(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112074535 B
(45)授权公告日 2024.10.11

(21)申请号 201980018301.8
(22)申请日 2019.03.08
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112074535 A
(43)申请公布日 2020.12.11
(30)优先权数据
62/640,850 2018.03.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.09
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/021313 2019.03.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/173692 EN 2019.09.12
(73)专利权人 艾吉纳斯公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 N.S.威尔逊 J.D.韦特 S.M.詹宁斯 O.伊格纳托维奇 E.C.P.布林德 B.M.莫林 O.肖恩 S.坎普贝尔
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 涂滔
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 107001474 A,2017.08.01
WO 2017118613 A1,2017.07.13
Mikkel G. Terp,et al..Anti-Human CD73 Monoclonal Antibody Inhibits Metastasis Formation in Human Breast Cancer by Inducing Clustering and Internalization of CD73 Expressed on the Surface of Cancer Cells.The Journal of Immunology.2013,第191卷(第8期),摘要.
审查员 高赟

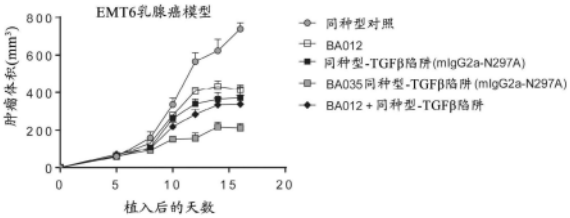
权利要求书4页 说明书174页
序列表297页 附图55页

(54)发明名称

抗CD73抗体及其使用方法

(57)摘要

本公开提供了与CD73(例如人CD73)特异性结合并拮抗CD73功能的抗体。还提供了进一步包含TGFβ结合部分或VEGF结合部分的抗CD73抗体。本公开另外提供了包含这些抗体的药物组合物、编码这些抗体的核酸、表达载体和用于制备这些抗体的宿主细胞,以及使用这些抗体治疗受试者的方法。



CN 112074535 B

1.与人CD73特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含:包含CDR CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区以及包含CDR CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别由SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12;2、5、7、8、10和12;1、3、7、8、10和11;2、4、7、8、10和11;2、4、7、9、10和12;2、6、7、8、10和12;2、5、7、9、10和12;或2、6、7、9、10和12中所示的氨基酸序列组成。

2.权利要求1的分离的抗体,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别由SEQ ID NO:2、5、7、8、10和12中所示的氨基酸序列组成。

3.权利要求1或2的分离的抗体,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。

4.权利要求3的分离的抗体,其中所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。

5.权利要求4的分离的抗体,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列。

6.权利要求1-5中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。

7.权利要求6的分离的抗体,其中所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。

8.权利要求7的分离的抗体,其中所述轻链可变区包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列。

9.权利要求1-8中任一项的分离的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区分别包含SEQ ID NO:24和37;27和37;19和33;20和34;21和35;23和37;23和38;24和38;25和37;26和37;28和37;25和38;26和38;27和38;28和38;29和37;30和37;23和39;或23和40中所示的氨基酸序列。

10.权利要求9的分离的抗体,其中所述重链可变区和所述轻链可变区分别包含SEQ ID NO:27和37中所示的氨基酸序列。

11.权利要求1-10中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含选自下组的重链恒定区:人IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2。

12.权利要求11的分离的抗体,其中所述重链恒定区是IgG_1。

13.权利要求12的分离的抗体,其中IgG_1的氨基酸序列包含根据EU编号系统编号的N297A突变。

14.权利要求11的分离的抗体,其中所述重链恒定区包含SEQ ID NO:50、49、46、45、55或56的氨基酸序列。

15.权利要求1-14中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含重链,所述重链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:63-88。

16.权利要求1-15中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含人κ或人λ轻链恒定区。

17.权利要求16的分离的抗体,其中所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:93或89的氨基酸序列。

18.权利要求1-17中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含轻链,所述轻链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:92和94-98。

19.权利要求1-18中任一项的分离的抗体,其中所述抗体包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:79和97;85和97;77和97;80和97;86和97;64和92;70和96;或78和97中所示的氨基酸序列。

20.权利要求19的分离的抗体,其中所述重链和轻链分别包含SEQ ID NO:85和97中所示的氨基酸序列。

21.权利要求1-20中任一项的分离的抗体,其进一步包含TGFβ结合部分。

22.权利要求21的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分与肽接头连接。

23.权利要求22的分离的抗体,其中所述肽接头包含与选自下组的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

24.权利要求23的分离的抗体,其中所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

25.权利要求21的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分与人TGFβ特异性结合。

26.权利要求21的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含人TGFβ受体的细胞外结构域。

27.权利要求26的分离的抗体,其中所述人TGFβ受体选自下组:人TGFβR1、TGFβR2和TGFβR3。

28.权利要求27的分离的抗体,其中所述人TGFβ受体是人TGFβR2。

29.权利要求21-28中任一项的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。

30.权利要求21-28中任一项的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。

31.权利要求30的分离的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含SEQ ID NO:111的氨基酸序列。

32.权利要求1-31中任一项的分离的抗体,所述抗体包含重链和/或轻链,所述重链包含与选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述轻链包含与SEQ ID NO:97或92的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

33.权利要求32的分离的抗体,其中所述抗体包含重链和/或轻链,所述重链包含选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:97或92的氨基酸序列。

34.权利要求32的分离的抗体,其中所述抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列。

35.权利要求1-20中任一项的分离的抗体,其进一步包含VEGF结合部分,其中所述VEGF结合部分包含人VEGF受体的细胞外结构域。

36.权利要求35的分离的抗体,其中所述VEGF结合部分与肽接头连接。

37.权利要求36的分离的抗体,其中所述肽接头包含与选自下组的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

38.权利要求37的分离的抗体,其中所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

39.权利要求35的分离的抗体,其中所述人VEGF受体选自下组:人VEGFR1、VEGFR2和

VEGFR3。

40.权利要求39的分离的抗体,其中所述人VEGF受体是人VEGFR1。

41.权利要求35-40中任一项的分离的抗体,其中所述VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少95%相同的氨基酸序列。

42.权利要求41的分离的抗体,其中所述VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的序列。

43.权利要求35-42中任一项的分离的抗体,所述抗体包含重链和/或轻链,所述重链包含与选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列;所述轻链包含与选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列至少95%相同的氨基酸序列。

44.权利要求43的分离的抗体,其中所述抗体包含重链和/或轻链,所述重链包含选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列;所述轻链包含选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列。

45.权利要求43的分离的抗体,其中所述抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:127的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列。

46.前述权利要求中任一项的分离的抗体,其进一步包含缀合的细胞毒剂、细胞生长抑制剂、毒素、放射性核素或可检测标记。

47.分离的多核苷酸,其编码:

(a)权利要求1-46中任一项的抗体的VH和VL;或,

(b)权利要求1-46中任一项的抗体的重链和轻链。

48.载体,其包含权利要求47的多核苷酸。

49.重组宿主细胞,其包含:

(a)权利要求47的多核苷酸;

(b)权利要求48的载体;或

(c)编码权利要求1-46中任一项的抗体的VH或重链的第一多核苷酸,和编码权利要求1-46中任一项的抗体的VL或轻链的第二多核苷酸。

50.药物组合物,其包含权利要求1-46中任一项的抗体以及药学上可接受的载体或赋形剂。

51.产生抗体的方法,所述方法包括在合适的条件下培养权利要求49的宿主细胞,从而表达所述多核苷酸并产生所述抗体。

52.权利要求1-46中任一项的分离的抗体在制备用于治疗结肠癌、乳腺癌、肺癌或抑制其转移的药物中的用途。

53.权利要求52的用途,其中所述药物配制成静脉内、肿瘤内、皮下、皮内、肌内、膀胱内、颅内、腔内或心室内施用。

54.权利要求52的用途,其中所述药物还包含另外的治疗剂。

55.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是fms相关酪氨酸激酶3(FLT3;CD135)受体、toll样受体(TLR)或干扰素基因刺激物(STING)受体的激活剂或激动剂。

56.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是以下的抑制剂或拮抗剂:非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶11(PTPN11或SHP2)、髓样细胞白血病序列1(MCL1)凋亡调节剂;丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1));二酰基甘油激酶

alpha(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-alpha);5'-核苷酸酶胞外(NT5E或CD73);转化生长因子beta 1(TGFB1或TGFβ);血红素加氧酶1(HMOX1、HO-1或HO1);血管内皮生长因子A(VEGFA或VEGF);erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340);表皮生长因子受体(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD246);聚(ADP-核糖)聚合酶1(PARP1或PARP);细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4);细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198);CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1或PD-1);和/或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CTLA-4、CD152)。

57.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是化学治疗剂、抗新生物剂、放射治疗剂或检查点靶向剂。

58.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是选自下组的检查点靶向剂:拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体和激动剂抗OX40抗体。

59.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)的抑制剂。

60.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是选自下组的IDO的抑制剂:艾卡哚司他(epacadostat)、F001287、indoximod和NLG919。

61.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是疫苗。

62.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是包含热激蛋白肽复合物(HSPPC)的疫苗,所述HSPPC包含与抗原性肽复合的热激蛋白。

63.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是包含热激蛋白肽复合物(HSPPC)的疫苗,所述HSPPC包含与肿瘤相关抗原性肽复合的hsc70。

64.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是包含热激蛋白肽复合物(HSPPC)的疫苗,所述HSPPC包含与肿瘤相关抗原性肽复合的gp96蛋白,其中所述HSPPC衍生自从受试者获得的肿瘤。

65.权利要求54的用途,其中所述另外的治疗剂是依托泊苷或多柔比星。

66.权利要求54的用途,其中所述药物与FOLFOX方案、FOLFOXIRI方案或FOLFIRINOX方案共同施用。

67.权利要求54的用途,其中所述药物与免疫疗法、免疫刺激疗法、细胞疗法或基因疗法共同施用。

抗CD73抗体及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2018年3月9日提交的美国临时专利申请序列号62/640,850的优先权,其全部公开内容在此通过引用并入本文。

[0003] 电子提交的序列表的引用

[0004] ASCII文本文件(名称:AGBW-125PC_SeqList_ST25.txt)中的电子提交的序列表的内容以其整体通过引用并入本文。

1.技术领域

[0005] 本公开涉及与CD73(例如人CD73)特异性结合的抗体及其使用方法。

[0006] 2.背景

[0007] CD73,也称为胞外-5'-核苷酸酶、胞外-5'-NT、5'-NT和NT5E,是糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接的细胞表面酶。CD73的酶活性催化细胞外单磷酸腺苷(AMP)水解为腺苷。该活性与CD39催化细胞外三磷酸腺苷(ATP)水解成AMP的活性一起,构成了细胞外空间中主要的腺苷生成系统。腺苷是许多G蛋白偶联受体(GPCR)的配体,并与免疫逃逸、血管生成和肿瘤运动有关。CD73在许多组织中广泛表达,并且已发现在晚期原发性和转移性肿瘤中上调。动物模型研究表明,使用抗CD73抗体阻断CD73活性通过促进抗肿瘤适应性免疫来抑制肿瘤生长并延长生存期(Forte et al.(2012)J Immunol.189(5):2226-33)。

[0008] 转化生长因子-β(TGFβ)是多效性细胞因子,其在晚期原发性和转移性肿瘤中以升高的水平表达,并且与肿瘤细胞的增殖、侵入、转移和血管生成有关。TGFβ也已显示出促进免疫抑制免疫群体(如调节性T细胞(Treg)和髓样衍生的抑制细胞(MDSC))的扩增。参见Wang et al.(2017)Front Immunol.8:1934。

[0009] 鉴于人CD73和TGFβ在调节对肿瘤的免疫应答中的明显作用,设计成拮抗CD73活性,或CD73活性和TGFβ信号传导两者的治疗剂在癌症治疗方面具有广阔的前景。

[0010] 3.概述

[0011] 本公开提供了与CD73(例如人CD73)特异性结合并拮抗CD73功能(例如促进AMP向腺苷转化的酶活性)的抗体。还提供了包含这些抗体的药物组合物、编码这些抗体的核酸、用于制备这些抗体的表达载体和宿主细胞,以及使用这些抗体治疗受试者的方法。本文公开的抗体对于加强对肿瘤抗原的免疫应答特别有用,并因此,对于治疗受试者种的癌症有用。

[0012] 因此,在一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含:包含互补决定区(CDR)CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区以及包含互补决定区CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区,其中:

[0013] (a)CDRH1包含$X_1X_2WX_3X_4$(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列,其中

[0014] X_1是S或N;

[0015] X_2是S或Y;

[0016] X_3是I或M;并且

[0017] X_4是N或H;

[0018] (b)CDRH2包含X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列,其中

[0019] X_1是R或T;

[0020] X_2是N、A或S;

[0021] X_3是G或S;

[0022] X_4是N、A或S;

[0023] X_5是G或Q;并且

[0024] X_6是D或G;

[0025] (c)CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;

[0026] (d)CDRL1包含RASQDISX_1X_2LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0027] X_1是N或I;并且

[0028] X_2是Y或S;

[0029] (e)CDRL2包含YTSRLHS(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;和/或

[0030] (f)CDRL3包含QQGNTLPXT(SEQ ID NO:17)的氨基酸序列,其中:

[0031] X是L或W。

[0032] 在某些实施方案中,CDRH1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:1和2。在某些实施方案中,CDRH2包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:3-6。在某些实施方案中,CDRL1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和9。在某些实施方案中,CDRL3包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:11和12。

