600

aacgtggacc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gggtggagag caagtacggc 660

ccaccctgcc ccccctgccc agcccccgag ttcctgggcg gacccagcgt gttcctgttc 720

ccccccaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc ccgaggtgac ctgtgtggtg 780

gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 840

gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttta acagcaccta ccgggtggtg 900

tccgtgctga ccgtgctgca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgtaaggtc 960

tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct 1020

agagagcccc aggtctacac cctgccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccaggtg 1080

tccctgacct gtctggtgaa gggcttctac ccaagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140

aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc acccccccag tgctggacag cgacggcagc 1200

ttcttcctgt acagcaggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtcttt 1260

agctgctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagcctg 1320

tccctgggc 1329

<210> 104
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 104
[0058] gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaag 339

<210> 105
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 105
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctactgggc ctccacccgg 180

gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgactt taccttcacc 240

atctccagcc tggaagccga ggacgccgcc acctactact gccagaacga ctactcctac 300

ccctacacct tcggccaggg caccaaggtg gaaatcaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccaag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt 420

ctgctgaaca acttctaccc cagggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 106
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
多核苷酸"

<400> 106
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 107
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0059] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 107
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360

gtgttcatct tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480

cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 108
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 108
acttactgga tgcac 15

<210> 109
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 109
aatatttatc ctggtactgg tggttctaac ttcgatgaga agttcaagaa c 51

<210> 110
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 110
tggactactg ggacgggagc ttat 24

<210> 111
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 111
[0060] ggctacacat tcaccactta c 21

<210> 112
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 112
tatcctggta ctggtggt 18

<210> 113
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 113
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttgac c 51

<210> 114
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 114
tgggcatcca ctagggaatc t 21

<210> 115
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 115
cagaatgatt atagttatcc gtgcacg 27

<210> 116
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 116
agtcagagtc tgttagacag tggaaatcaa aagaacttc 39

<210> 117
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0061] <223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 117
tgggcatcc 9

<210> 118
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 118
gattatagtt atccgtgc 18

<210> 119
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 119
cagaatgatt atagttatcc gtacacg 27

<210> 120
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 120
gattatagtt atccgtac 18

<210> 121
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 121
aagtccagtc agagtctgtt agacagtgga aatcaaaaga acttcttaac c 51

<210> 122
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 122
acctactgga tgcac 15

<210> 123
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 123
aacatctatc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 124
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 124
tggacaaccg gcacaggcgc ttat 24

<210> 125
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 125
ggctacacct tcaccaccta c 21

<210> 126
<211> 18
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 126
tatcctggca ccggcggc 18

<210> 127
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 127
aagtcctccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c 51

<210> 128
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 128
tgggcctcca cccgggaatc t 21

[0063]

<210> 129
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 129
cagaacgact actcctaccc ctacacc 27

<210> 130
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 130
tcccagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc 39

<210> 131
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 131
tgggcctcc 9

<210> 132

<210> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 132
gactactcct acccctac 18

<210> 133
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 133
acctactgga tgcac 15

<210> 134
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 134
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

[0064]

<210> 135
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 135
tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 136
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 136
ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 137
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 137
taccccggca ccggcggc 18

<210> 138
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 138
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 139
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 139
tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 140
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 140
cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

[0065]

<210> 141
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 141
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 142
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 142
tgggcctct 9

<210> 143
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 143

gactatagct acccctac 18

<210> 144
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 144
aacatctacc ctggcaccgg cggctccaac ttcgacgaga agttcaagaa c 51

<210> 145
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 145
tggaccaccg gaaccggcgc ctat 24

<210> 146
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

[0066]

<400> 146
taccctggca ccggcggc 18

<210> 147
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 147
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 148
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 148
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttct 75

<210> 149

<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 149
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60

tcctgcaagg gctct 75

<210> 150
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 150
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttca 75

<210> 151
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0067] <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 151
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
20 25

<210> 152
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 152
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttct 75

<210> 153
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 153
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 154
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 154
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 155
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 155
tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc 42

<210> 156
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 156
tgggtccgcc aggctaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt 42

[0068]

<210> 157
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 157
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 158
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 158
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt 42

<210> 159
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 159

tggatccggc agtccccctc taggggcctg gaatggctgg gc 42

<210> 160
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
肽"

<400> 160
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 161
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 161
tgggtgcgac aggccccctgg acaagggctt gagtggatgg gt 42

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0069] <221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 162
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 163
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 163
agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg 60

agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 164
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 164
agagtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60

agatccgagg acaccgccgt gtactactgc acccgg 96

<210> 165
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 165
agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60

agatcagagg acaccgccgt ctactactgc actagg 96

<210> 166
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 166
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg
20 25 30

[0070]

<210> 167
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 167
agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga 96

<210> 168
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 168
aggttcacca tctcccggga caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaactccctg 60

cgggccgagg acaccgccgt gtactactgt accaga 96

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 169

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 170
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 171
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 171
tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33

<210> 172
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0071] <223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 172
tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33

<210> 173
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 173
tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc tcc 33

<210> 174
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 174
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 175
<211> 69

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 175
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgc 69

<210> 176
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 176
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60

atcacatgc 69

<210> 177
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

[0072]

<400> 177
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
20

<210> 178
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 178
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgc 69

<210> 179
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 179
gagatcgtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc 60

ctgtcctgc 69

<210> 180
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 180
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgt 69

<210> 181
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 181
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 182
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

[0073]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 182
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 183
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 183
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20

<210> 184
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 184

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgc 69

<210> 185
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 185
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
20

<210> 186
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 186
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgc 69

[0074]

<210> 187
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 187
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 188
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 188
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45

<210> 189
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 189
tggtatcagc agaagcccgg ccaggccccc agactgctga tctac 45

<210> 190
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 190
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctac 45

<210> 191
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 191
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 192
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

[0075] <400> 192
tggtatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat 45

<210> 193
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 193
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctac 45

<210> 194
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 194
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 195
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 195
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45

<210> 196
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 196
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 197
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 197
ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60

agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96

[0076]

<210> 198
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 198
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc 60

agcctggaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc 96

<210> 199
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 199
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96

<210> 200
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 200
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
20 25 30

<210> 201
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 201
gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60

aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96

<210> 202
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 202
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15

[0077]

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 203
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 203
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 204
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 204
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccg agtttaccct gaccatctcc 60

agcctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

<210> 205
<211> 32

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 205
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 206
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 206
ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96

<210> 207
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0078] <221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 207
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 208
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 209
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 209
ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 210
<211> 30
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 210
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30

<210> 211
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 211
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30

<210> 212
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

[0079] 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 Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

[0080] <210> 213
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 214
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
```

[0081]

```
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
```

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 215
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215
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

[0082]

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

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 Gly Lys
325 330

<210> 216
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216
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

[0083] 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 Hlis 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 Ala 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 Gly Lys
                325                 330
```

[0084]