[0033] 在某些实施方案中,

[0034] (a)CDRH1包含SSWIN(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0035] (b)CDRH2包含RIYPRX_1GDTNYX_2GKFKD(SEQ ID NO:15)的氨基酸序列,其中

[0036] X_1是N、A或S;并且

[0037] X_2是N、A或S;

[0038] (c)CDRL1包含RASQDISX_1X_2LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0039] X_1是N或I;并且

[0040] X_2是Y或S;和/或

[0041] (d)CDRL3包含QQGNTLPLT(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列。

[0042] 在某些实施方案中,CDRH2包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:4-6。在某些实施方案中,CDRL1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和9。

[0043] 在某些实施方案中,CDRH1、CDRH2和CDRH3分别包含SEQ ID NO:2、4和7;2、5和7;1、3和7;或2、6和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列。在某些实施方案中,CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:8、10和12;9、10和12;或8、10和11中所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。在某些实施方案中,CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12;2、5、7、8、10和12;1、3、7、8、10和11;2、4、7、8、10和11;2、4、7、9、10和12;2、6、7、8、10和12;2、5、7、9、10和12;或2、6、7、9、10和12中所示的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。在某些实施方案中,CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12;或2、5、7、8、10和12中所示的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0044] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含CDR CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区,以及包含互补决定区CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区,其中CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;和/或CDRL3包含QQGNTLPLT(SEQ ID NO:12)或QQGNTLPWT(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列。

[0045] 在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。在某些实施方案中,所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:23-30。在某些实施方案中,所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:23-30。在某些实施方案中,所述重链可变区包含SEQ ID NO:24或27的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含衍生自如SEQ ID NO:22中所示的人种系序列的氨基酸序列。

[0046] 在某些实施方案中,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:41或42的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。在某些实施方案中,所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。在某些实施方案中,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:37-40。在某些实施方案中,所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:37-40。在某些实施方案中,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含衍生自如SEQ ID NO:36中所示的人种系序列的氨基酸序列。

[0047] 在某些实施方案中,所述重链可变区和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:24和37;27和37;19和33;20和34;21和35;23和37;23和38;24和38;25和37;26和37;28和37;25和38;26和38;27和38;28和38;29和37;30和37;23和39;或23和40中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述重链可变区和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:24和37;或27和37中所示的氨基酸序列。

[0048] 在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:27至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:37至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列。

[0049] 在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:85至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:97至少75%、

80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0050] 在某些实施方案中,所述抗体包含重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:115至少75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:97至少75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％相同的氨基酸序列。

[0051] 在某些实施方案中,所述抗体包含选自下组的重链恒定区:人IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2。在某些实施方案中,所述重链恒定区是IgG_1。在某些实施方案中,IgG_1的氨基酸序列包含根据EU编号系统编号的N297A突变。在某些实施方案中,所述重链恒定区包含SEQ ID NO:50、49、46、45、55或56的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含重链,所述重链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:63-88。

[0052] 在某些实施方案中,所述抗体包含选自下组的轻链恒定区:人Igκ和Igλ。在某些实施方案中,所述轻链恒定区是Igκ。在某些实施方案中,所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:93或89的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述抗体包含轻链,所述轻链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:92和94-98。

[0053] 在某些实施方案中,所述抗体包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含表4的任何行中所示的氨基酸序列,优选地选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:79和97;85和97;77和97;80和97;86和97;64和92;70和96;或78和97。

[0054] 在列举SEQ ID NO:19、20和65-68的任一项的某些实施方案中,SEQ ID NO:19、20和65-68的任一项中X是谷氨酰胺。在列举SEQ ID NO:21、23-30、63、64、69-88的任一项的某些实施方案中,SEQ ID NO:21、23-30、63、64、69-88的任一项中X是谷氨酸。在列举SEQ ID NO:19-21、23-30和63-88的任一项的某些实施方案中,SEQ ID NO:19-21、23-30和63-88的任一项中X是焦谷氨酸。

[0055] 在另一方面,本公开提供了分离的抗体,其与前述权利要求中任一项的抗体结合相同的人CD73的表位。

[0056] 在前述方面的任一项的某些实施方案中,所述抗体是人源化抗体。在某些实施方案中,所述抗体对人CD73具有拮抗性。在某些实施方案中,所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。在某些实施方案中,所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。在某些实施方案中,所述抗体在与表达人CD73的细胞结合后被内化。

[0057] 在某些实施方案中,分离的抗体进一步包含TGFβ结合部分。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分与所述重链可变区连接。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分经由肽接头与所述重链可变区连接。在某些实施方案中,分离的抗体进一步包含与所述重链恒定区连接的TGFβ结合部分。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分与所述重链恒定区的C端残基连接。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分的N端残基经由肽接头与所述重链恒定区的C端残基连接。在某些实施方案中,所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

[0058] 在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分与人TGFβ特异性结合。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含人TGFβ受体的细胞外结构域。在某些实施方案中,所述人TGFβ受体

选自下组:人TGFβR1、TGFβR2和TGFβR3。在某些实施方案中,所述人TGFβ受体是人TGFβR2。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分由与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分由选自下组的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0059] 在某些实施方案中,分离的抗体包含多肽,所述多肽包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:113-121,优选SEQ ID NO:114或115。在某些实施方案中,分离的抗体包括包含选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列的多肽和包含SEQ ID NO:92或97的氨基酸序列的多肽。在某些实施方案中,分离的抗体包括各自包含选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列的两个多肽和各自包含SEQ ID NO:92或97的氨基酸序列的两个多肽。在某些实施方案中,分离的抗体包括各自包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的两个多肽和各自包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的两个多肽。

[0060] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含TGFβ结合部分。在某些实施方案中,所述抗体对人CD73具有拮抗性。在某些实施方案中,所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。在某些实施方案中,所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。在某些实施方案中,所述抗体当与TGFβ结合时对人CD73具有拮抗性。

[0061] 在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分与人TGFβ特异性结合。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含人TGFβ受体的细胞外结构域。在某些实施方案中,所述人TGFβ受体选自下组:人TGFβR1、TGFβR2和TGFβR3。在某些实施方案中,所述人TGFβ受体是人TGFβR2。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分由与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112。在某些实施方案中,所述TGFβ结合部分包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。在某些实施方案中,所述TGFβ-结合部分由选自下组的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0062] 在某些实施方案中,分离的抗体进一步包含VEGF结合部分。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分与所述重链可变区连接。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分经由肽接头与所述重链可变区连接。在某些实施方案中,分离的抗体进一步包含与所述重链恒定区连接的VEGF结合部分。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分与所述重链恒定区的C端残基连接。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分的N端残基经由肽接头与所述重链恒定区的C端残基连接。在某些实施方案中,所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

[0063] 在某些实施方案中,所述VEGF结合部分与人VEGF特异性结合。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含人VEGF受体的细胞外结构域。在某些实施方案中,所述人VEGF受体选自下组:人VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3。在某些实施方案中,所述人VEGF受体是人VEGFR1。在

某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分由与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的序列。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分由SEQ ID NO:122中所示的序列组成。

[0064] 在某些实施方案中,分离的抗体包含多肽,所述多肽包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:123-127。在某些实施方案中,所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列的多肽和包含选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列的多肽。在某些实施方案中,所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列的两个多肽和包含选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列的两个多肽。

[0065] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含VEGF结合部分。在某些实施方案中,所述抗体对人CD73具有拮抗性。在某些实施方案中,所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。在某些实施方案中,所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。在某些实施方案中,所述抗体当与VEGF结合时对人CD73具有拮抗性。

[0066] 在某些实施方案中,所述VEGF结合部分与人VEGF特异性结合。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含人VEGF受体的细胞外结构域。在某些实施方案中,所述人VEGF受体选自下组:人VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3。在某些实施方案中,所述人VEGF受体是人VEGFR1。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分由与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,所述VEGF结合部分由SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列组成。

[0067] 在前述方面的任一项的某些实施方案中,抗体进一步包含缀合的细胞毒剂、细胞生长抑制剂、毒素、放射性核素或可检测标记。

[0068] 在前述方面的任一项的某些实施方案中,所述抗体与位于人CD73的区域内的表位结合,所述区域的氨基酸序列由SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列组成。

[0069] 在某些实施方案中,所述抗体结合SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列中的至少一个残基。

[0070] 在某些实施方案中,所述抗体与选自下组的人CD73的一个或多个氨基酸残基结合:根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的Y158、Y161、P165或D168。

[0071] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0072] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0073] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0074] 在某些实施方案中,所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y158结合。

[0075] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0076] 在某些实施方案中,所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y161结合。

[0077] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0078] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0079] 在某些实施方案中,所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基P165结合。

[0080] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0081] 在某些实施方案中,所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基D168结合。

[0082] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0083] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0084] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0085] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基

酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低(例如,降低未超过4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0086] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合未大幅降低(例如,降低未超过30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0087] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低(例如,降低未超过4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0088] 在某些实施方案中,所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合未大幅降低(例如,降低未超过30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0089] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与位于人CD73的区域内的表位结合,所述区域的氨基酸序列由SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列组成。

[0090] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列中的至少一个残基结合。

[0091] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与选自下组的人CD73的一个或多个氨基酸残基结合:根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的Y158、Y161、P165或D168。

[0092] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0093] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0094] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8

倍、9倍或10倍)。

[0095] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0096] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y158结合。

[0097] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0098] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y161结合。

[0099] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0100] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0101] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基P165结合。

[0102] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0103] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基D168结合。

[0104] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0105] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0106] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID

NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0107] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低(例如,降低未超过4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0108] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合未大幅降低(例如,降低未超过30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0109] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低(例如,降低至少4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低(例如,降低未超过4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍或10倍)。

[0110] 在另一方面,本公开提供了与人CD73特异性结合的分离的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合大幅降低(例如,降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%),并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的最大结合相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的最大结合未大幅降低(例如,降低未超过30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%)。

[0111] 在另一方面,本公开提供了化合物或分子,其包含CD73结合部分和TGFβ结合部分。

[0112] 在另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含本文公开的抗体以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0113] 在另一方面,本公开提供了分离的多核苷酸,其编码本文公开的抗体的多肽。在某些实施方案中,所述多核苷酸包含cDNA或mRNA。在另一方面,本公开提供了包含多核苷酸的载体。在某些实施方案中,所述载体是质粒载体或病毒载体。在另一方面,本公开提供了重组宿主细胞,其包含多核苷酸或载体。在另一方面,本公开提供了脂质纳米颗粒,其包含多核苷酸或载体。在另一方面,本公开提供了产生抗体的方法,所述方法包括在合适的条件下培养宿主细胞,从而表达所述多核苷酸并产生所述抗体。在另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含抗体、多核苷酸、载体或脂质纳米颗粒以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0114] 在另一方面,本公开提供了治疗受试者中癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文公开的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。在另一方面,本公开提供了抑制受试者中癌症转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量

的本文公开的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。在某些实施方案中,静脉内、肿瘤内、皮下、皮内、肌内、膀胱内、颅内、腔内或心室内施用所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。在某些实施方案中,肿瘤内施用所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。

[0115] 在某些实施方案中,方法进一步包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方案中,根据相同的时间表共同施用(例如,在相同的时间间隔共同施用)所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物以及所述一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方案中,根据不同的时间表共同施用(例如,在不同的时间间隔共同施用)所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物以及所述一种或多种另外的治疗剂。在某些实施方案中,所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与一种或多种另外的治疗剂共同施用,所述一种或多种另外的治疗剂包含fms相关酪氨酸激酶3(FLT3;CD135)受体、toll样受体(TLR)或干扰素基因刺激物(STING)受体的激活剂或激动剂。在某些实施方案中,所述TLR激动剂或激活剂选自下组:TLR2激动剂、TLR3激动剂、TLR7激动剂、TLR8激动剂和TLR9激动剂。在某些实施方案中,所述STING受体激动剂或激活剂选自下组:ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid,DMXAA)、环GAMP(cGAMP)和环二AMP。在某些实施方案中,所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与一种或多种另外的治疗剂共同施用,所述一种或多种另外的治疗剂包含以下的抑制剂或拮抗剂:非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶11(PTPN11或SHP2)、髓样细胞白血病序列1(MCL1)凋亡调节剂;丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1));二酰基甘油激酶alpha(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-alpha);5'-核苷酸酶胞外(NT5E或CD73);转化生长因子beta 1(TGFB1或TGFβ);血红素加氧酶1(HMOX1,HO-1或HO1);血管内皮生长因子A(VEGFA或VEGF);erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340);表皮生长因子受体(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD246);聚(ADP-核糖)聚合酶1(PARP1或PARP);细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4);细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198);CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1或PD-1);和/或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CTLA-4、CD152)。在某些实施方案中,所述抑制剂包含抗原结合分子、抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抑制剂包括小的有机分子。在某些实施方案中,MCL1的抑制剂选自下组:AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A 1210477、UMI-77和JKY-5-037。在某些实施方案中,PTPN11或SHP2的抑制剂选自下组:TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068和RMC-4630。

[0116] 在某些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是化学治疗剂、抗新生物剂、放射治疗剂或检查点靶向剂。在某些实施方案中,所述一种或多种抗新生物剂或化学治疗剂选自下组:核苷类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine))、紫杉烷(taxane)(例如紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、卡巴他赛(cabazitaxel))、铂配合物(顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奈达铂(nedaplatin)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、phenanthriplatin、吡铂(picoplatin)、沙铂

(satraplatin)、双环铂(dicycloplatin)、依铂(eptaplatin)、洛铂(lobaplatin)、米铂(miriplatin))、二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂(例如甲氨蝶呤、曲美沙特(trimetrexate)、培美曲塞(pemetrexed))、拓扑异构酶抑制剂(例如多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、更生霉素(dactinomycin)、eniposide、表柔比星(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、伊达比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、pixantrone、索布佐生(sobuzoxane)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康、MM-398(伊立替康脂质体)、vosaroxin和GPX-150、aldoxorubicin、AR-67、mavelertinib、AST-2818、艾维替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114))、烷化剂(例如氮芥(nitrogen mustard)(例如环磷酰胺、氮芥(chlormethine)、乌拉莫司汀(uramustine)或尿嘧啶氮芥、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺、苯达莫司汀(bendamustine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、链佐星(streptozocin))、烷基磺酸盐(例如白消安(busulfan))及其混合物。

[0117] 在某些实施方案中,另外的治疗剂是检查点靶向剂。在某些实施方案中,所述检查点靶向剂选自下组:拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体和激动剂抗OX40抗体。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是抗PD-1抗体,任选地其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗(pembrolizumab)或纳武单抗(nivolumab)。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)的抑制剂。在某些实施方案中,所述抑制剂选自下组:依多司他(epacadostat)、F001287、indoximod和NLG919。在某些实施方案中,所述抑制剂是依多司他。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是疫苗。在某些实施方案中,所述疫苗包含热激蛋白肽复合物(HSPPC),所述HSPPC包含与抗原性肽复合的热激蛋白。在某些实施方案中,所述热激蛋白是hsc70,并与肿瘤相关抗原性肽复合。在某些实施方案中,所述热激蛋白是gp96,并与肿瘤相关抗原性肽复合,其中所述HSPPC衍生自从受试者获得的肿瘤。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是依托泊苷或多柔比星。

[0118] 在另一方面,所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与FOLFOX方案、FOLFOXIRI方案或FOLFIRINOX方案共同施用。在另一方面,所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与免疫疗法、免疫刺激疗法、细胞疗法或基因疗法共同施用。

[0119] 在另一方面,本公开提供了本文公开的分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其用于治疗癌症。

[0120] 在另一方面,本公开提供了本文公开的分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物用于制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0121] 在治疗受试者中癌症的方法的方面的任一项的某些实施方案中,本公开提供了分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其用于治疗癌症,或者提供了分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物用于制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述癌症选自下组:实体瘤、血液学癌症和转移性病变。在某些实施方案中,癌症是实体瘤。在某些实施方案中,所述实体瘤选自下组:肉瘤、成纤维细胞肉瘤、癌和腺癌。在某些实施方案中,癌症是血液学癌症。在某些实施方案中,所述血液学癌症选自下组:白血病、淋巴

瘤和骨髓瘤。在某些实施方案中,所述癌症选自下组:肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、肛门癌、胃食管癌、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴细胞增生性疾病、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、毛细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和结外边缘区淋巴瘤。在某些实施方案中,所述癌症是选自下组的组织或器官中的实体瘤或从选自下组的组织或器官产生的实体瘤:骨(例如,造釉细胞瘤、动脉瘤性骨囊肿、血管肉瘤、成软骨细胞瘤、软骨瘤、软骨粘液纤维瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、去分化软骨肉瘤、内生软骨瘤、上皮样血管内皮瘤、骨纤维性结构不良、骨巨细胞瘤、血管瘤和相关病变、成骨细胞瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、骨样骨瘤、骨瘤、骨膜软骨瘤、硬纤维瘤、尤因肉瘤);唇和口腔(例如,牙源性成釉细胞瘤、口腔白斑、口腔鳞状细胞癌、原发性口腔粘膜黑素瘤);唾液腺(例如,多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺样囊性癌、唾液腺粘液表皮样癌、唾液腺Warthin肿瘤);食管(例如Barrett食管、发育不良和腺癌);胃肠道,包括胃(例如,胃腺癌、原发性胃淋巴瘤、胃肠间质瘤(GIST)、转移性沉积物、胃类癌、胃肉瘤、神经内分泌癌、胃原发性鳞状细胞癌、胃腺棘皮瘤)、肠和平滑肌(例如,静脉内平滑肌瘤病)、结肠(例如,结肠直肠腺癌)、直肠、肛门;胰腺(例如,浆液性新生物,包括微囊性或大囊性浆液性囊腺瘤,实体浆液性囊腺瘤,Von Hippel-Landau(VHL)相关浆液性囊性新生物,浆液性囊腺癌,粘液性囊性新生物(MCN),导管内乳头状粘液性新生物(IPMN),导管内嗜酸细胞性乳头状新生物(IOPN),导管内管状新生物,囊性腺泡性(acinar)新生物,包括腺泡细胞囊腺瘤,腺泡细胞囊腺癌,胰腺腺癌,侵入性胰腺导管腺癌,包括管状腺癌,腺鳞癌,胶样癌,髓样癌,肝样癌,印戒细胞癌,未分化癌,未分化癌伴破骨细胞样巨细胞,腺泡细胞癌,神经内分泌新生物,神经内分泌微腺瘤,神经内分泌肿瘤(NET),神经内分泌癌(NEC),包括小细胞或大细胞NEC,胰岛素瘤,胃泌素瘤,胰高血糖素瘤,产生5-羟色胺的NET,生长抑素瘤,舒血管肠肽瘤,实体假乳头状新生物(SPN),胰腺母细胞瘤);胆囊(例如,胆囊癌和肝外胆管癌、肝内胆管癌);神经内分泌(例如,肾上腺皮质癌、类癌肿瘤、嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤);甲状腺(例如,间变性(未分化)癌、髓样癌、嗜酸细胞性肿瘤、乳头状癌、腺癌);肝脏(例如,腺瘤、组合的肝细胞和胆管癌、纤维板层状癌、肝母细胞瘤、肝细胞癌、间充质、巢状间质上皮肿瘤、未分化癌、肝细胞癌、肝内胆管癌、胆管囊腺癌、上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、横纹肌肉瘤、孤立性纤维瘤、畸胎瘤、卵黄囊瘤、癌肉瘤、横纹肌样瘤);肾脏(例如,ALK重排肾细胞癌、嫌色肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、透明细胞肉瘤、后肾腺瘤、后肾腺纤维瘤、粘液性管状和梭形细胞癌、肾瘤、肾母细胞瘤(Wilms肿瘤)、乳头状腺瘤、乳头状肾细胞癌、肾嗜酸细胞瘤、肾细胞癌、琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌、集合管癌);乳腺(例如,侵入性导管癌,包括但不限于腺泡(acinic)细胞癌,腺样囊性癌,大汗腺癌,筛状癌,富含糖原/透明细胞,炎性癌,富含脂质的癌,髓样癌,化生癌,微乳头状癌,粘液癌,神经内分泌癌,嗜酸细胞癌,乳头状癌,皮脂腺癌,分泌性乳腺癌,管状癌,小叶癌,包括但不限于多形性癌,印戒细胞癌,腹膜(例如,间皮瘤,原发性腹膜癌);女性性器官组织,包括卵巢(例如,绒毛膜癌、上皮肿瘤、生殖细胞肿瘤、

性索间质肿瘤)、输卵管(例如,浆液性腺癌、粘液性腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞腺癌、移行细胞癌、鳞状细胞癌、未分化癌、苗勒氏肿瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖细胞肿瘤、绒毛膜癌,滋养细胞肿瘤)、子宫(例如,宫颈癌、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、上皮内癌(EIC)、子宫内膜癌(例如,子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、粘液癌、鳞状细胞癌、移行癌、小细胞癌、未分化癌、间充质新生物形成)、平滑肌瘤(例如,子宫内膜间质结节、平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤(ESS)、间充质肿瘤)、上皮和间充质混合肿瘤(例如,腺纤维瘤、癌纤维瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(恶性混合中胚层肉瘤-MMMT)、子宫内膜间质瘤、子宫内膜恶性苗勒氏混合肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤(部分葡萄胎(hydatiform mole)、完全葡萄胎、侵入性葡萄胎、胎盘部位肿瘤)、外阴、阴道;男性性器官组织,包括前列腺、睾丸(例如,生殖细胞肿瘤、精母细胞性精原细胞瘤)、阴茎;膀胱(例如,鳞状细胞癌、尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌);脑(例如,胶质瘤(例如,星形细胞瘤,包括非浸润性、低度、间变性、胶质母细胞瘤;少突神经胶质瘤、室管膜瘤)、脑膜瘤、神经节神经胶质瘤、许旺氏细胞瘤(神经鞘瘤)、颅咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金淋巴瘤、垂体肿瘤;眼(例如,视网膜瘤、视网膜母细胞瘤、眼黑素瘤、葡萄膜后黑素瘤、虹膜错构瘤);头和颈(例如,鼻咽癌、内淋巴囊性肿瘤(ELST)、表皮样癌、喉癌包括鳞状细胞癌(SCC)(例如,声门癌、声门上癌、声门下癌、经声门癌)、原位癌、疣状、梭形细胞和基底样SCC、未分化癌、喉腺癌、腺样囊性癌、神经内分泌癌、喉肉瘤)、头颈副神经节瘤(例如,颈动脉体、颈鼓室、迷走神经);胸腺(例如,胸腺瘤);心(例如,心脏粘液瘤);肺部(例如,小细胞癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC),包括鳞状细胞癌(SCC)、腺癌和大细胞癌、类癌(典型或非典型)、癌肉瘤、肺母细胞瘤、巨细胞癌、梭形细胞癌、胸膜肺母细胞瘤);淋巴(例如,淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤,EB病毒(EBV)相关的淋巴增生性疾病,包括B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、惰性B细胞淋巴瘤、低度B细胞淋巴瘤、纤维蛋白相关弥漫性大细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;结外NK/T细胞淋巴瘤鼻型;外周T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;滤泡性T细胞淋巴瘤;系统性T细胞淋巴瘤、淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis));中枢神经系统(CNS)(例如,胶质瘤,包括星形细胞肿瘤(例如毛细胞星形细胞瘤、毛细胞粘液样(pilomyxoid)星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤(pleomorphic xanthoastrocytoma)、弥漫性星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、肥胖型星形细胞瘤(gemistocytic astrocytoma)、原浆性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤(例如,巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、多形胶质母细胞瘤和脑胶质瘤病)、少突神经胶质肿瘤(例如,少突神经胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤)、少突星形细胞性肿瘤(例如,少突星形细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤)、室管膜肿瘤(例如,亚室管膜瘤、粘液乳头状室管膜瘤、室管膜瘤(例如,细胞性、乳头状、透明细胞、伸长细胞性)、间变性室管膜瘤)、视神经胶质瘤和非胶质瘤(例如,脉络丛肿瘤、神经元和混合神经元胶质肿瘤、松果体区肿瘤、胚胎肿瘤、髓母细胞瘤、脑膜肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、垂体腺瘤、颅神经和椎旁神经肿瘤、恒星区肿瘤)、神经纤维瘤、脑膜瘤、周围神经鞘肿瘤、周围神经母细胞性肿瘤(包括但不限于神经母细胞瘤、神经节神经母细胞瘤、神经节神经瘤)、19三体室管膜瘤);神经内分泌组织(例如,副神经节系统,包括肾上腺髓质(嗜铬细胞瘤)和肾上腺外副神经节((肾上腺外)副神经节瘤);皮肤(例如,透明细胞汗腺瘤、皮肤良性纤维组织细胞瘤、圆柱瘤、汗腺瘤、黑素

瘤(包括皮肤黑素瘤、粘膜黑素瘤)、毛母质瘤、Spitz肿瘤);和软组织(例如,侵袭性血管粘液瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软部肉瘤、血管纤维瘤、血管瘤样纤维组织细胞瘤、滑膜肉瘤、双相滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans)、硬纤维样型纤维瘤病、小圆形细胞肿瘤、促结缔组织增生性小圆形细胞肿瘤、弹力纤维瘤、胚胎横纹肌肉瘤、尤因氏肿瘤/原发性神经外胚层肿瘤(PNET)、骨骼外粘液样软骨肉瘤、骨骼外骨肉瘤、椎旁肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、脂母细胞瘤、脂肪瘤、软骨样脂肪瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、脂肪肉瘤、粘液样脂肪肉瘤、纤维粘液样肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、恶性肌上皮瘤、软部恶性黑素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、粘液炎性纤维母细胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮细胞瘤、横纹肌肉瘤、非横纹肌肉瘤软组织肉瘤、软组织平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、高分化脂肪肉瘤。在某些实施方案中,所述癌症选自下组:黑素瘤、胃癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、直肠腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌(SCC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、尿路上皮膀胱癌、胶质母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、肾上腺癌和子宫内膜癌。

[0122] 在另一方面,本公开提供了如本文所公开的分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物在任何前述用于治疗癌症的方法中的用途。

[0123] 在另一方面,本公开提供了如本文所公开的分离的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其用于任何前述用于治疗癌症的方法中。

[0124] 下面阐述本文公开的本发明的另外的或替代的实施方案。

[0125] 实施方案1.与人CD73结合的抗体,所述抗体包含:包含互补决定区(CDR)CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区以及包含互补决定区CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区,其中:

[0126] (a)CDRH1包含$X_1X_2WX_3X_4$(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列,其中

[0127] X_1是S或N;

[0128] X_2是S或Y;

[0129] X_3是I或M;并且

[0130] X_4是N或H;