<210> 217
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

```
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

Val Val Val Ala 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 Ala 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

[0085]

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 Gly Lys
325 330

<210> 218
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218
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 Ala Ala 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

[0086]

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 Gly Lys
325 330

<210> 219
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 219
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser

<210> 220
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 220
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys
20

<210> 221
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 221
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

[0087]

Val Gln Ala

<210> 222
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 222
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 223
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<400> 223
tggactactg ggacgggagc ttac 24

<210> 224
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 224
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 225
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 225
Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

[0088]

<210> 228
<211> 134
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 228
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser 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 Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala
130

<210> 229
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 229
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

[0089]

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Ala Asp
115

<210> 230
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 230
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser 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 Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg

<210> 231
<211> 101
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 231
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

[0090]

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro
100

<210> 232
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 232
g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa 37
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 233
Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 234
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的寡核苷酸"

<220>
<221> CDS
<222> (2)..(37)

<400> 234
g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c 38
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

[0091]

<400> 235
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 236
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 236
Met Tyr Pro Pro Tyr
1 5

<210> 237
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 237
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 238
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 238
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 Ser Ser Asn
20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr 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 Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

[0092] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

[0093]

<210> 239
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 239
Glu Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro
85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 240
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

[0094]

<400> 240
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Trp Glu Val Arg Ala Leu Pro Ser Val Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 241
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 241
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asp Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Ser
35 40 45

Glu Asp Ile Ile Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Ile Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Arg Asp Ser Asp Gln
85 90 95

Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105

<210> 242
<211> 440
<212> PRT
[0095] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190

Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

[0096] Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 243
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 243
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 Gln Ser Val Ser 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 Asp Ala Ser Asn 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 Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

[0097]

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 244
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 244
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val 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

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

[0098] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

[0099]

<210> 245
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 245
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 Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
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 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 246
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

[0100]

<400> 246
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 247
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 247
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 248
<211> 253
<212> PRT
[0101] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 248
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Asp Tyr
20 25 30

Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Ile Thr Cys Pro Pro Pro
35 40 45

Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr
50 55 60

Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
65 70 75 80

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
85 90 95

His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val
100 105 110

His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val
130 135 140

Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile
145 150 155 160

Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val
165 170 175

Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu
180 185 190

Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu
195 200 205

Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys
210 215 220

Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln
225 230 235 240

Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
245 250

<210> 249
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列

[0102]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 249
Met Asp Ser Lys Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Ser Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Val Val Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Gly Val Val Ser Thr
20 25 30

Thr Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Asn Trp
35 40 45

Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser
50 55 60

Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser
65 70 75 80

Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile
85 90 95

Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu
100 105 110

Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu
115 120 125

Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
130 135 140

Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Ile Thr Cys Pro Pro Pro
180 185 190

Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr
195 200 205

Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
210 215 220

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
225 230 235 240

His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val
245 250 255

His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
260

<210> 250
<211> 117
<212> PRT
[0103] <213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 250
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp 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

Ala Arg Tyr Val Asn Phe Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Asn Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0104]

<210> 252
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的肽"

<400> 252
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 253
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 253
Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 254

Ala Arg Tyr Val Asn Phe Gly Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 255
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 255
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 256
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 256
Ala Ala Ser
1

<210> 257
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0105]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 257
Gln Gln Tyr Gly Arg Asn Pro Pro Thr
1 5

<210> 258
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 258
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp 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

Ala Arg Arg Val Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0106]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Val Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 260
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 261
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 261
Ala Arg Arg Val Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 262
Gln Gln Tyr Gly Val Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 263
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (120)..(120)
<223> Any amino acid

<220>
<221> MOD_RES
<222> (124)..(125)
<223> Any amino acid

<400> 263
Glu Val Arg Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0107]

Ser Val Lys Leu Ser Cys Ala Ser Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr
20 25 30

Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln Val
50 55 60

Lys Ala Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Leu
65 70 75 80

Asn Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr
85 90 95

Ala Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Xaa Val Tyr Pro Xaa Xaa Pro Gly Ser
115 120 125

<210> 264
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 264
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Arg Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr His 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 Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Ser Leu
115 120 125

[0108]

<210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 265
Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 266
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 266
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Val

<210> 267
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 267
Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val
1 5

<210> 268
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 268
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 269
His Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0109]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 270
Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 271
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 271
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 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110

Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 272
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 272
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 273
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 273
[0110] Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 274
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 274
Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
1 5 10 15

Asp Leu

<210> 275
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 275
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 276
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 276
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 277
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 277
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0111] Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser 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

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

[0112] Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 278
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 278
Ala 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 Pro Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

[0113]

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 279
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 279
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 Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 280
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 280
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Arg Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Arg Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

[0114]

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ile Gly Val Pro
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 Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 281
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 281
Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 282
Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 283
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 283
Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 284
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 284
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10

[0115]

<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: 合成的肽"

<400> 285
Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 286
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 287
<211> 137
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 287
Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Val Tyr Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Gln Tyr Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Leu Arg Thr Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

[0116]

<210> 288
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 288
Met Leu Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val
20 25 30

Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys
50 55 60

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser
85 90 95

Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser
100 105 110

Leu Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

115 120 125

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 289
Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 290
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 290
Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

[0117]

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 291
Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 292
Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10

<210> 293
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 293
Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met
1 5

<210> 294
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 294
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

[0118]

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 295
Asp 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 Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
100 105 110

<210> 296
<211> 454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 296
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30

Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60

Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

[0119]

Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110

Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

[0120]

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 297
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 297
Asp 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 Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95

Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

[0121] Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 298
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 298
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 299
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 299
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 300
Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

[0122]

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 301
Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
1 5

<210> 302
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 302
Trp Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 303
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 303
His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 304
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 304
Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 305
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 305
Gly Ala Ser
1

<210> 306
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

[0123]

<400> 306
Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe
1 5

<210> 307
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 307
Ser Tyr Gly Val Asp
1 5

<210> 308
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 308
Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met Gly
1 5 10 15

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<210>
<211> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 309
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ser Asn Val Ala
1 5 10

<210> 310
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 310
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 311
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

<400> 311
Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

[0124]

<210> 312
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 312
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met
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 His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 313
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 313
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 Ser Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn 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 Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

[0125] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 314
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 314
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Ser Ser Leu Met
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 His Ala Tyr Gly His Asp Gly Gly Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

[0126]

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 315
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 315
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 Ser Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0127] Tyr Gly Ala Ser Asn 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 Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Ser Tyr Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 316
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 316
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn 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

[0128]

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 317
Ala 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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His 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 Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 318
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 318
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0129]

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 319
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 320
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释-"人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 320
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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

[0130]

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 321
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 321
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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 322
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 322
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 Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0131]

Gly Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 323
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 323
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 Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 324
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 324
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 Ser Tyr
20 25 30

[0132]

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Met 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 Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 325
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 325
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val 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 Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 326
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 326
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

[0133]

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile 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 Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 327
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 327

Ala 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 Glu Tyr Tyr
20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

[0134] Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val 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 Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

重链（鼠 IgG1）

	FWH1	CDRH1	FWH2	CDRH2
QVQLQQSGSE	LVRPGASVKL	SCKAS***GYTFT***	***TY***WMHWVRQR	PGQGLEWIGN ***IYPGTGG***SNF DEKFKNRTSL
QVQLQQPGSE	LVRPGASVKL	SCKAS***GYTFT***	***TY***WMHWVRQR	PGQGLEWIGM ***IYPGTGG***SNF DEKFKNRTSL

	FWH3	CDRH3	FWH4
TVDTSSTTAY	MHLASLTSED	SAVYYCTR***WT TGTGAY***WGQG	TLVTVSA
TVDTSSTTAY	MHLASLTSED	SAVYYCTR***WT TGTGAY***WGQG	TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAA

轻链（鼠 κ）

	FWL1	CDRL1	FWL2	CDRL2
DIVMTQSPSS	LTVTAGEKVT	MSCKS***SQSLL DSGNQKNFLT***	WYQQKPGQPP	KLLIF***WAS***TR ESGVPDRFTG
DIVMTQSPSS	LTVTAGEKVT	MSCKS***SQSLL DSGNQKNFLT***	WYQQKPGQPP	KLLIF***WAS***TR ESGVPDRFTG

	FWL3	CDRL3	FWL4
SGSVTDFTLT	ISSVQAEDLA	VYYCQN***DYSY PC***TFGGGTKL	EIK
SGSVTDFTLT	ISSVQAEDLA	VYYCQN***DYSY PC***TFGGGTKL	EIKRAD

图1

重链

GL QVQLQQPGSE LVRPGASVKL SCKAS**GYTFT** **SYWMHWVKQR** HGQGLEWIGN **IYPGSGSTNY**

Mu mAb ----S----- ---------- ---------- **T-----R--** P---------- ----**T-GS-F**

GL DEKFKSKGTL TVDTSSSTAY MHLSSLTSED SAVYYCTR

Mu mAb -----NRTS- -----T---- ---A------ ---------- **WT TGTGAYWGQG** TLVTVSA

轻链

GL DIVMTQSPSS LTVTAGEKVT MSCKS**SQSLL** **NSGNQKNYLT** WYQQKPGQPP KLLIY**WAS**TR

Mu mAb ---------- ---------- ---------- **D-----F--** ---------- ----F-----

GL ESGVPDRFTG SGSGTDFTLT ISSVQAEDLA VYYCQN**DYSY** **P**

Mu mAb ---------- ---V------ ---------- ---------- **-C**TFGGGTKL EIK

图2A