[0131] (b)CDRH2包含$X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6$(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列,其中

[0132] X_1是R或T;

[0133] X_2是N、A或S;

[0134] X_3是G或S;

[0135] X_4是N、A或S;

[0136] X_5是G或Q;并且

[0137] X_6是D或G;

[0138] (c)CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;

[0139] (d)CDRL1包含RASQDISX_1X_2LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0140] X_1是N或I;并且

[0141] X_2是Y或S;

[0142] (e)CDRL2包含YTSRLHS(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;和/或

[0143] (f)CDRL3包含QQGNTLPXT(SEQ ID NO:17)的氨基酸序列,其中:

[0144] X是L或W。

[0145] 实施方案2.实施方案1的抗体,其中CDRH1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:1和2。

[0146] 实施方案3.实施方案1或2的抗体,其中CDRH2包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:3-6。

[0147] 实施方案4.前述实施方案中任一项的抗体,其中CDRL1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和9。

[0148] 实施方案5.前述实施方案中任一项的抗体,其中CDRL3包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:11和12。

[0149] 实施方案6.前述实施方案中任一项的抗体,其中:

[0150] (a)CDRH1包含SSWIN(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0151] (b)CDRH2包含RIYPRX$_1$GDTNYX$_2$GKFKD(SEQ ID NO:15)的氨基酸序列,其中

[0152] X$_1$是N、A或S;并且

[0153] X$_2$是N、A或S;

[0154] (c)CDRL1包含RASQDISX$_1$X$_2$LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0155] X$_1$是N或I;并且

[0156] X$_2$是Y或S;和/或

[0157] (d)CDRL3包含QQGNTLPLT(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列。

[0158] 实施方案7.实施方案6的抗体,其中CDRH2包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:4-6。

[0159] 实施方案8.实施方案6或7的抗体,其中CDRL1包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:8和9。

[0160] 实施方案9.前述实施方案中任一项的抗体,其中CDRH1、CDRH2和CDRH3分别包含SEQ ID NO:2、4和7;2、5和7;1、3和7;或2、6和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列。

[0161] 实施方案10.前述实施方案中任一项的抗体,其中CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:8、10和12;9、10和12;或8、10和11中所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0162] 实施方案11.前述实施方案中任一项的抗体,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12;2、5、7、8、10和12;1、3、7、8、10和11;2、4、7、8、10和11;2、4、7、9、10和12;2、6、7、8、10和12;2、5、7、9、10和12;或2、6、7、9、10和12中所示的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0163] 实施方案12.实施方案11的抗体,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12;或2、5、7、8、10和12中所示的CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列。

[0164] 实施方案13.与人CD73结合的抗体,所述抗体包括包含CDR CDRH1、CDRH2和CDRH3的重链可变区,以及包含互补决定区CDRL1、CDRL2和CDRL3的轻链可变区,其中CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;和/或CDRL3包含QQGNTLPLT(SEQ ID NO:12)或QQGNTLPWT(SEQ ID NO:11)的氨基酸序列。

[0165] 实施方案14.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。

[0166] 实施方案15.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。

[0167] 实施方案16.实施方案15的抗体,其中所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。

[0168] 实施方案17.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:23-30。

[0169] 实施方案18.实施方案17的抗体,其中所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:23-30。

[0170] 实施方案19.实施方案18的抗体,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:24或27的氨基酸序列。

[0171] 实施方案20.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含衍生自如SEQ ID NO:22中所示的人种系序列的氨基酸序列。

[0172] 实施方案21.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:41或42的氨基酸序列。

[0173] 实施方案22.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。

[0174] 实施方案23.实施方案22的抗体,其中所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。

[0175] 实施方案24.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:37-40。

[0176] 实施方案25.实施方案24的抗体,其中所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:37-40。

[0177] 实施方案26.实施方案25的抗体,其中所述轻链可变区包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列。

[0178] 实施方案27.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含衍生自如SEQ ID NO:36中所示的人种系序列的氨基酸序列。

[0179] 实施方案28.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述重链可变区和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:24和37;27和37;19和33;20和34;21和35;23和37;23和38;24和38;25和37;26和37;28和37;25和38;26和38;27和38;28和38;29和37;30和37;23和39;或23和40中所示的氨基酸序列。

[0180] 实施方案29.实施方案28的抗体,其中所述重链可变区和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:24和37;或27和37中所示的氨基酸序列。

[0181] 实施方案30.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含选自下组的重链恒定区:人IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2。

[0182] 实施方案31.实施方案30的抗体,其中所述重链恒定区是IgG_1。

[0183] 实施方案32.实施方案31的抗体,其中IgG_1的氨基酸序列包含根据EU编号系统编号的N297A突变。

[0184] 实施方案33.实施方案32的抗体,其中所述重链恒定区包含SEQ ID NO:50、49、46、45、55或56的氨基酸序列。

[0185] 实施方案34.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链,所述重链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:63-88。

[0186] 实施方案35.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含选自下组的轻链恒定区:人Igκ和Igλ。

[0187] 实施方案36.实施方案35的抗体,其中所述轻链恒定区是Igκ。

[0188] 实施方案37.实施方案36的抗体,其中所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:93或89的氨基酸序列。

[0189] 实施方案38.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含轻链,所述轻链包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:92和94-98。

[0190] 实施方案39.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体包含重链和轻链,所述重链和轻链分别包含表4的任何行中所示的氨基酸序列,优选地选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:79和97;85和97;77和97;80和97;86和97;64和92;70和96;或78和97。

[0191] 实施方案40.实施方案15-39中任一项的抗体,其中SEQ ID NO:19、20和65-68的任一项中X是谷氨酰胺。

[0192] 实施方案41.实施方案15-39中任一项的抗体,其中SEQ ID NO:21、23-30、63、64、69-88的任一项中X是谷氨酸。

[0193] 实施方案42.实施方案15-39中任一项的抗体,其中SEQ ID NO:19-21、23-30和63-88的任一项中X是焦谷氨酸。

[0194] 实施方案43.抗体,其与前述实施方案中任一项的抗体结合相同的人CD73的表位。

[0195] 实施方案44.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0196] 实施方案45.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对人CD73具有拮抗性。

[0197] 实施方案46.实施方案45的抗体,其中所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。

[0198] 实施方案47.实施方案45或46的抗体,其中所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。

[0199] 实施方案48.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体在与表达人CD73的细胞结合后被内化。

[0200] 实施方案49.实施方案1-48中任一项的抗体,其进一步包含TGFβ结合部分。

[0201] 实施方案50.实施方案49的抗体,其中所述TGFβ结合部分与所述重链可变区连接。

[0202] 实施方案51.实施方案50的抗体,其中所述TGFβ结合部分经由肽接头与所述重链可变区连接。

[0203] 实施方案52.实施方案30-48中任一项的抗体,其进一步包含与所述重链恒定区连接的TGFβ结合部分。

[0204] 实施方案53.实施方案52的抗体,其中所述TGFβ结合部分与所述重链恒定区的C端残基连接。

[0205] 实施方案54.实施方案52或53的抗体,其中所述TGFβ结合部分的N端残基经由肽接头与所述重链恒定区的C端残基连接。

[0206] 实施方案55.实施方案51或54的抗体,其中所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

[0207] 实施方案56.实施方案49-55中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分与人TGFβ结合。

[0208] 实施方案57.实施方案49-56中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含人TGFβ受体的细胞外结构域。

[0209] 实施方案58.实施方案57的抗体,其中所述人TGFβ受体选自下组:人TGFβR1、TGFβR2和TGFβR3。

[0210] 实施方案59.实施方案57或58的抗体,其中所述人TGFβ受体是人TGFβR2。

[0211] 实施方案60.实施方案49-59中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。

[0212] 实施方案61.实施方案49-60中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分由与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112。

[0213] 实施方案62.实施方案49-61中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0214] 实施方案63.实施方案49-62中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分由选自下组的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0215] 实施方案64.实施方案49-63中任一项的抗体,所述抗体包含多肽,所述多肽包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:113-121,优选SEQ ID NO:114或115。

[0216] 实施方案65.实施方案49-64中任一项的抗体,其中所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列的多肽和包含SEQ ID NO:92或97的氨基酸序列的多肽。

[0217] 实施方案66.实施方案49-65中任一项的抗体,其中所述抗体包括各自包含选自SEQ ID NO:113-121的氨基酸序列的两个多肽和各自包含SEQ ID NO:92或97的氨基酸序列的两个多肽。

[0218] 实施方案67.实施方案49-66中任一项的抗体,其中所述抗体包括各自包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的两个多肽和各自包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的两个多肽。

[0219] 实施方案68.与人CD73结合的抗体,所述抗体包含TGFβ结合部分。

[0220] 实施方案69.实施方案68的抗体,其中所述抗体对人CD73具有拮抗性。

[0221] 实施方案70.实施方案69的抗体,其中所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。

[0222] 实施方案71.实施方案69或70的抗体,其中所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。

[0223] 实施方案72.实施方案68-71中任一项的抗体,其中所述抗体当与TGFβ结合时对人CD73具有拮抗性。

[0224] 实施方案73.实施方案68-72中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分与人TGFβ结

合。

[0225] 实施方案74.实施方案68-73中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含人TGFβ受体的细胞外结构域。

[0226] 实施方案75.实施方案68-74中任一项的抗体,其中所述人TGFβ受体选自下组:人TGFβR1、TGFβR2和TGFβR3。

[0227] 实施方案76.实施方案74或75的抗体,其中所述人TGFβ受体是人TGFβR2。

[0228] 实施方案77.实施方案68-76中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112。

[0229] 实施方案78.实施方案68-77中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分由与选自下组的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112。

[0230] 实施方案79.实施方案68-78中任一项的抗体,其中所述TGFβ结合部分包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0231] 实施方案80.实施方案68-79中任一项的抗体,其中所述TGFβ-结合部分由选自下组的氨基酸序列组成:SEQ ID NO:109-112,优选SEQ ID NO:111。

[0232] 实施方案81.实施方案1-48中任一项的抗体,其进一步包含VEGF结合部分。

[0233] 实施方案82.实施方案81的抗体,其中所述VEGF结合部分与所述重链可变区连接。

[0234] 实施方案83.实施方案82的抗体,其中所述VEGF结合部分经由肽接头与所述重链可变区连接。

[0235] 实施方案84.实施方案30-48中任一项的抗体,其进一步包含与所述重链恒定区连接的VEGF结合部分。

[0236] 实施方案85.实施方案84的抗体,其中所述VEGF结合部分与所述重链恒定区的C端残基连接。

[0237] 实施方案86.实施方案84或85的抗体,其中所述VEGF结合部分的N端残基经由肽接头与所述重链恒定区的C端残基连接。

[0238] 实施方案87.实施方案83或86的抗体,其中所述肽接头包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:103-108。

[0239] 实施方案88.实施方案81-87中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分与人VEGF结合。

[0240] 实施方案89.实施方案81-88中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含人VEGF受体的细胞外结构域。

[0241] 实施方案90.实施方案81-89中任一项的抗体,其中所述人VEGF受体选自下组:人VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3。

[0242] 实施方案91.实施方案89或90的抗体,其中所述人VEGF受体是人VEGFR1。

[0243] 实施方案92.实施方案81-91中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0244] 实施方案93.实施方案81-92中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分由与SEQ ID

NO:122中所示的序列至少75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列组成。

[0245] 实施方案94.实施方案81-93中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的序列。

[0246] 实施方案95.实施方案81-94中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分由SEQ ID NO:122中所示的序列组成。

[0247] 实施方案96.实施方案81-92中任一项的抗体,所述抗体包含多肽,所述多肽包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:123-127。

[0248] 实施方案97.实施方案81-96中任一项的抗体,其中所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列的多肽和包含选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列的多肽:。

[0249] 实施方案98.实施方案81-97中任一项的抗体,其中所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:123-127的氨基酸序列的两个多肽和包含选自SEQ ID NO:92、128和97的氨基酸序列的两个多肽。

[0250] 实施方案99.与人CD73结合的抗体,所述抗体包含VEGF结合部分。

[0251] 实施方案100.实施方案99的抗体,其中所述抗体对人CD73具有拮抗性。

[0252] 实施方案101.实施方案100的抗体,其中所述抗体去活化、降低或抑制人CD73的活性。

[0253] 实施方案102.实施方案100的抗体,其中所述抗体减弱人CD73将单磷酸腺苷转化为腺苷的能力。

[0254] 实施方案103.实施方案99-102中任一项的抗体,其中所述抗体当与VEGF结合时对人CD73具有拮抗性。

[0255] 实施方案104.实施方案99-103中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分与人VEGF结合。

[0256] 实施方案105.实施方案99-104中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含人VEGF受体的细胞外结构域。

[0257] 实施方案106.实施方案99-105中任一项的抗体,其中所述人VEGF受体选自下组:人VEGFR1、VEGFR2和VEGFR3。

[0258] 实施方案107.实施方案105或106的抗体,其中所述人VEGF受体是人VEGFR1。

[0259] 实施方案108.实施方案99-107中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列。

[0260] 实施方案109.实施方案99-108中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分由与SEQ ID NO:122中所示的序列至少75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列组成。

[0261] 实施方案110.实施方案99-109中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。

[0262] 实施方案111.实施方案99-110中任一项的抗体,其中所述VEGF结合部分由SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列组成。