```
                                                
```

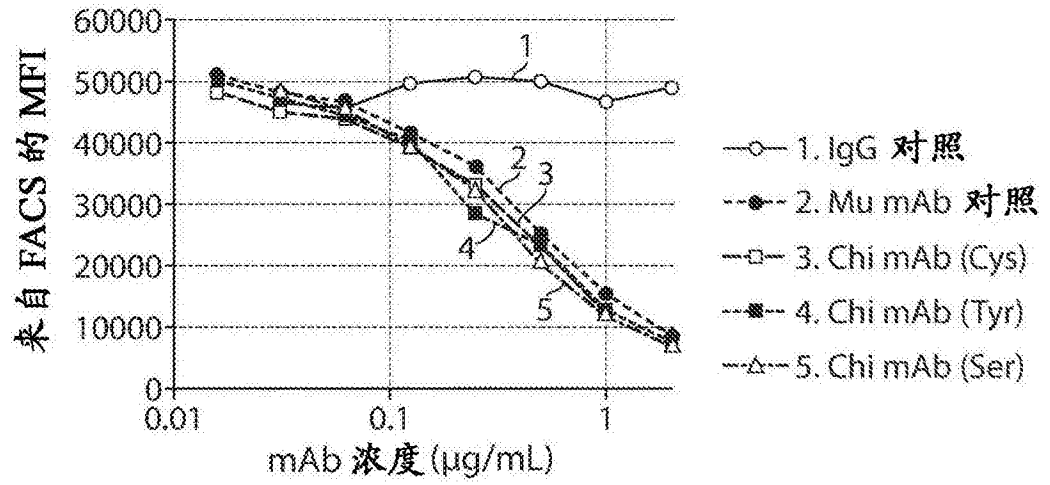

60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
来自 FACS 的 MFI
mAb 浓度 (μg/mL)
1
2
3
4
5
1. IgG 对照
2. Mu mAb 对照
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

图3A

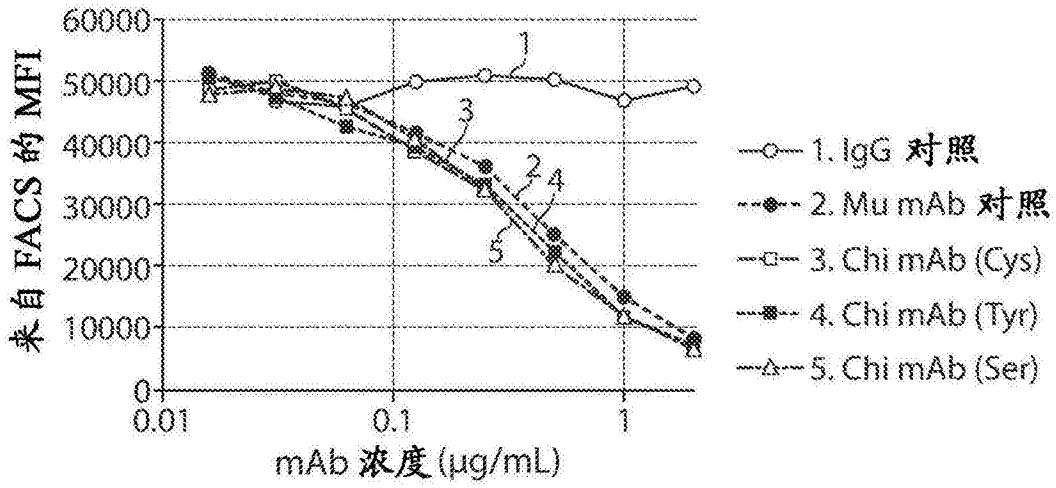

60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
0.01
0.1
1
来自 FACS 的 MFI
mAb 浓度 (μg/mL)
1
3
2
4
5
1. IgG 对照
2. Mu mAb 对照
3. Chi mAb (Cys)
4. Chi mAb (Tyr)
5. Chi mAb (Ser)

图3B

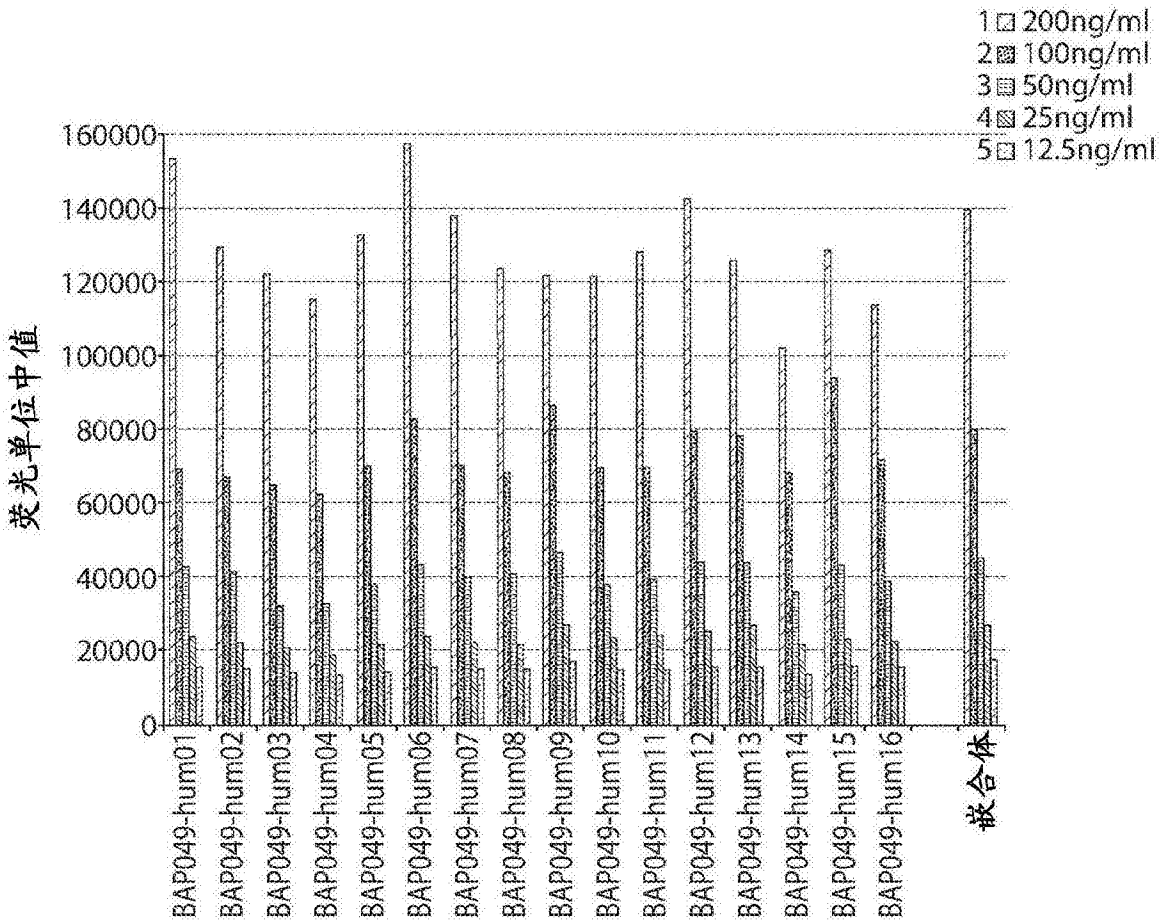

1 200ng/ml
2 100ng/ml
3 50ng/ml
4 25ng/ml
5 12.5ng/ml
荧光单位中值
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
BAP049-hum01
BAP049-hum02
BAP049-hum03
BAP049-hum04
BAP049-hum05
BAP049-hum06
BAP049-hum07
BAP049-hum08
BAP049-hum09
BAP049-hum10
BAP049-hum11
BAP049-hum12
BAP049-hum13
BAP049-hum14
BAP049-hum15
BAP049-hum16
嵌合体

图4

克隆号	浓度 μg/mL	序列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 独特的 HC			9 独特的 LC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

图5

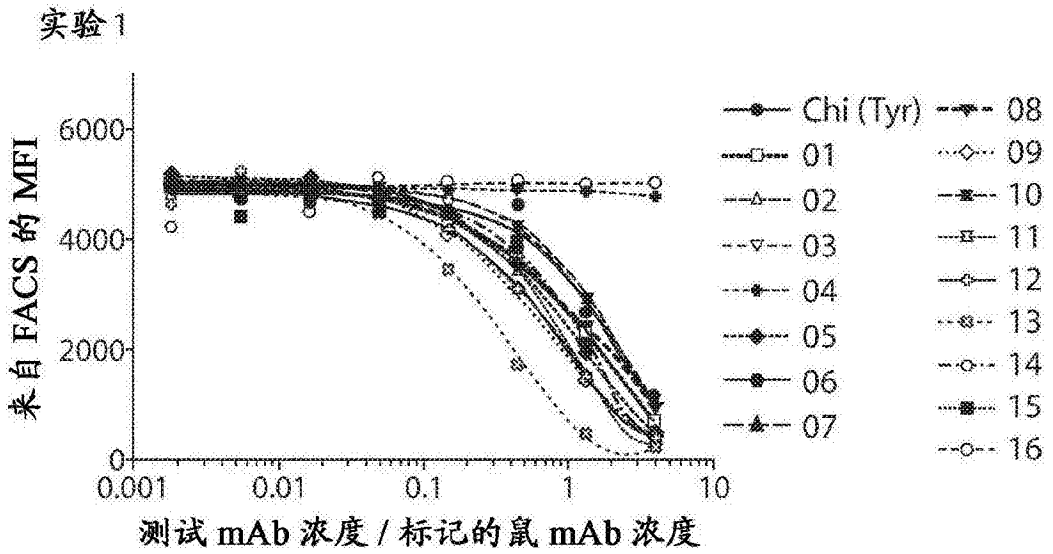


图6A

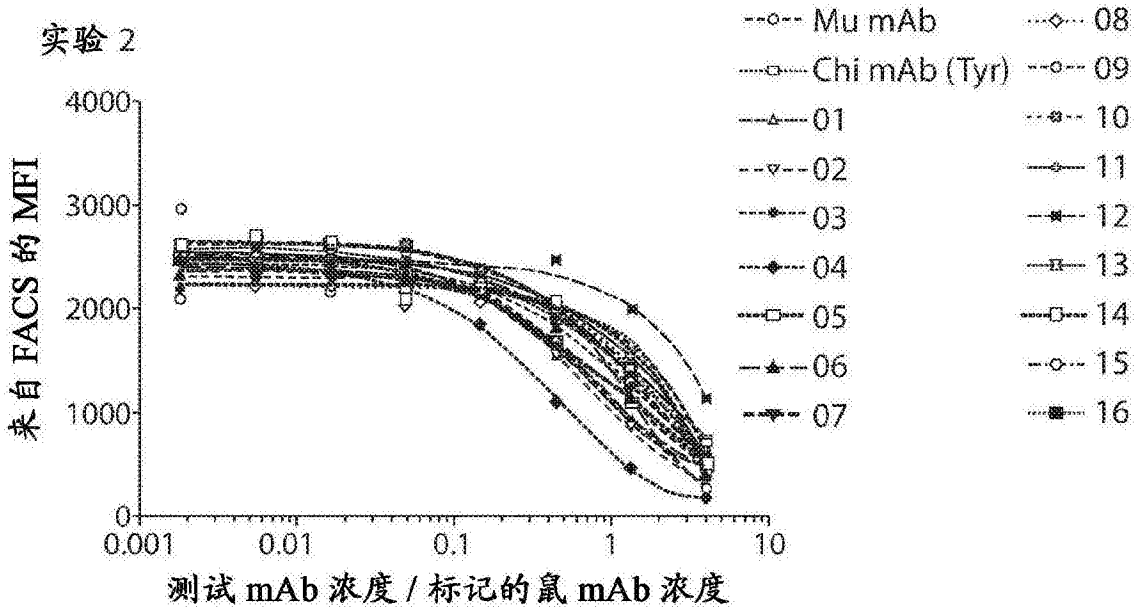


图6B

克隆号	浓度 μg/mL	序列						分级	竞争结合		分级
		HC			LC			FACS 数据	1st exp.	2nd exp.*	
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3				
嵌合的	20.6	4独特的HC			9独特的LC						
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C

*比 4 差的空白框平均值

图7

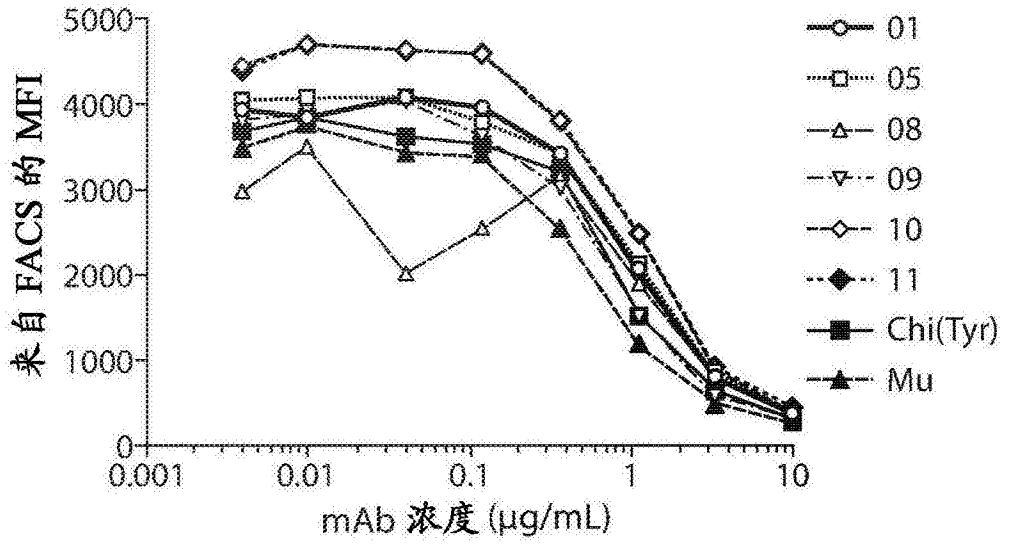

5000
4000
3000
2000
1000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
来自 FACS 的 MFI
mAb 浓度 (μg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

图8A

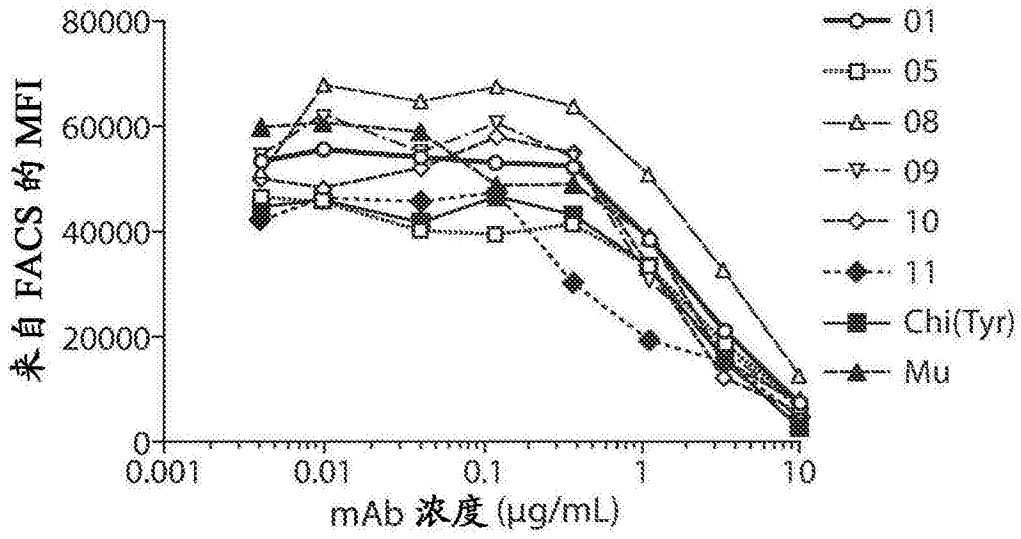

80000
60000
40000
20000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
来自 FACS 的 MFI
mAb 浓度 (μg/mL)
01
05
08
09
10
11
Chi(Tyr)
Mu

图8B

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC       QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum02-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum05-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum06-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum07-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum09-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum11-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum12-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum13-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum03-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum04-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum08-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum10-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum14-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum15-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLEWLGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum16-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPGQGLEWMGNIYPGTGGSNF

                          70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC       DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum02-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum05-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum06-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum07-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum09-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum11-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum12-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum13-HC     DEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum03-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum04-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum08-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum10-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum14-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum15-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum16-HC     DEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
```

图9A

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-HC       QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPGQGLEWIGNIYPGTGGSNF
BAP049-hum01-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum02-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum05-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum06-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum07-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum09-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum11-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum12-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum13-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............AT......M............
BAP049-hum03-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum04-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum08-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum10-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G............I..S.SR....L............
BAP049-hum14-HC     ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L............
BAP049-hum15-HC     ....V...A.VKK......V................I..S.SR....L............
BAP049-hum16-HC     E...V...A.VKK..E.LRI...G..............A.......M............