[0263] 实施方案112.前述实施方案中任一项的抗体,其进一步包含缀合的细胞毒剂、细胞生长抑制剂、毒素、放射性核素或可检测标记。

[0264] 实施方案113.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与位于人CD73的区域内的表位结合,所述区域的氨基酸序列由SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列组成。

[0265] 实施方案114.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体结合SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列中的至少一个残基。

[0266] 实施方案115.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与选自下组的人CD73的一个或多个氨基酸残基结合:根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的Y158、Y161、P165或D168。

[0267] 实施方案116.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0268] 实施方案117.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0269] 实施方案118.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y158结合。

[0270] 实施方案119.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0271] 实施方案120.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y161结合。

[0272] 实施方案121.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0273] 实施方案122.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基P165结合。

[0274] 实施方案123.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0275] 实施方案124.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基D168结合。

[0276] 实施方案125.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0277] 实施方案126.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0278] 实施方案127.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:

136的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0279] 实施方案128.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低,并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低。

[0280] 实施方案129.前述实施方案中任一项的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低,并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低。

[0281] 实施方案130.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与位于人CD73的区域内的表位结合,所述区域的氨基酸序列由SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列组成。

[0282] 实施方案131.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与SEQ ID NO:90和/或91的氨基酸序列中的至少一个残基结合。

[0283] 实施方案132.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与选自下组的人CD73的一个或多个氨基酸残基结合:根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的Y158、Y161、P165或D168。

[0284] 实施方案133.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:133的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0285] 实施方案134.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:134的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0286] 实施方案135.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y158结合。

[0287] 实施方案136.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0288] 实施方案137.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基Y161结合。

[0289] 实施方案138.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0290] 实施方案139.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基P165结合。

[0291] 实施方案140.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:139的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0292] 实施方案141.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体与根据SEQ ID NO:99的氨基酸序列编号的人CD73的氨基酸残基D168结合。

[0293] 实施方案142.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:140的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0294] 实施方案143.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:135的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0295] 实施方案144.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:136的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低。

[0296] 实施方案145.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低,并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:137的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低。

[0297] 实施方案146.与人CD73结合的抗体,其中所述抗体对包含SEQ ID NO:142的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力大幅降低,并且其中所述抗体对包含SEQ ID NO:138的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力相对于所述抗体对包含SEQ ID NO:141的氨基酸序列的蛋白质的结合亲和力未大幅降低。

[0298] 实施方案147.化合物或分子,其包含CD73结合部分和TGFβ结合部分。

[0299] 实施方案148.多核苷酸,其编码实施方案1-146中任一项的抗体的多肽。

[0300] 实施方案149.实施方案148的多核苷酸,其中所述多核苷酸包含cDNA或mRNA。

[0301] 实施方案150.载体,其包含实施方案148或149的多核苷酸。

[0302] 实施方案151.实施方案150的载体,其中所述载体是质粒载体或病毒载体。

[0303] 实施方案152.重组宿主细胞,其包含实施方案148或149的多核苷酸或实施方案150或151的载体。

[0304] 实施方案153.脂质纳米颗粒,其包含实施方案148或149的多核苷酸或实施方案150或151的载体。

[0305] 实施方案154.药物组合物,其包含实施方案1-146或148-153中任一项的抗体、多核苷酸、载体或脂质纳米颗粒以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0306] 实施方案155.产生抗体的方法,所述方法包括在合适的条件下培养实施方案152的宿主细胞,从而表达所述多核苷酸并产生所述抗体。

[0307] 实施方案156.治疗受试者中癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。

[0308] 实施方案157.抑制受试者中癌症转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒

或药物组合物。

[0309] 实施方案158.实施方案156或157的方法,其中静脉内、肿瘤内、皮下、皮内、肌内、膀胱内、颅内、腔内或心室内施用所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。

[0310] 实施方案159.实施方案156或157的方法,其中肿瘤内施用所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。

[0311] 实施方案160.实施方案156-159中任一项的方法,其进一步包括向所述受试者施用一种或多种另外的治疗剂。

[0312] 实施方案161.实施方案156-160中任一项的方法,其中根据相同的时间表共同施用(例如,在相同的时间间隔共同施用)所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物以及所述一种或多种另外的治疗剂。

[0313] 实施方案162.实施方案156-160中任一项的方法,其中根据不同的时间表共同施用(例如,在不同的时间间隔共同施用)所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物以及所述一种或多种另外的治疗剂。

[0314] 实施方案163.实施方案156-162中任一项的方法,其中所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与一种或多种另外的治疗剂共同施用,所述一种或多种另外的治疗剂包含fms相关酪氨酸激酶3(FLT3;CD135)受体、toll样受体(TLR)或干扰素基因刺激物(STING)受体的激活剂或激动剂。

[0315] 实施方案164.实施方案163的方法,其中所述TLR激动剂或激活剂选自下组:TLR2激动剂、TLR3激动剂、TLR7激动剂、TLR8激动剂和TLR9激动剂。

[0316] 实施方案165.实施方案163的方法,其中所述STING受体激动剂或激活剂选自下组:ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、5,6-二甲基呫吨酮-4-乙酸(5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid,DMXAA)、环GAMP(cGAMP)和环二AMP。

[0317] 实施方案166.实施方案156-165中任一项的方法,其中所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与一种或多种另外的治疗剂共同施用,所述一种或多种另外的治疗剂包含以下的抑制剂或拮抗剂:非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶11(PTPN11或SHP2)、髓样细胞白血病序列1(MCL1)凋亡调节剂;丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)(也称为造血祖细胞激酶1(HPK1));二酰基甘油激酶alpha(DGKA、DAGK、DAGK1或DGK-alpha);5'-核苷酸酶胞外(NT5E或CD73);转化生长因子beta 1(TGFB1或TGFβ);血红素加氧酶1(HMOX1,HO-1或HO1);血管内皮生长因子A(VEGFA或VEGF);erb-b2受体酪氨酸激酶2(ERBB2 HER2、HER2/neu或CD340);表皮生长因子受体(EGFR、ERBB、ERBB1或HER1);ALK受体酪氨酸激酶(ALK、CD246);聚(ADP-核糖)聚合酶1(PARP1或PARP);细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4);细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6);C-C基序趋化因子受体8(CCR8、CDw198);CD274分子(CD274、PDL1或PD-L1);程序性细胞死亡1(PDCD1、PD1或PD-1);和/或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4、CTLA-4、CD152)。

[0318] 实施方案167.实施方案166的方法,其中所述抑制剂包含抗原结合分子、抗体或其抗原结合片段。

[0319] 实施方案168.实施方案166的方法,其中所述抑制剂包括小的有机分子。

[0320] 实施方案169.实施方案166的方法,其中MCL1的抑制剂选自下组:AMG-176、AMG-

397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A1210477、UMI-77和JKY-5-037。

[0321] 实施方案170.实施方案166的方法,其中PTPN11或SHP2的抑制剂选自下组:TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068和RMC-4630。

[0322] 实施方案171.实施方案160的方法,其中所述另外的治疗剂是化学治疗剂、抗新生物剂、放射治疗剂或检查点靶向剂。

[0323] 实施方案172.实施方案160的方法,其中所述一种或多种抗新生物剂或化学治疗剂选自下组:核苷类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、阿糖胞苷(cytarabine))、紫杉烷(taxane)(例如紫杉醇(paclitaxel)、白蛋白结合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、卡巴他赛(cabazitaxel))、铂配合物(顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、奈达铂(nedaplatin)、四硝酸三铂(triplatin tetranitrate)、phenanthriplatin、吡铂(picoplatin)、沙铂(satraplatin)、双环铂(dicycloplatin)、依铂(eptaplatin)、洛铂(lobaplatin)、米铂(miriplatin))、二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂(例如甲氨蝶呤、曲美沙特(trimetrexate)、培美曲塞(pemetrexed))、拓扑异构酶抑制剂(例如多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、更生霉素(dactinomycin)、eniposide、表柔比星(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、伊达比星(idarubicin)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、pixantrone、索布佐生(sobuzoxane)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康、MM-398(伊立替康脂质体)、vosaroxin和GPX-150、aldoxorubicin、AR-67、mavelertinib、AST-2818、艾维替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114))、烷化剂(例如氮芥(nitrogen mustard)(例如环磷酰胺、氮芥(chlormethine)、乌拉莫司汀(uramustine)或尿嘧啶氮芥、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺、苯达莫司汀(bendamustine)、替莫唑胺(temozolomide)、卡莫司汀(carmustine)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、链佐星(streptozocin))、烷基磺酸盐(例如白消安(busulfan))及其混合物。

[0324] 实施方案173.实施方案160的方法,其中所述检查点靶向剂选自下组:拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体和激动剂抗OX40抗体。

[0325] 实施方案174.实施方案173的方法,其中所述另外的治疗剂是抗PD-1抗体,任选地其中所述抗PD-1抗体是派姆单抗(pembrolizumab)或纳武单抗(nivolumab)。

[0326] 实施方案175.实施方案160的方法,其中所述另外的治疗剂是吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)的抑制剂。

[0327] 实施方案176.实施方案175的方法,其中所述抑制剂选自下组:依多司他(epacadostat)、F001287、indoximod和NLG919。

[0328] 实施方案177.实施方案176的方法,其中所述抑制剂是依多司他。

[0329] 实施方案178.实施方案160的方法,其中所述另外的治疗剂是疫苗。

[0330] 实施方案179.实施方案178的方法,其中所述疫苗包含热激蛋白肽复合物(HSPPC),所述HSPPC包含与抗原性肽复合的热激蛋白。

[0331] 实施方案180.实施方案179的方法,其中所述热激蛋白是hsc70,并与肿瘤相关抗

原性肽复合。

[0332] 实施方案181.实施方案179的方法,其中所述热激蛋白是gp96,并与肿瘤相关抗原性肽复合,其中所述HSPPC衍生自从受试者获得的肿瘤。

[0333] 实施方案182.实施方案160的方法,其中所述另外的治疗剂是依托泊苷或多柔比星。

[0334] 实施方案183.实施方案156-182中任一项的方法,其中所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与FOLFOX方案、FOLFOXIRI方案或FOLFIRINOX方案共同施用。

[0335] 实施方案184.实施方案156-183中任一项的方法,其中所述抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物与免疫疗法、免疫刺激疗法、细胞疗法或基因疗法共同施用。

[0336] 实施方案185.实施方案156-184中任一项的方法,其中所述癌症选自下组:实体瘤、血液学癌症和转移性病变。

[0337] 实施方案186.实施方案185的方法,其中所述实体瘤选自下组:肉瘤、成纤维细胞肉瘤、癌和腺癌。

[0338] 实施方案187.实施方案185的方法,其中所述血液学癌症选自下组:白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0339] 实施方案188.实施方案156-184中任一项的方法,其中所述癌症选自下组:肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、肛门癌、胃食管癌、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴细胞增生性疾病、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、毛细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和结外边缘区淋巴瘤。

[0340] 实施方案189.实施方案156-184中任一项的方法,其中所述癌症选自下组:上皮肿瘤(例如,癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、鳞状上皮内新生物形成)、腺肿瘤(例如,腺癌、腺瘤、腺肌瘤)、间质或软组织肿瘤(例如,肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、皮肤纤维肉瘤、神经纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤、血管肉瘤、血管粘液瘤、平滑肌瘤、软骨瘤、软骨肉瘤、肺泡软部肉瘤、上皮样血管内皮瘤、Spitz肿瘤、滑膜肉瘤)和淋巴瘤。

[0341] 实施方案190.实施方案156-184中任一项的方法,其中所述癌症是选自下组的组织或器官中的实体瘤或从选自下组的组织或器官产生的实体瘤:骨(例如,造釉细胞瘤、动脉瘤性骨囊肿、血管肉瘤、成软骨细胞瘤、软骨瘤、软骨粘液纤维瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、去分化软骨肉瘤、内生软骨瘤、上皮样血管内皮瘤、骨纤维性结构不良、骨巨细胞瘤、血管瘤和相关病变、成骨细胞瘤、骨软骨瘤、骨肉瘤、骨样骨瘤、骨瘤、骨膜软骨瘤、硬纤维瘤、尤因肉瘤);唇和口腔(例如,牙源性成釉细胞瘤、口腔白斑、口腔鳞状细胞癌、原发性口腔粘膜黑素瘤);唾液腺(例如,多形性唾液腺腺瘤、唾液腺腺样囊性癌、唾液腺粘液表皮样癌、唾液腺Warthin肿瘤);食管(例如Barrett食管、发育不良和腺癌);胃肠道,包括胃(例如,胃腺癌、原发性胃淋巴瘤、胃肠间质瘤(GIST)、转移性沉积物、胃类癌、胃肉瘤、神经内分泌癌、胃原发性鳞状细胞癌、胃腺棘皮瘤)、肠和平滑肌(例如,静脉内平滑肌瘤病)、结肠(例如,结肠直

肠腺癌)、直肠、肛门;胰腺(例如,浆液性新生物,包括微囊性或大囊性浆液性囊腺瘤,实体浆液性囊腺瘤,Von Hippel-Landau(VHL)相关浆液性囊性新生物,浆液性囊腺癌,粘液性囊性新生物(MCN),导管内乳头状粘液性新生物(IPMN),导管内嗜酸细胞性乳头状新生物(IOPN),导管内管状新生物,囊性腺泡性(acinar)新生物,包括腺泡细胞囊腺瘤,腺泡细胞囊腺癌,胰腺腺癌,侵入性胰腺导管腺癌,包括管状腺癌,腺鳞癌,胶样癌,髓样癌,肝样癌,印戒细胞癌,未分化癌,未分化癌伴破骨细胞样巨细胞,腺泡细胞癌,神经内分泌新生物,神经内分泌微腺瘤,神经内分泌肿瘤(NET),神经内分泌癌(NEC),包括小细胞或大细胞NEC,胰岛素瘤,胃泌素瘤,胰高血糖素瘤,产生5-羟色胺的NET,生长抑素瘤,舒血管肠肽瘤,实体假乳头状新生物(SPN),胰腺母细胞瘤);胆囊(例如,胆囊癌和肝外胆管癌、肝内胆管癌);神经内分泌(例如,肾上腺皮质癌、类癌肿瘤、嗜铬细胞瘤、垂体腺瘤);甲状腺(例如,间变性(未分化)癌、髓样癌、嗜酸细胞性肿瘤、乳头状癌、腺癌);肝脏(例如,腺瘤、组合的肝细胞和胆管癌、纤维板层状癌、肝母细胞瘤、肝细胞癌、间充质、巢状间质上皮肿瘤、未分化癌、肝细胞癌、肝内胆管癌、胆管囊腺癌、上皮样血管内皮瘤、血管肉瘤、胚胎肉瘤、横纹肌肉瘤、孤立性纤维瘤、畸胎瘤、卵黄囊瘤、癌肉瘤、横纹肌样瘤);肾脏(例如,ALK重排肾细胞癌、嫌色肾细胞癌、透明细胞肾细胞癌、透明细胞肉瘤、后肾腺瘤、后肾腺纤维瘤、粘液性管状和梭形细胞癌、肾瘤、肾母细胞瘤(Wilms肿瘤)、乳头状腺瘤、乳头状肾细胞癌、肾嗜酸细胞瘤、肾细胞癌、琥珀酸脱氢酶缺陷型肾细胞癌、集合管癌);乳腺(例如,侵入性导管癌,包括但不限于腺泡(acinic)细胞癌,腺样囊性癌,大汗腺癌,筛状癌,富含糖原/透明细胞,炎性癌,富含脂质的癌,髓样癌,化生癌,微乳头状癌,粘液癌,神经内分泌癌,嗜酸细胞癌,乳头状癌,皮脂腺癌,分泌性乳腺癌,管状癌,小叶癌,包括但不限于多形性癌,印戒细胞癌,腹膜(例如,间皮瘤,原发性腹膜癌);女性性器官组织,包括卵巢(例如,绒毛膜癌、上皮肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间质肿瘤)、输卵管(例如,浆液性腺癌、粘液性腺癌、子宫内膜样腺癌、透明细胞腺癌、移行细胞癌、鳞状细胞癌、未分化癌、苗勒氏肿瘤、腺肉瘤、平滑肌肉瘤、畸胎瘤、生殖细胞肿瘤、绒毛膜癌,滋养细胞肿瘤)、子宫(例如,宫颈癌、子宫内膜息肉、子宫内膜增生、上皮内癌(EIC)、子宫内膜癌(例如,子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌、粘液癌、鳞状细胞癌、移行癌、小细胞癌、未分化癌、间充质新生物形成)、平滑肌瘤(例如,子宫内膜间质结节、平滑肌肉瘤、子宫内膜间质肉瘤(ESS)、间充质肿瘤)、上皮和间充质混合肿瘤(例如,腺纤维瘤、癌纤维瘤、腺肉瘤、癌肉瘤(恶性混合中胚层肉瘤-MMMT)、子宫内膜间质瘤、子宫内膜恶性苗勒氏混合肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤(部分葡萄胎(hydatiform mole)、完全葡萄胎、侵入性葡萄胎、胎盘部位肿瘤)、外阴、阴道;男性性器官组织,包括前列腺、睾丸(例如,生殖细胞肿瘤、精母细胞性精原细胞瘤)、阴茎;膀胱(例如,鳞状细胞癌、尿路上皮癌、膀胱尿路上皮癌);脑(例如,胶质瘤(例如,星形细胞瘤,包括非浸润性、低度、间变性、胶质母细胞瘤;少突神经胶质瘤、室管膜瘤)、脑膜瘤、神经节神经胶质瘤、许旺氏细胞瘤(神经鞘瘤)、颅咽管瘤、脊索瘤、非霍奇金淋巴瘤、垂体肿瘤;眼(例如,视网膜瘤、视网膜母细胞瘤、眼黑素瘤、葡萄膜后黑素瘤、虹膜错构瘤);头和颈(例如,鼻咽癌、内淋巴囊性肿瘤(ELST)、表皮样癌、喉癌包括鳞状细胞癌(SCC)(例如,声门癌、声门上癌、声门下癌、经声门癌)、原位癌、疣状、梭形细胞和基底样SCC、未分化癌、喉腺癌、腺样囊性癌、神经内分泌癌、喉肉瘤)、头颈副神经节瘤(例如,颈动脉体、颈鼓室、迷走神经);胸腺(例如,胸腺瘤);心(例如,心脏粘液瘤);肺部(例如,小细胞癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC),包括鳞状细胞癌(SCC)、腺癌和大细胞癌、类癌(典

型或非典型)、癌肉瘤、肺母细胞瘤、巨细胞癌、梭形细胞癌、胸膜肺母细胞瘤);淋巴(例如,淋巴瘤,包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤,EB病毒(EBV)相关的淋巴增生性疾病,包括B细胞淋巴瘤和T细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、惰性B细胞淋巴瘤、低度B细胞淋巴瘤、纤维蛋白相关弥漫性大细胞淋巴瘤;原发性渗出性淋巴瘤;浆母细胞性淋巴瘤;结外NK/T细胞淋巴瘤鼻型;外周T细胞淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;滤泡性T细胞淋巴瘤;系统性T细胞淋巴瘤、淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis));中枢神经系统(CNS)(例如,胶质瘤,包括星形细胞肿瘤(例如毛细胞星形细胞瘤、毛细胞粘液样(pilomyxoid)星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤(pleomorphic xanthoastrocytoma)、弥漫性星形细胞瘤、纤维性星形细胞瘤、肥胖型星形细胞瘤(gemistocytic astrocytoma)、原浆性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、胶质母细胞瘤(例如,巨细胞胶质母细胞瘤、胶质肉瘤、多形胶质母细胞瘤和脑胶质瘤病)、少突神经胶质肿瘤(例如,少突神经胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤)、少突星形细胞性肿瘤(例如,少突星形细胞瘤、间变性少突星形细胞瘤)、室管膜肿瘤(例如,亚室管膜瘤、粘液乳头状室管膜瘤、室管膜瘤(例如,细胞性、乳头状、透明细胞、伸长细胞性)、间变性室管膜瘤)、视神经胶质瘤和非胶质瘤(例如,脉络丛肿瘤、神经元和混合神经元胶质肿瘤、松果体区肿瘤、胚胎肿瘤、髓母细胞瘤、脑膜肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、垂体腺瘤、颅神经和椎旁神经肿瘤、恒星区肿瘤)、神经纤维瘤、脑膜瘤、周围神经鞘肿瘤、周围神经母细胞性肿瘤(包括但不限于神经母细胞瘤、神经节神经母细胞瘤、神经节神经瘤)、19三体室管膜瘤);神经内分泌组织(例如,副神经节系统,包括肾上腺髓质(嗜铬细胞瘤)和肾上腺外副神经节((肾上腺外)副神经节瘤);皮肤(例如,透明细胞汗腺瘤、皮肤良性纤维组织细胞瘤、圆柱瘤、汗腺瘤、黑素瘤(包括皮肤黑素瘤、粘膜黑素瘤)、毛母质瘤、Spitz肿瘤);和软组织(例如,侵袭性血管粘液瘤、肺泡横纹肌肉瘤、肺泡软部肉瘤、血管纤维瘤、血管瘤样纤维组织细胞瘤、滑膜肉瘤、双相滑膜肉瘤、透明细胞肉瘤、隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans)、硬纤维样型纤维瘤病、小圆形细胞肿瘤、促结缔组织增生性小圆形细胞肿瘤、弹力纤维瘤、胚胎横纹肌肉瘤、尤因氏肿瘤/原发性神经外胚层肿瘤(PNET)、骨骼外粘液样软骨肉瘤、骨骼外骨肉瘤、椎旁肉瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、脂母细胞瘤、脂肪瘤、软骨样脂肪瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、脂肪肉瘤、粘液样脂肪肉瘤、纤维粘液样肉瘤、淋巴管平滑肌瘤、恶性肌上皮瘤、软部恶性黑素瘤、肌上皮癌、肌上皮瘤、粘液炎性纤维母细胞肉瘤、未分化肉瘤、周皮细胞瘤、横纹肌肉瘤、非横纹肌肉瘤软组织肉瘤、软组织平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、高分化脂肪肉瘤。

[0342] 实施方案191.实施方案156-184中任一项的方法,其中所述癌症选自下组:黑素瘤、胃癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、直肠腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌(SCC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、尿路上皮膀胱癌、胶质母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、肾上腺癌和子宫内膜癌。

[0343] 实施方案192.实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其用于治疗癌症。

[0344] 实施方案193.实施方案192使用的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其中所述癌症选自下组:实体瘤、血液学癌症和转移性病变。

[0345] 实施方案194.实施方案192使用的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其中所述实体瘤选自下组:肉瘤、成纤维细胞肉瘤、癌和腺癌。

[0346] 实施方案195.实施方案192使用的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其中所述血液学癌症选自下组:白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0347] 实施方案196.实施方案192-195中任一项使用的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其中所述癌症选自下组:肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、肛门癌、胃食管癌、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴细胞增生性疾病、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、毛细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和结外边缘区淋巴瘤。

[0348] 实施方案197.实施方案192-195中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其中所述癌症选自下组:黑素瘤、胃癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、直肠腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌(SCC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、尿路上皮膀胱癌、胶质母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、肾上腺癌和子宫内膜癌。

[0349] 实施方案198.实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物用于制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0350] 实施方案199.实施方案198的用途,其中所述癌症选自下组:实体瘤、血液学癌症和转移性病变。

[0351] 实施方案200.实施方案199的用途,其中所述实体瘤选自下组:肉瘤、成纤维细胞肉瘤、癌和腺癌。

[0352] 实施方案201.实施方案199的用途,其中所述血液学癌症选自下组:白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。

[0353] 实施方案202.实施方案198-201中任一项的用途,其中所述癌症选自下组:肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、肛门癌、胃食管癌、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌、淋巴细胞增生性疾病、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、毛细胞白血病、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化的B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤和结外边缘区淋巴瘤。

[0354] 实施方案203.实施方案198-201中任一项的用途,其中所述癌症选自下组:黑素瘤、胃癌、三阴性乳腺癌(TNBC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、直肠腺癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌(SCC)、头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、尿路上皮膀胱癌、胶质

母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、肾上腺癌和子宫内膜癌。

[0355] 实施方案204.实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物,其用于实施方案156-191中任一项的方法中。

[0356] 实施方案205.实施方案1-146、148-151、153或154中任一项的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物在实施方案156-191中任一项的方法中的用途。

[0357] 4.附图简要说明

[0358] 图1是一组图表,显示了如通过流式细胞术所测量的,抗CD73抗体(BA013、BA014、BA015或参照抗体("RA001"))或同种型对照抗体与异位表达小鼠、食蟹猴或人CD73(图中从左到右)的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的结合。将中值荧光强度(MFI)值相对于抗体浓度绘图。

[0359] 图2A-2B是一组图表,显示了抗CD73抗体(BA013、BA014、BA015或RA001)或同种型对照(图2A)或者抗CD73抗体BA015或同种型对照(图2B)对CD73酶活性的抑制程度。将Jurkat细胞(图2A)或CHO细胞(图2B)的表面上异位表达的CD73的活性百分比绘制为相对于不存在抗体时观察到的水平的发光水平(以相对光单位(RLU)进行测量)。

[0360] 图3A-3C是一组图表和图像,显示了抗CD73抗体的内化和抗体介导的CD73的内化。图3A显示了通过将表达CD73的细胞与测试抗体(BA015、RA001或第二参照抗体("RA002"))、同种型对照或无抗体以及与细胞毒性一甲基澳瑞他汀E(auristatin E)(MMAE)缀合的二抗温育进行测量抗体内化的细胞毒性测定法的结果。抗体内化的水平绘制为相对于抗体浓度的表达CD73的细胞的存活力(相对于未用任何一抗或二抗处理的对照细胞("NT")的存活力进行标准化)。图3B显示了来自CD73内化测定法的一系列代表性图像,其中表达HaloTag®-CD73融合蛋白的细胞在将该细胞与染色融合蛋白的HaloTag®Alexa Fluor™ 488配体温育并用抗CD73或对照抗体处理后,通过共聚焦荧光显微镜检测。图3C是显示来自四个图像的细胞内HaloTag®-CD73的定量的图表,所述四个图像在6小时的过程中,每种条件每小时在FITC通道(以检测HaloTag®Alexa Fluor™ 488)中获得。

[0361] 图4A-4P是一组图表,显示了如通过流式细胞术所测量的,同位素(isotope)对照、RA001、RA002、BA015和人源化抗CD73抗体BA019-BA030与异位表达食蟹猴CD73的CHO细胞的结合。将MFI值相对于抗体浓度绘图以显示结合曲线。

[0362] 图5A-5P是一组图表,显示了如通过流式细胞术所测量的,同位素对照、RA001、RA002、BA015和人源化抗CD73抗体BA019-BA030与异位表达人CD73的CHO细胞的结合。将没有任何抗体的阴性对照(称为"无抗体")用于图5A中的比较。将MFI值相对于抗体浓度绘图以显示结合曲线。