                          70        80        90       100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|..
BAP049-chi-HC       DEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
BAP049-hum01-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum02-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum05-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum06-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum07-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum09-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum11-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum12-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum13-HC     .......VTI.A.K.TS....E.S..R...T.........................
BAP049-hum03-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum04-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum08-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum10-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum14-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum15-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
BAP049-hum16-HC     .......FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.........................
```

图9B

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum09-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum15-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum16-LC     EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum10-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum11-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum14-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum06-LC     DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum07-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum13-LC     DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum12-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYLQKPGQSPQLLIYWASTR
BAP049-hum02-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum03-LC     DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum01-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRLLIYWASTR
BAP049-hum04-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR
BAP049-hum05-LC     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKLLIYWASTR

                          70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum09-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum15-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum16-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum10-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum11-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum14-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum06-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum07-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum13-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum12-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum02-LC     ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum03-LC     ESGIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum01-LC     ESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum04-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
BAP049-hum05-LC     ESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
```

图10A

```
                          10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP049-chi-LC       DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQPPKLLIFWASTR
BAP049-hum08-LC     E..L....DFQS..PK....IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum09-LC     E..L....DFQS..PK....IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum15-LC     E..L....DFQS..PK....IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum16-LC     E..L....DFQS..PK....IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum10-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................A.R...Y.....
BAP049-hum11-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................A.R...Y.....
BAP049-hum14-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................A.R...Y.....
BAP049-hum06-LC     ......T.L..P..P..PASI...........................A.R...Y.....
BAP049-hum07-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................KA.....Y.....
BAP049-hum13-LC     .V......L..P..L.QPASI...........................KA.....Y.....
BAP049-hum12-LC     ..Q........SASV.DR..IT.....................L.....S.Q...Y.....
BAP049-hum02-LC     ..Q........SASV.DR..IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum03-LC     ..Q........SASV.DR..IT..........................A.R...Y.....
BAP049-hum01-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................A.R...Y.....
BAP049-hum04-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................KA.....Y.....
BAP049-hum05-LC     E..L....AT.SLSP..RA.L...........................KA.....Y.....

                          70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP049-chi-LC       ESGVPDRFTGSGSVTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK
BAP049-hum08-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum09-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum15-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum16-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum10-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum11-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum14-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum06-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum07-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum13-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum12-LC     .....S..S....G....F....LE...A.T..........Y...........
BAP049-hum02-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum03-LC     ...I.P..S...YG.......NNIES..A.Y.F........Y...........
BAP049-hum01-LC     .....S..S....G.E.......L.PD.F.T..........Y...........
BAP049-hum04-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
BAP049-hum05-LC     .....S..S....G....F....L.P..I.T..........Y...........
```

图10B

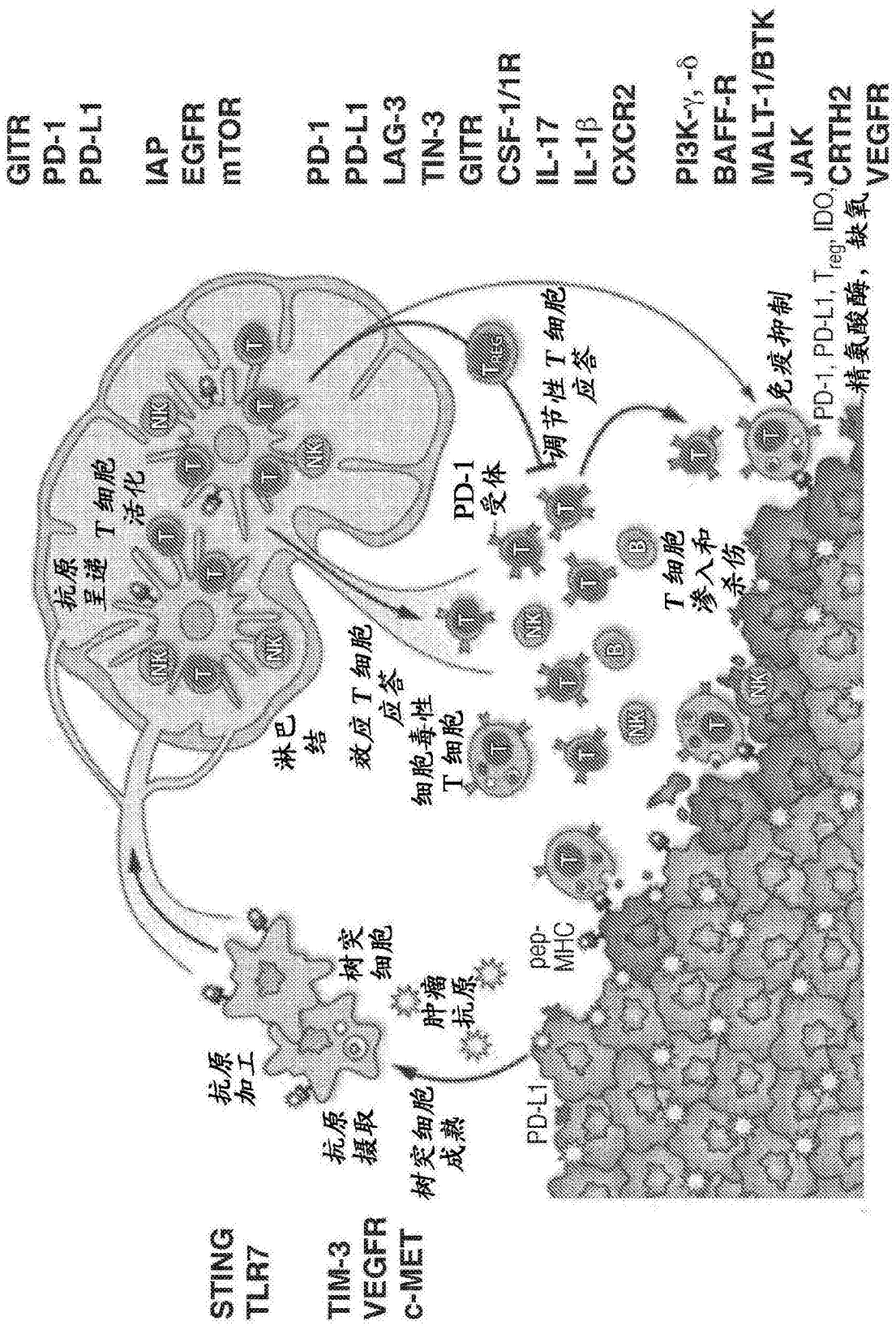

GITR
PD-1
PD-L1
IAP
EGFR
mTOR
PD-1
PD-L1
LAG-3
TIN-3
GITR
CSF-1/1R
IL-17
IL-1β
CXCR2
PI3K-γ, -δ
BAFF-R
MALT-1/BTK
JAK
CRTH2
VEGFR
抗原呈递
T 细胞活化
淋巴结
效应 T 细胞应答
细胞毒性 T 细胞
PD-1 受体
调节性 T 细胞应答
T 细胞渗入和杀伤
免疫抑制
PD-1, PD-L1, Treg, IDO, 精氨酸酶, 缺氧
抗原加工
树突细胞
肿瘤抗原
pep-MHC
抗原摄取
树突细胞成熟
PD-L1
STING
TLR7
TIM-3
VEGFR
c-MET

图11

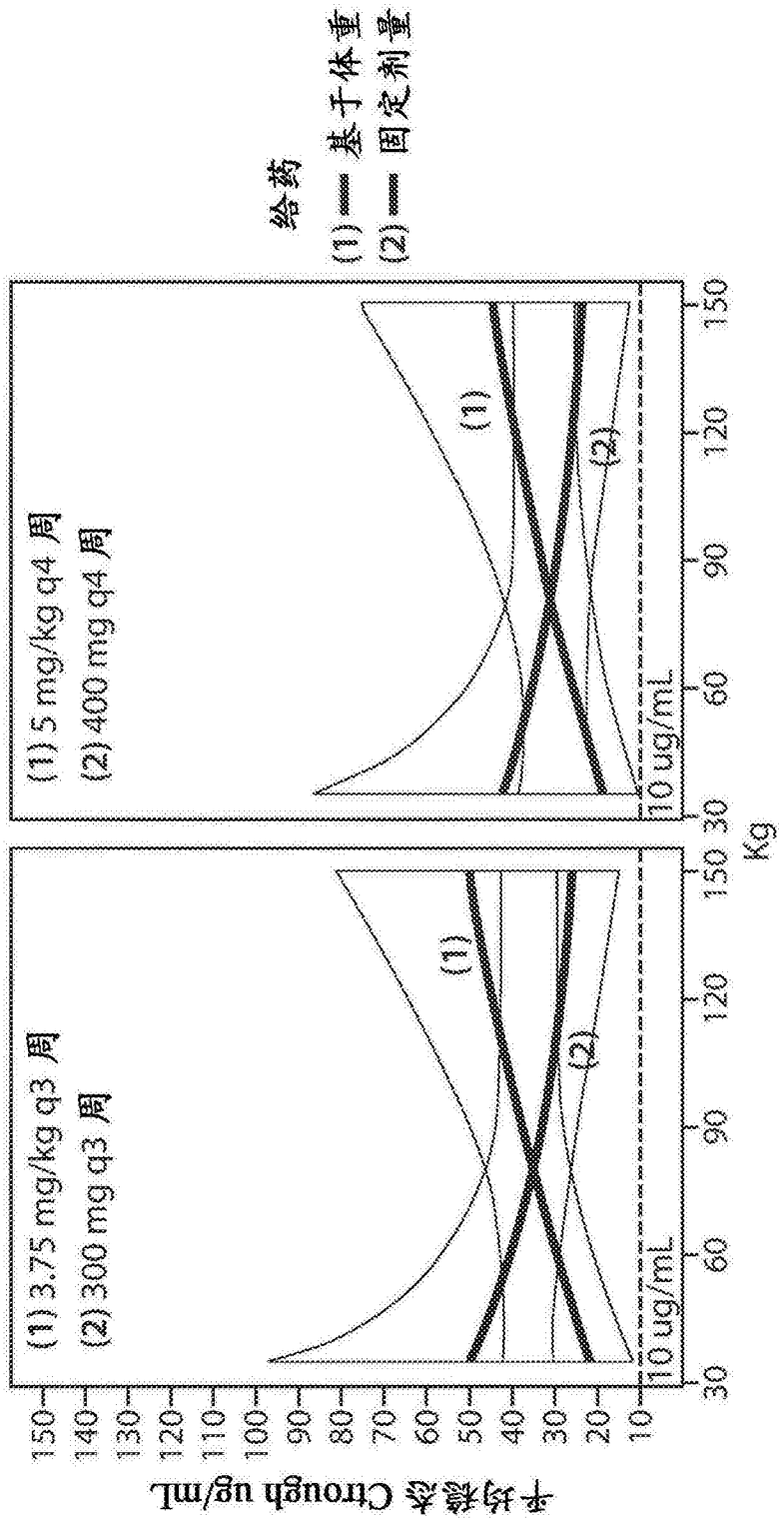

给药
(1) —— 基于体重
(2) —— 固定剂量
(1) 3.75 mg/kg q3 周
(2) 300 mg q3 周
(1) 5 mg/kg q4 周
(2) 400 mg q4 周
10 ug/mL
Kg
平均稳态 Ctrough ug/mL