[0363] 图6A-6P是一组图表,显示了同位素对照、RA001、RA002、BA015和人源化抗CD73抗体BA019-BA030对CD73酶活性的抑制程度。将Jurkat细胞的表面上异位表达的CD73的活性百分比绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0364] 图7A-7P是一组图表,显示了同位素对照、RA001、RA002、BA015和人源化抗CD73抗体BA019-BA030对CD73酶活性的抑制程度。将固定化的重组CD73的活性百分比绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0365] 图8A-8M是一组图表,显示了通过将表达CD73的细胞与无抗体、同位素对照、BA015或人源化抗CD73抗体以及与MMAE缀合的二抗温育来测量抗体内化的细胞毒性测定法的结

果。将抗体内化的水平绘制为表达CD73的细胞针对抗体浓度的存活力(相对于未用任何一抗或二抗处理的对照细胞("NT")的存活力进行标准化)。

[0366] 图9A-9E是一组图表,显示了抗CD73抗体(BA012)或抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA035)而非同种型对照(同种型抗体对照以及包含此类同种型抗体和TGFβ陷阱的融合蛋白对照)结合CD73并抑制CD73酶活性的能力。图9A和9B显示了在不存在(图9A)或存在(图9B)TGFβ1的情况下,BA012或BA035而非同种型对照与异位表达小鼠CD73的CHO细胞的结合。如通过流式细胞术所测量的,结合的水平绘制为绝对MFI值(图9A)或绘制为相对于在不存在TGFβ1的情况下每种测试条件的MFI值的MFI值百分比(图9B)。图9C-9E显示了在不存在(图9C和9D)或存在(图9E)TGFβ1的情况下,BA012或BA035而非同种型对照对CD73酶活性的抑制。将CHO细胞的表面上异位表达的CD73的活性百分比绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0367] 图10A和10B是一组图表,显示了BA012或BA035而非同种型对照对TGFβ诱导的信号传导的拮抗。图10A中,将与HEK293-SMAD报告细胞中TGFβ1诱导的萤光素酶的表达相关的相对发光水平绘制为相对于不存在抗体时的发光水平的百分比值。图10B中,将与A549-波形蛋白-RFP细胞中TGFβ1诱导的波形蛋白的表达相关的红色荧光蛋白(RFP)的表达水平绘制为绝对荧光值减去不存在抗体或TGFβ1的情况下的背景荧光水平。

[0368] 图11A和11B是一组图表,显示了抗CD73抗体(同位素对照、BA012和包含RA001的可变结构域和鼠IgG2a-N297A恒定结构域的参照抗体,命名为RA001-IgG2a-N297A)对肿瘤生长和转移的抑制。图11A显示了皮下植入CT26肿瘤细胞并用所示抗体处理的8-10只小鼠/组的平均计算肿瘤体积。图11B显示了静脉内植入EMT6肿瘤细胞并用BA012或同种型对照抗体处理的每只小鼠的肺中的肿瘤结节的数目。

[0369] 图12A和12B是一组图表,显示了BA012、BA035或同种型对照对肿瘤生长的抑制。图12A显示了皮下植入TC1肿瘤细胞并用所示抗体处理的5-7只小鼠/组的平均计算肿瘤体积。图12B显示了皮下植入EMT6肿瘤细胞并用所示抗体处理的8-10只小鼠/组的计算的肿瘤体积。

[0370] 图13A和13B是一组图表,显示了如通过流式细胞术所测量的,抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱与从人(图13A)或食蟹猴(图13B)的PBMC中分离出CD8+ T细胞的结合。将中值MFI值相对于抗体浓度绘图。

[0371] 图14A-14D是一组图表,显示了在生化测定法中抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱对重组人CD73酶活性的抑制程度。显示了两个实验的结果。将固定化的板结合的CD73(图14A和14B)或可溶性CD73(图14C和14D)的活性绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0372] 图15A-15D是一组图表,显示了在生化测定法中抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱对重组食蟹猴CD73酶活性的抑制程度。显示了两个实验的结果。将固定化的板结合的CD73(图15A和15B)或可溶性CD73(图15C和15D)的活性绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0373] 图16A和16B是一组图表,显示了抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱对CD73酶活性的抑制程度。将两个实验(图16A

和图16B)中在Jurkat细胞的表面上异位表达的CD73的活性百分比绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0374] 图17A-17C是一组图表,显示了HEK293 SMAD-萤光素酶报告物测定法中抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱对TGFβ诱导的信号传导的拮抗。每种TGFβ同等型分别进行测试。将TGFβ诱导的SMAD信号传导活性(与HEK293-SMAD-萤光素酶细胞中的萤光素酶活性相关)绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0375] 图18A-18I是一组图表,显示了在A549-波形蛋白-RFP报告物细胞测定法中抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或同种型TGFβ陷阱对TGFβ诱导的信号传导的拮抗。每种TGFβ同等型分别进行测试。显示了三个实验的结果。在室温下进行两个实验(图18A-18C和18D-18F)。在37℃下进行了一个实验(图18G-18I)。将TGFβ诱导的信号传导活性(与A549-波形蛋白-RFP细胞中的RFP表达相关)绘制为相对于不存在抗体时的水平的RFP的MFI。

[0376] 图19A-19D是一组图表,显示了抗CD73抗体的内化和抗体介导的CD73的内化。图表显示了通过将表达CD73的细胞与抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体或无抗体温育(每种情况都与缀合有细胞毒剂DM1的二抗一起)来测量抗体内化的细胞毒性测定法的结果。抗体内化的水平通过由荧光强度(以RLU测量)的损失来指示的细胞死亡来测量。将数据绘制为相对于抗体浓度的表达CD73的细胞的RLU。显示了来自两个实验的数据。

[0377] 图20A和20B是一组图表,显示了抗CD73抗体(BA025)、抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)、同种型对照抗体、同种型TGFβ陷阱和Fc活性(competent)的抗CD73激活Jurkat细胞(其含有NFAT-萤光素酶报告物构建体并表达FcγRIIA(H131)(图20A)或Jurkat FcγRIIIA(V158)(图20B))上的FcγR受体的能力,每种情况都在存在表达CD73的CHO细胞的情况下。FcγR受体激活绘制为相对于不存在抗体时的水平的发光水平(以RLU测量)。

[0378] 图21是显示BA035对转移的抑制的图表。图表显示了静脉内植入EMT6肿瘤细胞并用BA012、BA035或同种型对照抗体处理的每只小鼠的肺中的肿瘤结节的数目。

[0379] 图22是显示BA012、BA035或同种型对照对肿瘤生长的抑制的图表。图表显示了植入LCC肿瘤细胞并用所示抗体处理的5-7只小鼠/组的平均计算肿瘤体积。

[0380] 图23是显示BA012、BA035或同种型对肿瘤生长的抑制的图表。图表显示了皮下植入Detroit562肿瘤细胞并用所示抗体处理的8-10只小鼠/组的平均计算肿瘤体积。

[0381] 图24A-24D是一组图表,显示了由BA012、BA035或同种型对照单独施用或者与抗PD-1抗体或多柔比星组合施用对肿瘤生长的抑制。图表显示了皮下植入EMT6肿瘤细胞并用所示抗体处理的6-9只小鼠/组的计算的肿瘤体积。图24A显示了未接受组合治疗的小鼠的数据。图24B显示了除所示抗体外还接受抗PD-1的小鼠的数据。图24C和24D显示了除所示抗体外还接受多柔比星的小鼠的数据。图24D中的图表显示与图24C中的图表相同的数据,除了同种型对照数据已被去除并且x轴已得以重新绘制以更好地从不同处理组中分离数据。

[0382] 图25是显示BA012、BA035或同种型对照与依托泊苷组合或者单独地依托泊苷对肿瘤生长的抑制的图表。图表显示了皮下植入CT26肿瘤细胞并用所示抗体处理的5-8只小鼠/组的平均计算肿瘤体积。

[0383] 5.详述

[0384] 本公开提供了与CD73(例如人CD73、食蟹猴CD73或小鼠CD73)特异性结合并拮抗CD73功能,例如促进AMP转化为腺苷的酶活性。还提供了包含这些抗体的药物组合物、编码这些抗体的核酸、用于制备这些抗体的表达载体和宿主细胞,以及使用这些抗体治疗受试者的方法。本文公开的抗体尤其可用于加强针对肿瘤抗原的免疫应答,并且因此可用于治疗受试者中的癌症。本文所述的"分离的抗体"的所有情况都另外预期为可以但不必分离的抗体。本文所述的"分离的多核苷酸"的所有情况都另外预期为可以但不必分离的多核苷酸。本文所述的"抗体"的所有情况都另外预期为可以但不必分离的抗体。本文所述的"多核苷酸"的所有情况都另外预期为可以但不必分离的多核苷酸。

[0385] 5.1定义

[0386] 如本文所用,术语"约"和"大致"当用于修饰数值或数字范围时,指示比所述值或范围高5%至10%(例如高多达5%至10%)和低5%至10%(例如低多达5%至10%)的偏差保持在所叙述值或范围的预期含义内。

[0387] 如本文所用,术语"CD73"(也称为胞外-5'-核苷酸酶、胞外-5'-NT、5'-NT和NT5E)是指在人中由NT5E基因编码的蛋白质。如本文所用,术语"人CD73"是指由人NT5E基因(例如,野生型人NT5E基因)编码的CD73蛋白或此类蛋白质的细胞外结构域。示例性的野生型人CD73蛋白由GenBank™登录号NP_002517.1、NP_001191742.1、AAH65937和EAW48635提供。对于该定义和本文其他蛋白质的定义,技术人员将理解,由基因编码的蛋白质可以处于其成熟形式,例如,其信号肽被去除。未成熟的人CD73蛋白的示例性氨基酸序列提供为SEQ ID NO:99、100、129和130。成熟人CD73蛋白的示例性氨基酸序列提供为SEQID NO:99的氨基酸残基Trp27-Gln574和SEQ ID NO:100的氨基酸残基Trp27-Gln524。成熟的人CD73蛋白的细胞外结构域的示例性氨基酸序列提供为SEQ ID NO:99的氨基酸残基Trp27-Lys547和SEQ ID NO:100的Trp27-Lys497。

[0388] 如本文所用,术语"转化生长因子β"和"TGFβ"是指人中由TGFB1、TGFB2和TGFB3基因编码的任何TGFβ家族蛋白。如本文所用,术语"人TGFβ1"是指由人TGFB1基因(例如,野生型人TGFB1基因)编码的TGFβ1蛋白。示例性的野生型人TGFβ1蛋白由GenBank™登录号NP_000651.3提供。如本文所用,术语"人TGFβ2"是指由人TGFB2基因(例如,野生型人TGFB2基因)编码的TGFβ2蛋白。示例性的野生型人TGFβ2蛋白由GenBank™登录号NP_001129071.1和NP_003229.1提供。如本文所用,术语"人TGFβ3"是指由人TGFB3基因(例如,野生型人TGFB3基因)编码的TGFβ3蛋白。示例性的野生型人TGFβ3蛋白由GenBank™登录号NP_003230.1、NP_001316868.1和NP_001316867.1提供。

[0389] 如本文所用,术语"转化生长因子β受体"和"TGFβ受体"是指在人中由TGFBR1、TGFBR2和TGFBR3基因编码的任何TGFβ受体家族蛋白。如本文所用,术语"人TGFβR1"是指由人TGFBR1基因(例如,野生型人TGFBR1基因)编码的TGFβR1蛋白。示例性的野生型人TGFβR1蛋白由GenBank™登录号NP_004603.1、NP_001124388.1和NP_001293139.1提供。如本文所用,术语"人TGFβ2"是指由人TGFB2基因(例如,野生型人TGFB2基因)编码的TGFβ2蛋白。示例性的野生型人TGFβ2蛋白由GenBank™登录号NP_001129071.1和NP_003229.1提供。如本文所用,术语"人TGFβ3"是指由人TGFB3基因(例如,野生型人TGFB3基因)编码的TGFβ3蛋白。示例性的野生型人TGFβ3蛋白由GenBank™登录号NP_003230.1、NP_001316868.1和NP_

001316867.1提供。

[0390] 如本文所用,术语“血管内皮生长因子”和“VEGF”是指人中由VEGFA、VEGFB、VEGFC和VEGFD基因编码的任何VEGF家族蛋白。如本文所用,术语“人VEGF-A”是指由人VEGFA基因(例如,野生型人VEGFA基因)编码的VEGF-A蛋白。示例性的野生型人VEGF-A蛋白由GenBank™登录号NP_001020537.2、NP_001020538.2、NP_001020539.2、NP_001020540.2、NP_001020541.2、NP_001028928.1、NP_001165093.1、NP_001165094.1、NP_001165095.1、NP_001165096.1、NP_001165097.1、NP_001165098.1、NP_001165099.1、NP_001165100.1、NP_001165101.1、NP_001191313.1、NP_001191314.1、NP_001273973.1、NP_001303939.1和NP_003367.4提供。如本文所用,术语“人VEGF-B”是指由人VEGFB基因(例如,野生型人VEGFB基因)编码的VEGF-B蛋白。示例性的野生型人VEGF-B蛋白由GenBank™登录号NP_001230662.1和NP_003368.1提供。如本文所用,术语“人VEGF-C”是指由人VEGFC基因(例如,野生型人VEGFC基因)编码的VEGF-C蛋白。示例性的野生型人VEGF-C蛋白由GenBank™登录号NP_005420.1提供。如本文所用,术语“人VEGF-D”是指由人VEGFD基因(例如,野生型人VEGFD基因)编码的VEGF-D蛋白。示例性的野生型人VEGF-D蛋白由GenBank™登录号NP_004460.1提供。