图12

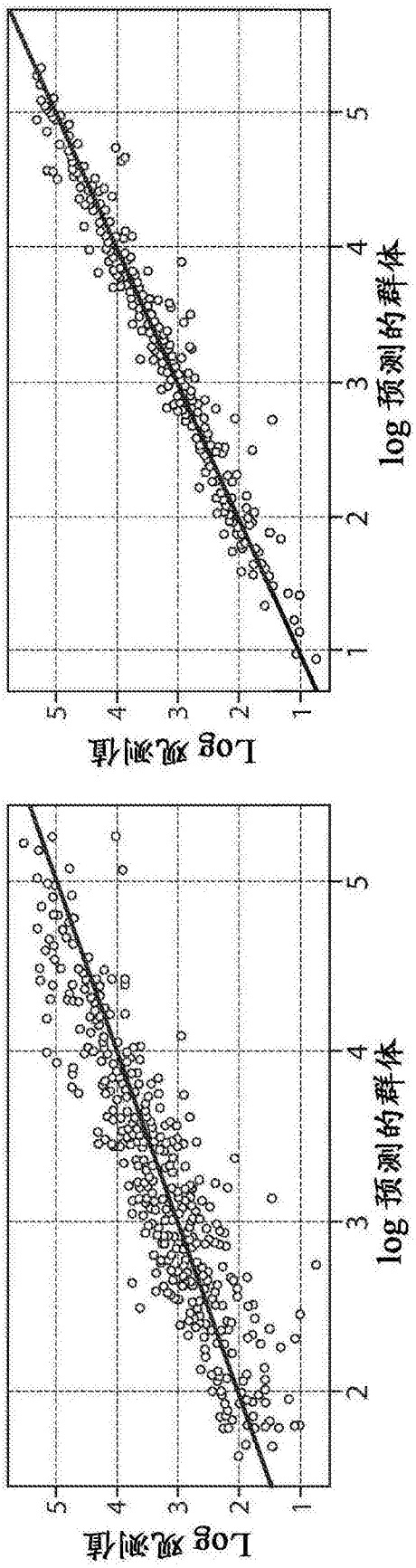


图13

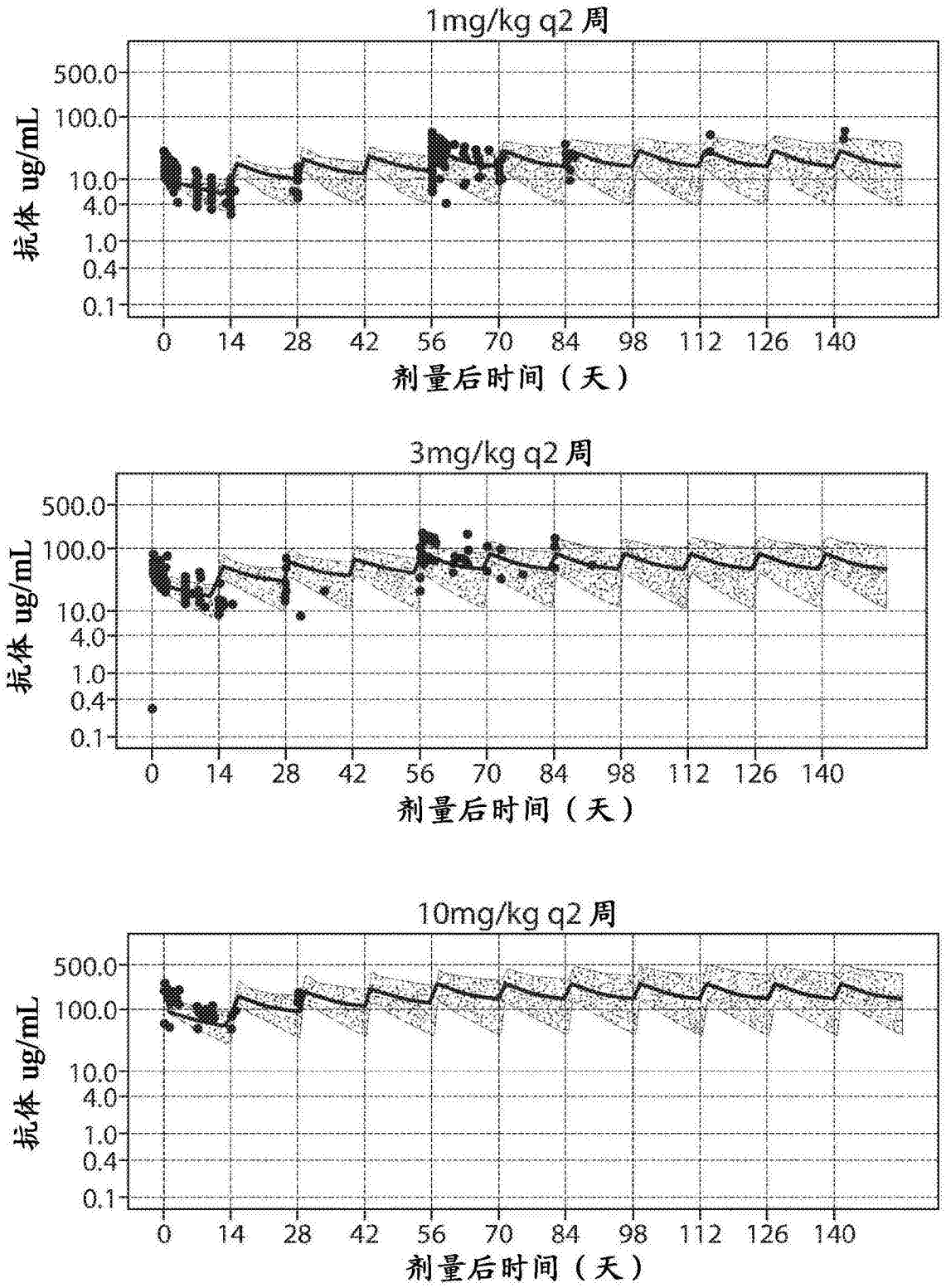

1mg/kg q2 周
抗体 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0 14 28 42 56 70 84 98 112 126 140
剂量后时间（天）
3mg/kg q2 周
抗体 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0 14 28 42 56 70 84 98 112 126 140
剂量后时间（天）
10mg/kg q2 周
抗体 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0 14 28 42 56 70 84 98 112 126 140
剂量后时间（天）

图14A

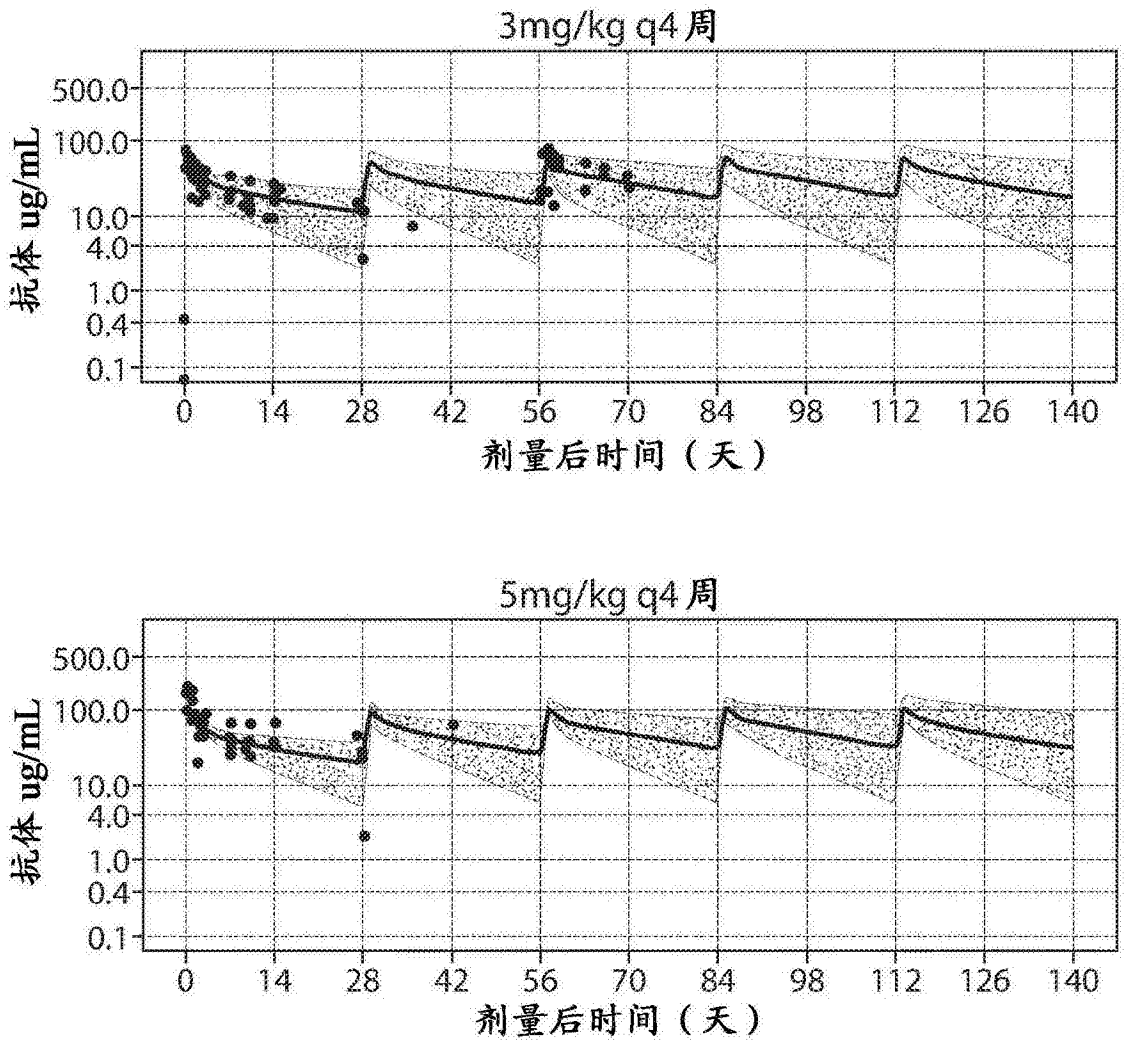

3mg/kg q4周
抗体 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
剂量后时间（天）
5mg/kg q4周
抗体 ug/mL
500.0
100.0
10.0
4.0
1.0
0.4
0.1
0
14
28
42
56
70
84
98
112
126
140
剂量后时间（天）

图14B

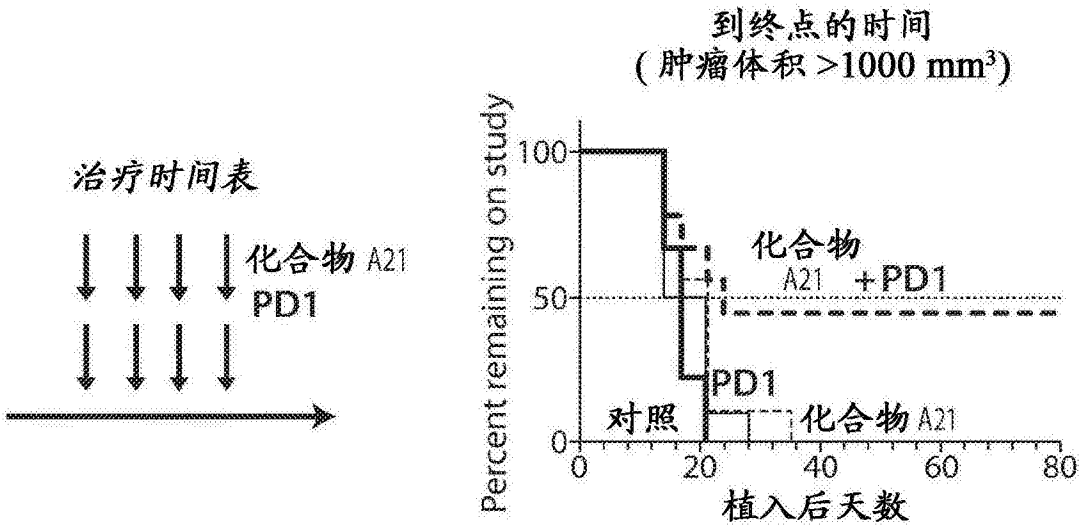

治疗时间表
化合物 A21
PD1
到终点的时间
（肿瘤体积 >1000 mm³）
Percent remaining on study
100
50
0
化合物
A21 +PD1
PD1
对照
化合物 A21
0
20
40
60
80
植入后天数

图15

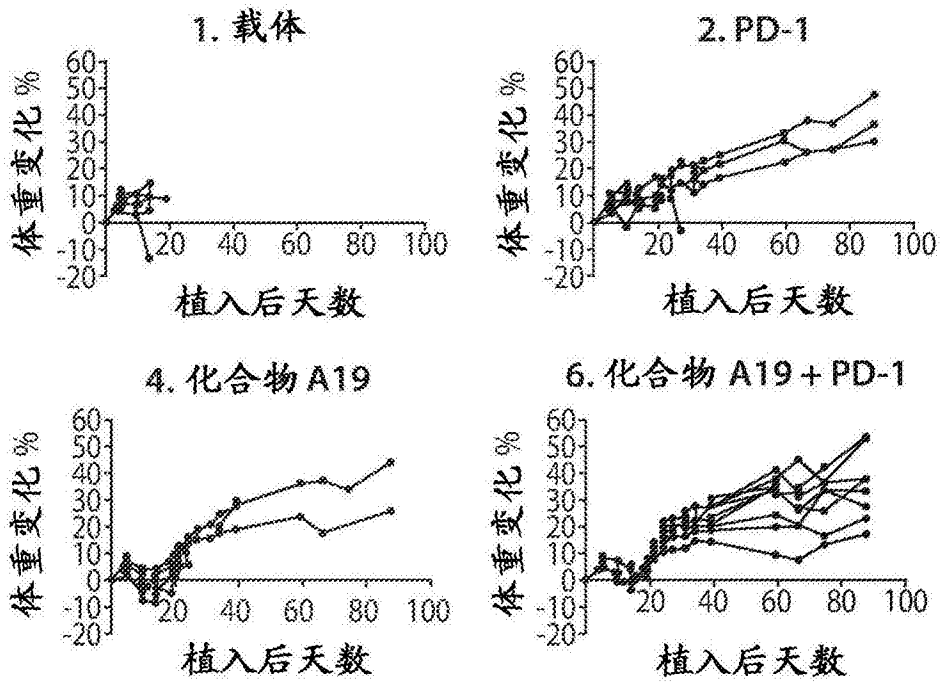

1. 载体
2. PD-1
4. 化合物 A19
6. 化合物 A19 + PD-1
体重变化 %
植入后天数

图16A

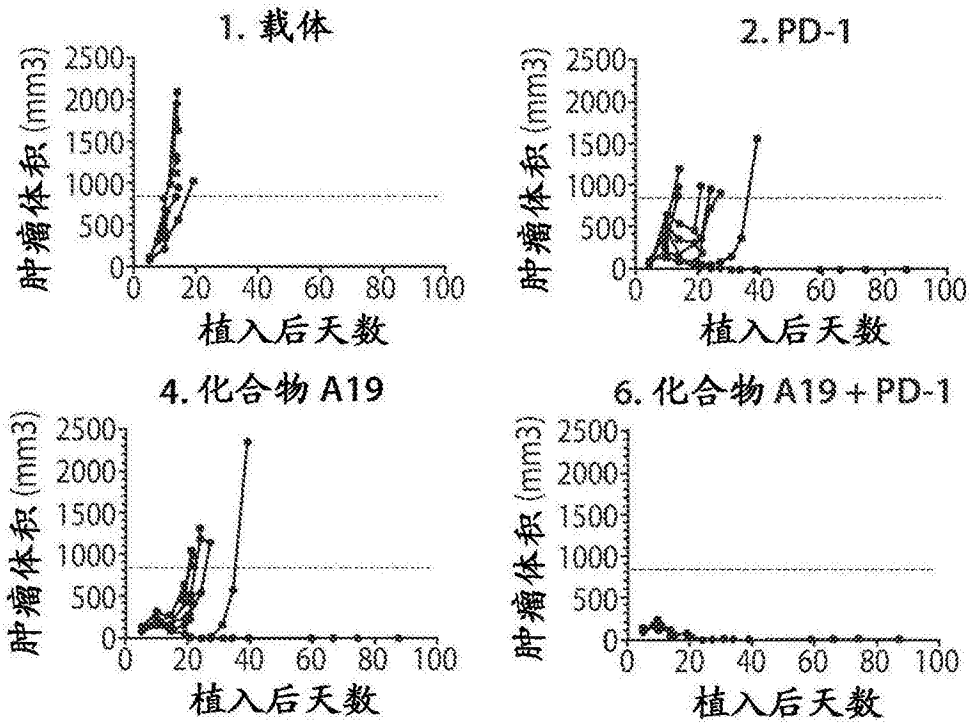

1. 载体
2. PD-1
4. 化合物 A19
6. 化合物 A19 + PD-1
肿瘤体积 (mm3)
植入后天数

图16B

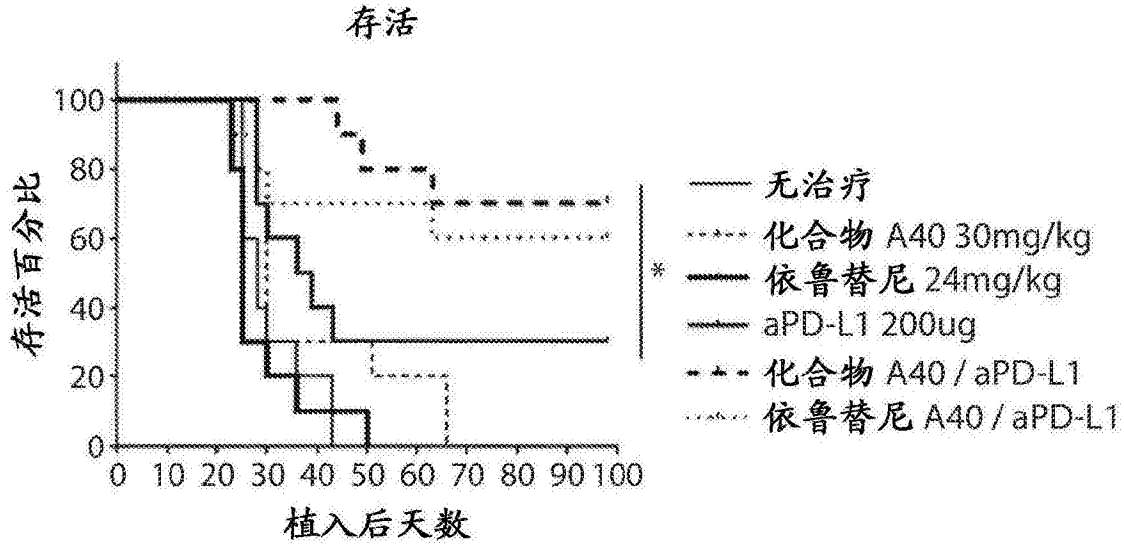

存活
存活百分比
100
80
60
40
20
0
0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
植入后天数
*
无治疗
化合物 A40 30mg/kg
依鲁替尼 24mg/kg
aPD-L1 200ug
化合物 A40 / aPD-L1
依鲁替尼 A40 / aPD-L1

图17

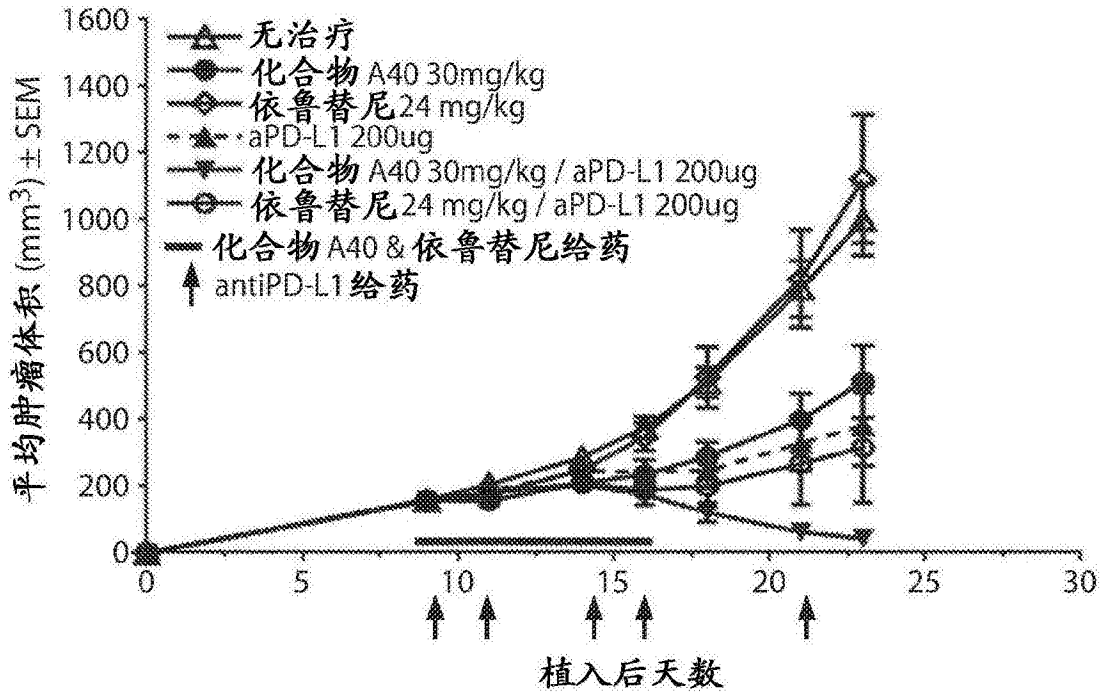

平均肿瘤体积 (mm3) ± SEM
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 5 10 15 20 25 30
植入后天数
无治疗
化合物 A40 30mg/kg
依鲁替尼24 mg/kg
aPD-L1 200ug
化合物 A40 30mg/kg / aPD-L1 200ug
依鲁替尼24 mg/kg / aPD-L1 200ug
化合物A40 & 依鲁替尼给药
antiPD-L1给药

图18

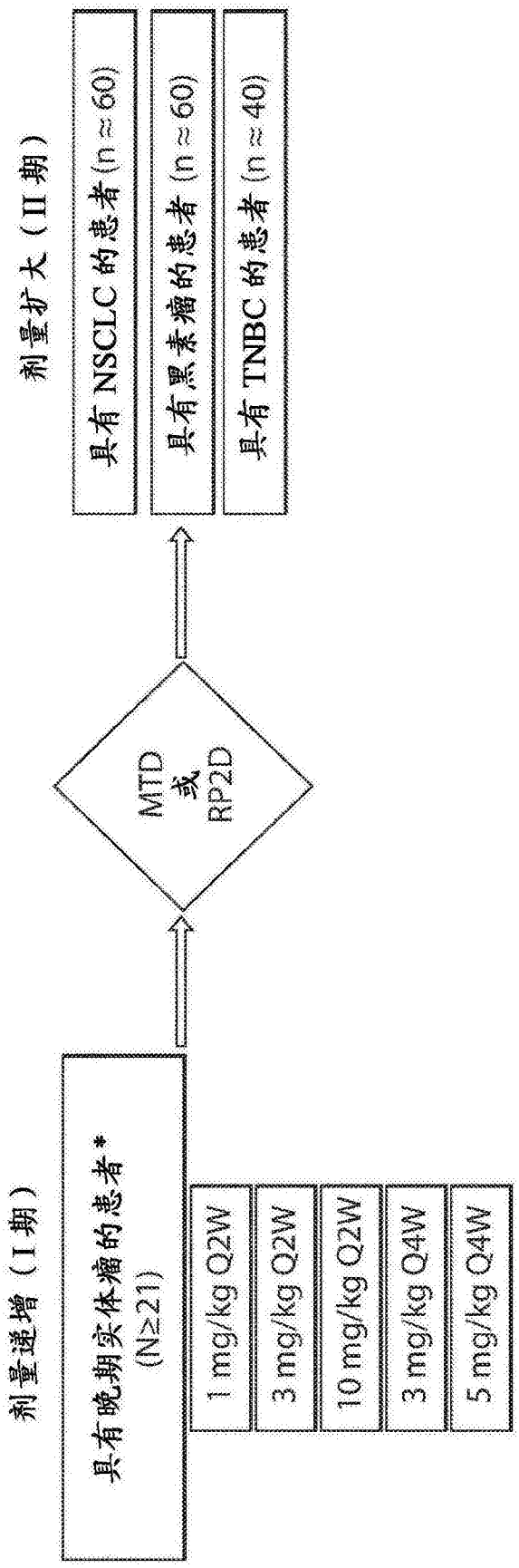

剂量递增（I期）
具有晚期实体瘤的患者*
(N≥21)
1 mg/kg Q2W
3 mg/kg Q2W
10 mg/kg Q2W
3 mg/kg Q4W
5 mg/kg Q4W
MTD
或
RP2D
剂量扩大（II期）
具有 NSCLC 的患者 (n ≈ 60)
具有黑素瘤的患者 (n ≈ 60)
具有 TNBC 的患者 (n ≈ 40)

图19

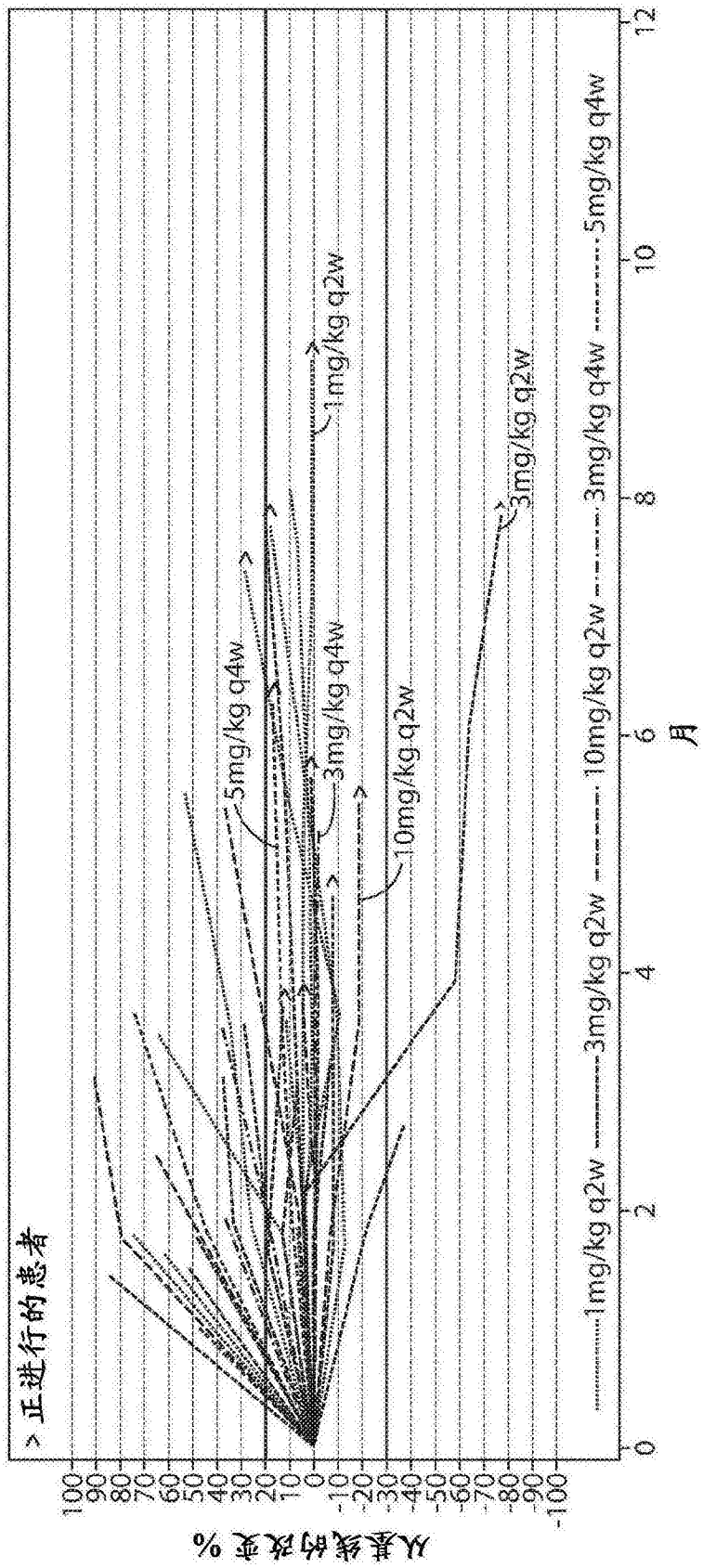

从基线的改变 %
月
> 正进行的患者
1mg/kg q2w
3mg/kg q2w
10mg/kg q2w
5mg/kg q4w
3mg/kg q4w
1mg/kg q2w
3mg/kg q2w
10mg/kg q2w
3mg/kg q4w
5mg/kg q4w

图20

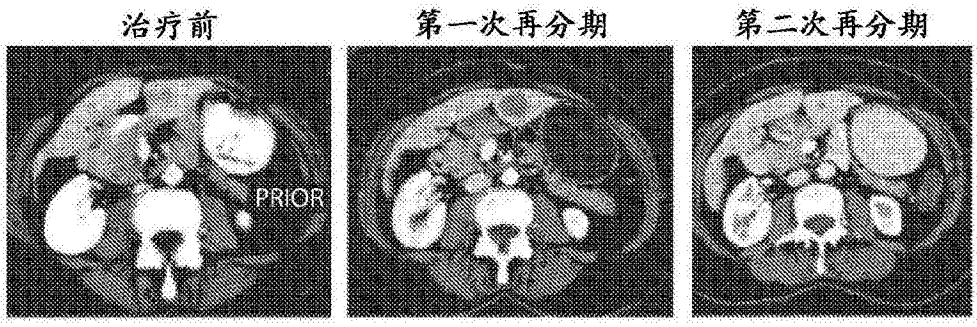

治疗前
第一次再分期
第二次再分期
PRIOR

图21A

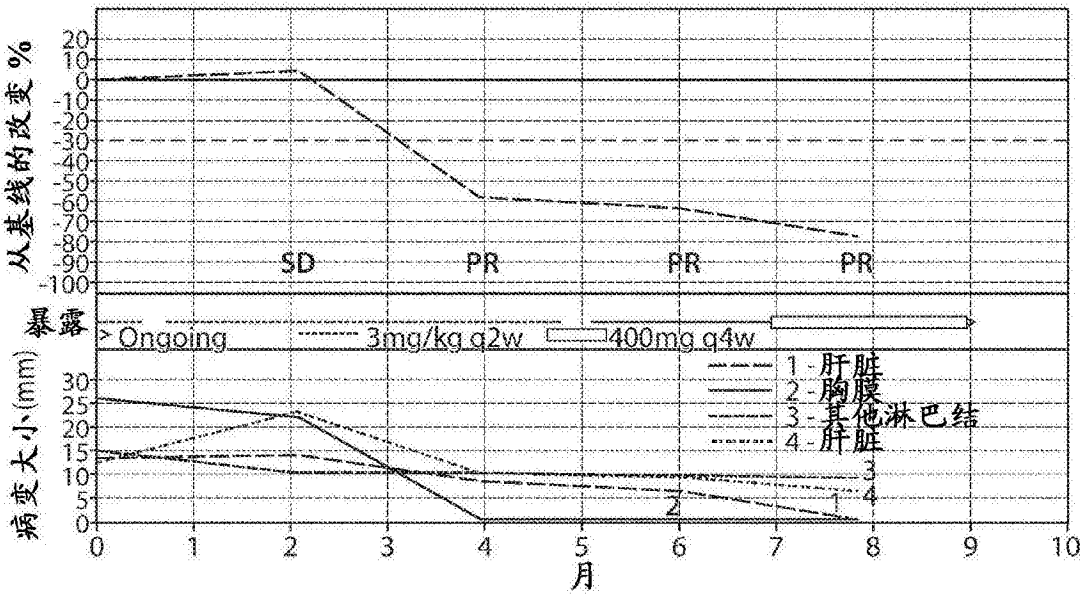

从基线的改变 %
SD
PR
PR
PR
暴露
> Ongoing
3mg/kg q2w
400mg q4w
病变大小(mm)
1 - 肝脏
2 - 胸膜
3 - 其他淋巴结
4 - 肝脏
月

图21B

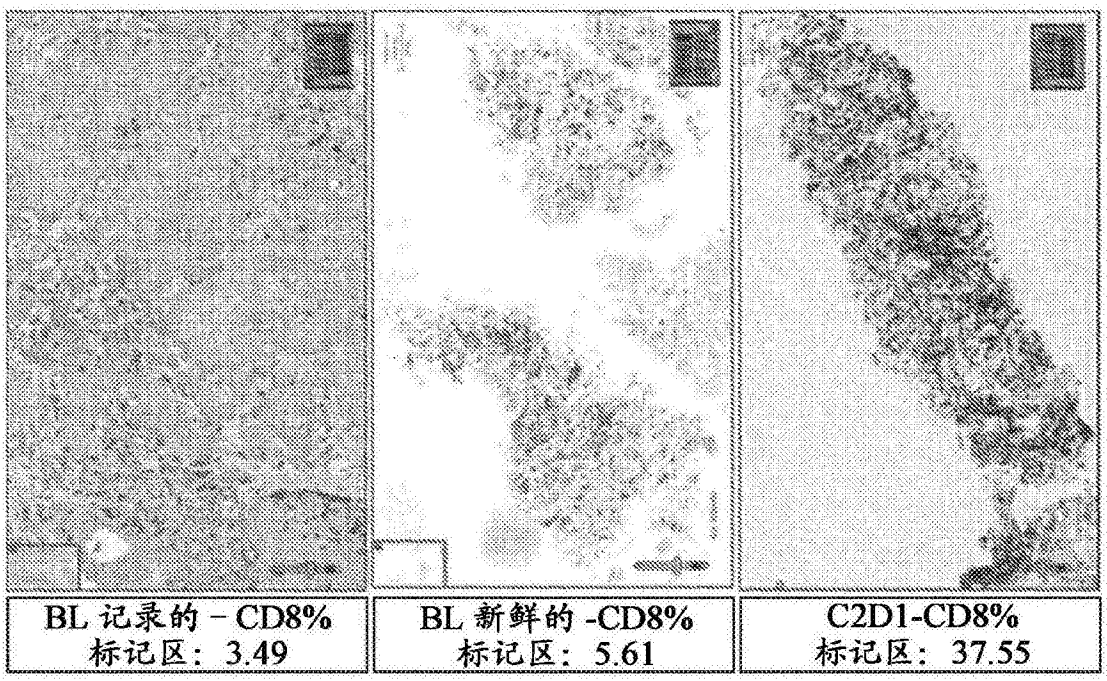

BL 记录的 - CD8%
标记区： 3.49
BL 新鲜的 -CD8%
标记区： 5.61
C2D1-CD8%
标记区： 37.55

图21C

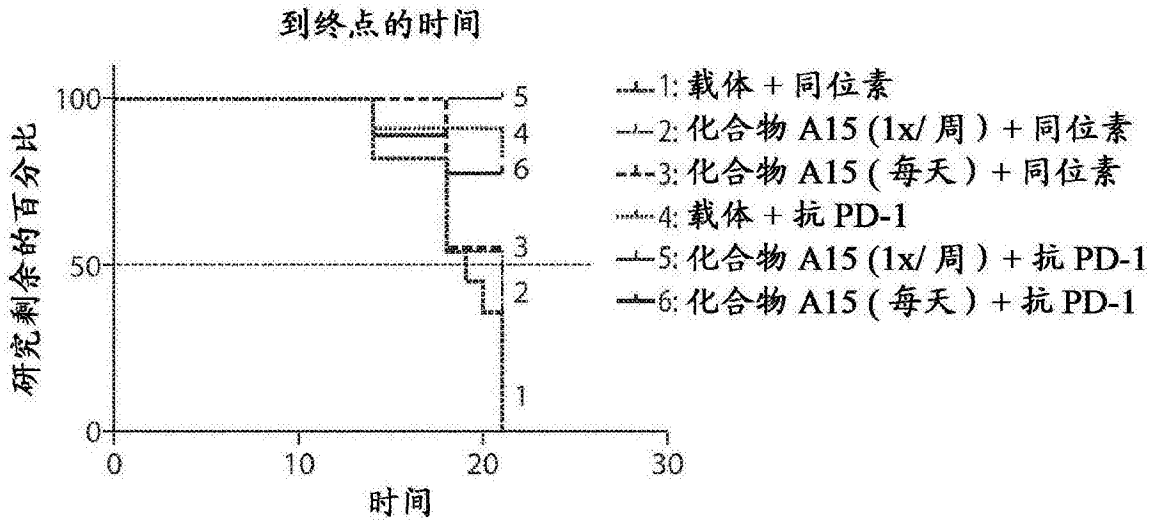

到终点的时间
研究剩余的百分比
100
50
0
0
10
20
30
时间
1
2
3
4
5
6
1: 载体 + 同位素
2: 化合物 A15 (1x/ 周) + 同位素
3: 化合物 A15 (每天) + 同位素
4: 载体 + 抗 PD-1
5: 化合物 A15 (1x/ 周) + 抗 PD-1
6: 化合物 A15 (每天) + 抗 PD-1

图22A

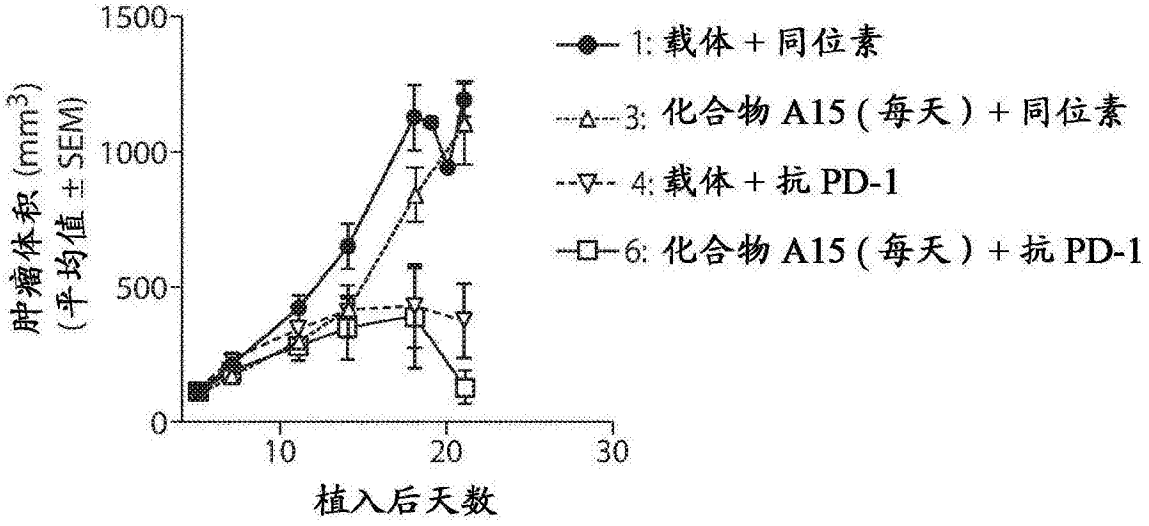

1500
1000
500
0
10
20
30
肿瘤体积 (mm^3)
(平均值 ± SEM)
植入后天数
1: 载体 + 同位素
3: 化合物 A15 (每天) + 同位素
4: 载体 + 抗 PD-1
6: 化合物 A15 (每天) + 抗 PD-1

图22B

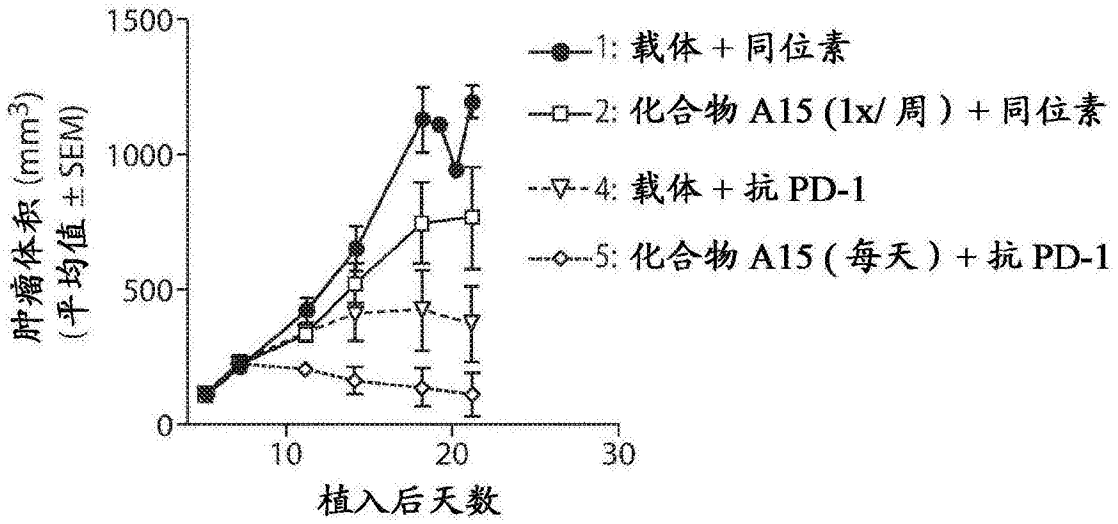

1500
1000
500
0
10
20
30
肿瘤体积 (mm^3)
(平均值 ± SEM)
植入后天数
1: 载体 + 同位素
2: 化合物 A15 (1x/ 周) + 同位素
4: 载体 + 抗 PD-1
5: 化合物 A15 (每天) + 抗 PD-1

图22C

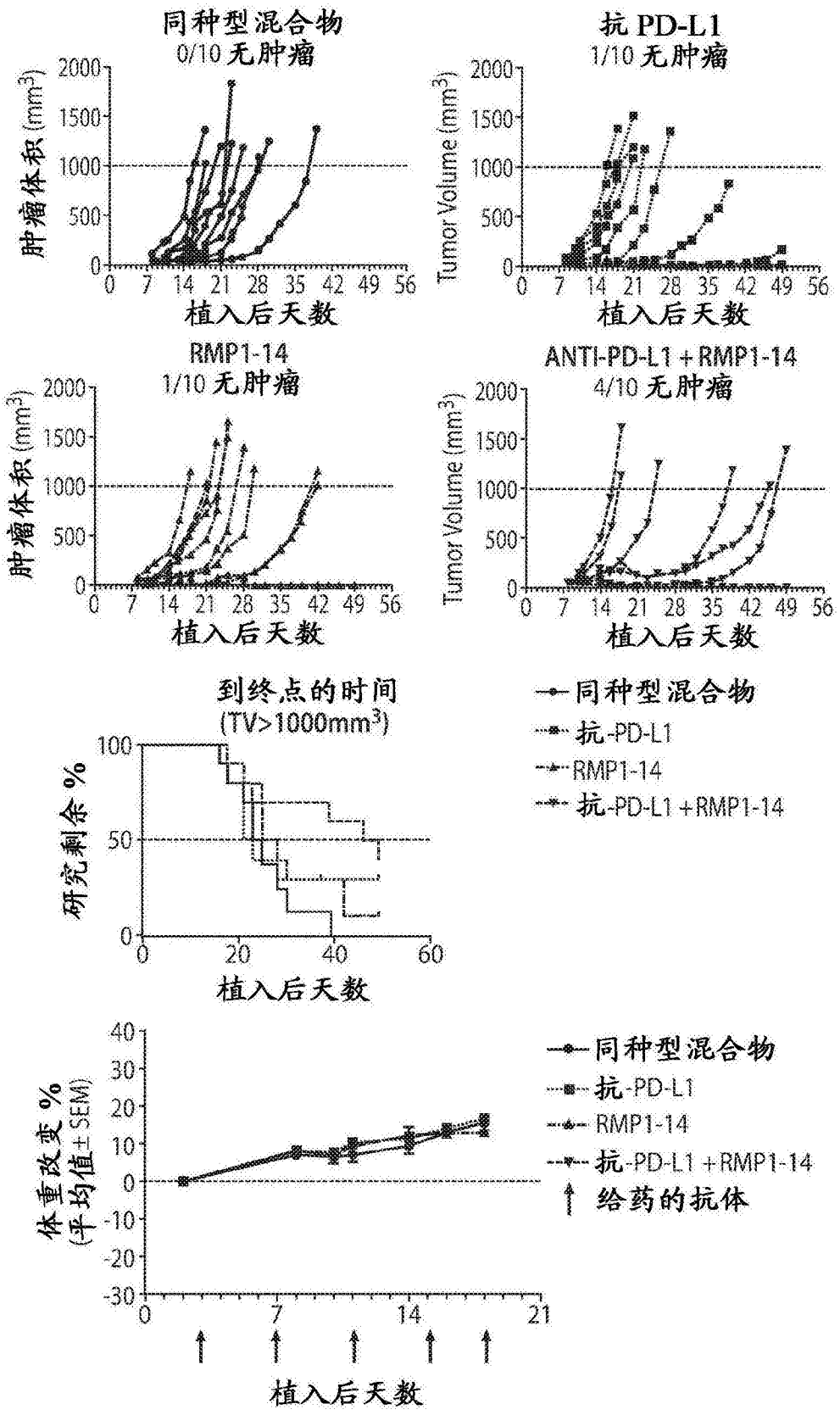

同种型混合物
0/10 无肿瘤
肿瘤体积 (mm3)
植入后天数
抗 PD-L1
1/10 无肿瘤
Tumor Volume (mm3)
植入后天数
RMP1-14
1/10 无肿瘤
肿瘤体积 (mm3)
植入后天数
ANTI-PD-L1 + RMP1-14
4/10 无肿瘤
Tumor Volume (mm3)
植入后天数
到终点的时间
(TV>1000mm3)
研究剩余 %
植入后天数
同种型混合物
抗-PD-L1
RMP1-14
抗-PD-L1 + RMP1-14
体重改变 %
(平均值± SEM)
植入后天数
同种型混合物
抗-PD-L1
RMP1-14
抗-PD-L1 + RMP1-14
给药的抗体

图23