[0391] 如本文所用,术语“血管内皮生长因子受体”和“VEGFR”是指在人中由FLT1(也称为VEGFR1)、KDR(也称为VEGFR2)和FLT4(也称为VEGFR3)基因编码的任何VEGF受体家族蛋白。如本文所用,术语“人VEGFR1”是指由人FLT1基因(例如,野生型FLT1基因)编码的VEGFR1蛋白。示例性的野生型人VEGFR1蛋白由GenBank™登录号NP_002010.2、NP_001153392.1、NP_001153502.1和NP_001153503.1提供。如本文所用,术语“人VEGFR2”是指由人KDR基因(例如,野生型人KDR基因)编码的VEGFR2蛋白。示例性的野生型人VEGFR2蛋白由GenBank™登录号NP_002244.1提供。如本文所用,术语“人VEGFR3”是指由人FLT4基因(例如,野生型人FLT4基因)编码的VEGFR3蛋白。示例性的野生型人VEGFR3蛋白由GenBank™登录号NP_891555.2、NP_002011.2和NP_001341918.1提供。

[0392] 如本文所用,术语“抗体”包括全长抗体、全长抗体的抗原结合片段以及包含抗体CDR、VH区和/或VL区的分子。抗体的实例包括但不限于单克隆抗体、以重组方式产生的抗体、单特异性抗体、多特异性抗体(包括双特异性抗体)、人类抗体、人源化抗体、嵌合抗体、免疫球蛋白、合成抗体、包含两个重链和两个轻链分子的四聚体抗体、抗体轻链单体、抗体重链单体、抗体轻链二聚体、抗体重链二聚体、抗体轻链-抗体重链对、内抗体、异源缀合抗体、抗体-药物缀合物、单域抗体、单价抗体、单链抗体或单链Fv(scFv)、骆驼化抗体、亲和体、Fab片段、F(ab')$_2$片段、二硫键连接的Fv(sdFv)、抗独特型(抗Id)抗体(包括例如抗-抗Id抗体)及以上任一个的抗原结合片段,以及包含以上任一个的缀合物或融合蛋白。在某些实施方案中,本文所述的抗体是指多克隆抗体群体。抗体可以是任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY),任何类别(例如IgG$_1$、IgG$_2$、IgG$_3$、IgG$_4$、IgA$_1$或IgA$_2$)或任何亚类(例如IgG$_{2a}$或IgG$_{2b}$)的免疫球蛋白分子。在某些实施方案中,本文所述的抗体是IgG抗体或其类别(例如,人IgG$_1$或IgG$_4$)或亚类。在一个具体的实施方案中,抗体是人源化的单克隆抗体。在另一个具体的实施方案中,抗体是人单克隆抗体。在某些实施方案中,如本文所述的抗体包含全长抗体(例如,特异性结合CD73的全长抗体)或其抗原结合片段,其连接至与CD73以外的分子特异性结合的配体结合部分(例如与TGFβ或VEGF特异性结合的配体结合部分,例如包

含TGFβ受体或VEGF受体的一个或多个胞外域的配体结合部分)。

[0393] 如本文所用,术语“VH区”和“VL区”分别是指包含FR(框架区)1、2、3和4以及CDR(互补决定区)1、2和3的单一抗体重链和轻链可变区(参见Kabat et al.,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest(NIH Publication No.91-3242,Bethesda),其以其整体通过引用并入本文)。

[0394] 如本文所用,术语“CDR”或“互补决定区”意指在重链和轻链多肽两者的可变区内发现的非连续抗原结合位点。这些特定区域已经由以下描述:Kabat et al.,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat et al.,Sequences of protein of immunological interest.(1991),Chothia et al.,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)以及MacCallum et al.,J.Mol.Biol.262:732-745(1996),其全部以其整体通过引用并入本文,其中在彼此比较时,定义包括氨基酸残基的重叠或亚组。在某些实施方案中,术语“CDR”是如由MacCallum et al.,J.Mol.Biol.262:732-745(1996)和Martin A.“Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,”in Antibody Engineering,Kontermann and Dübel,eds.,Chapter 31,pp.422-439,Springer-Verlag,Berlin(2001)定义的CDR。在某些实施方案中,术语“CDR”是如由Kabat et al.,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat et al.,Sequences of protein of immunological interest.(1991)定义的CDR。在某些实施方案中,重链CDR和/或轻链CDR通过对抗体进行结构分析并鉴定预测与靶分子(例如人和/或或食蟹猴CD73)的表位区域接触的可变区中的残基来定义。CDRH1、CDRH2和CDRH3表示重链CDR,而CDRL1、CDRL2和CDRL3表示轻链CDR。

[0395] 如本文所用,术语“框架(FR)氨基酸残基”是指在抗体可变区的框架区中的那些氨基酸。如本文所用,术语“框架区”或“FR区”包括作为可变区的一部分,但不是CDR的一部分(例如使用CDR的Kabat或MacCallum定义)的氨基酸残基。

[0396] 如本文所用,术语“可变区”和“可变结构域”可互换地使用并且是本领域中常见的。可变区通常是指抗体的一部分,一般是轻链或重链的一部分,通常是成熟重链中的约氨基端110至120个氨基酸或110至125个氨基酸和成熟轻链中的约90至115个氨基酸,其在抗体之间在序列上有很大差异并用于特定抗体对其特定抗原的结合和特异性中。序列可变性集中在被称作互补决定区(CDR)的那些区域中,而可变结构域中的更高度保守区被称作框架区(FR)。不希望受任何特定机制或理论的束缚,据信轻链和重链的CDR主要负责抗体与抗原的相互作用和特异性。在某些实施方案中,可变区是人可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠CDR和人框架区(FR)。在特定实施方案中,可变区是灵长类动物(例如非人灵长类动物)可变区。在某些实施方案中,可变区包含啮齿动物或鼠CDR和灵长类动物(例如非人灵长类动物)框架区(FR)。

[0397] 术语“VL”和“VL结构域”可互换用于指抗体的轻链可变区。

[0398] 术语“VH”和“VH结构域”可互换用于指抗体的重链可变区。

[0399] 如本文所用,术语“恒定区”和“恒定结构域”是可互换的并且是本领域中常见的。恒定区是不直接参与抗体与抗原的结合但可以展现各种效应功能,如与Fc受体(例如Fcγ受体)的相互作用的抗体部分,例如轻链和/或重链的羧基端部分。免疫球蛋白分子的恒定区通常具有相对于免疫球蛋白可变结构域来说更为保守的氨基酸序列。

[0400] 如本文所用,术语“重链”当关于抗体使用时可以指基于恒定结构域的氨基酸序列

的任何不同类型,例如alpha(α)、delta(δ)、epsilon(ε)、gamma(γ)和mu(μ),其分别产生抗体的IgA、IgD、IgE、IgG和IgM类别,包括IgG的亚类,例如IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。

[0401] 如本文所用,术语"轻链"当关于抗体使用时可以指基于恒定结构域的氨基酸序列的任何独特类型,例如kappa(κ)或lambda(λ)。轻链氨基酸序列是本领域众所周知的。在特定实施方案中,轻链是人轻链。

[0402] 如本文所用,术语"EU编号系统"是指如以下所描述的抗体的恒定区的EU编号惯例:Edelman,G.M.et al.,Proc.Natl.Acad.USA,63,78-85(1969)和Kabat et al,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health and Human Services,5th edition,1991,其每一篇以其整体通过引用并入本文。

[0403] 如本文所用,术语"结合部分"是指具有特异性结合靶分子或复合物的能力的部分。结合部分可以包含小分子、肽、修饰的肽(例如,具有非天然氨基酸残基的肽和/或订书肽(stapled peptide))、多肽、蛋白质、抗体、抗体片段、scFv、含Fc的多肽、融合抗体、配体、适体、核酸、其变体或其任何组合。在某些实施方案中,结合部分包含天然蛋白质的结构域或其变体,其中天然蛋白质经由该结构域与靶分子或复合物结合。例如,术语"TGFβ结合部分"是指与TGFβ家族的一种或多种蛋白质(例如,TGFβ1、TGFβ2或TGFβ3)特异性结合的部分,并且在某些实施方案中可以包含TGFβ受体(例如,TGFβR1、TGFβR2或TGFβR3)的细胞外结构域。术语"VEGF结合部分"是指与VEGF家族的一种或多种蛋白质(例如,VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C或VEGF-D)特异性结合的部分,并且在某些实施方案中可以包含VEGF受体(例如,VEGFR1、VEGFR2或VEGFR3)的细胞外结构域。

[0404] "结合亲和力"一般是指分子(例如抗体)的单个结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间的非共价相互作用的总强度。除非另外指示,否则如本文所用"结合亲和力"是指反映结合对(例如抗体和抗原)的成员之间的1:1相互作用的内源性结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力一般可以用解离常数(K_D)表示。亲和力可以按本领域中已知的多种方式测量和/或表示,包括但不限于平衡解离常数(K_D)和平衡缔合常数(K_A)。K_D是由k_{off}/k_{on}的商计算的,而K_A是由k_{on}/k_{off}的商计算的。k_{on}是指例如抗体与抗原的缔合速率常数,并且k_{off}是指例如抗体与抗原的解离速率常数。k_{on}和k_{off}可以通过本领域普通技术人员已知的技术,如BIAcore®或KinExA来确定。如本文所用,"较低亲和力"是指较大K_D。

[0405] 如本文所用,术语"最大结合"是指在表面等离子体共振结合测定法(例如描述于本文第6.5.2节中的表面等离子体共振结合测定法)中在给定浓度的抗原(例如,CD73蛋白)与抗体(例如,抗CD73抗体)的结合观察到的最大信号(以共振单位(RU)表示)。

[0406] 如本文在结合亲和力的上下文中所使用的,如果例如在给定实验中或使用来自多个实验的平均值(如通过例如本文所公开的结合亲和力测定法所评估的),测试抗体对第一抗原的结合亲和力相对于测试抗体对第二抗原的结合亲和力降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,则测试抗体对第一抗原的结合亲和力相对于测试抗体对第二抗原的结合亲和力"大幅降低"。如本文在最大结合的上下文中所使用的,如果例如在给定实验中或使用来自多个实验的平均值(如通过例如本文所公开的结合亲和力测定法所评估的),测试抗体和第一抗原之间的最大结合相对于测试抗体和第二抗原之间的最大结合降低至少30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%,则测试抗体和第一抗原之间的最大结合相对于测试抗体和第二抗原之间的最大结合"大幅降低"。

[0407] 如本文所用,术语“特异性结合”、“特异性识别”、“免疫特异性结合”以及“免疫特异性识别”是抗体背景下的类似术语,并且是指与抗原(例如表位或免疫复合物)结合的分子,严格来说这种结合是本领域普通技术人员所理解的。举例来说,特异性结合于抗原的分子可以结合于其他肽或多肽,通常以较低亲和力结合,如通过例如免疫测定法、BIAcore®、KinExA 3000仪器(Sapidyne Instruments,Boise,ID)或本领域中已知的其他测定法所测定。在一个具体的实施方案中,特异性结合于抗原的分子以当分子非特异性结合于另一抗原时的K_A的至少2个log(即,10的系数)、2.5个log、3个log、4个log或更大的K_A结合于抗原。技术人员将理解,如本文所述的抗体可以特异性结合超过一种抗原(例如,经由抗体分子的不同区域)。例如,如本文所述的抗体可以特异性结合CD73和TGFβ或者特异性结合CD73和VEGF。

[0408] 如本文所用,术语“免疫球蛋白链”是指包含抗体VH或VL的抗体的多肽或其抗原结合片段。免疫球蛋白链可以包含,例如,VH、VL、全长抗体重链、全长抗体轻链或前述任一项的抗原结合片段。

[0409] 如本文所用,术语“连接至”是指两个分子或部分之间的共价或非共价结合。技术人员将理解,当第一分子或部分连接至第二分子或部分时,该连接不需要是直接的,而是可以经由中间分子或部分。例如,当全长抗体的重链可变区连接至配体结合部分时,配体结合部分可以结合全长抗体的恒定区(例如,重链恒定区)(例如,经由肽键),而不是直接与重链可变区结合。

[0410] 在另一个具体的实施方案中,特异性结合于抗原的分子不与其他蛋白质在类似结合条件下交叉反应。在另一个具体的实施方案中,特异性结合于CD73的分子不与其他非CD73蛋白交叉反应。在一个具体的实施方案中,本文提供了一种抗体,其以比针对另一不相关抗原高的亲和力结合于CD73(例如人CD73)。在某些实施方案中,本文提供了一种抗体,如通过例如放射免疫测定法、表面等离子体共振或动力排阻测定法所测量,以比结合于另一不相关抗原高20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更高的亲和力结合于CD73(例如人CD73)。在一个具体的实施方案中,本文所述的抗CD73抗体与不相关非CD73蛋白的结合程度小于抗体与CD73蛋白的结合的10%、15%或20%,如通过例如放射免疫测定法所测量。

[0411] 如本文所用,“表位”是本领域中的术语并且是指可以与抗体特异性结合的局部抗原区域。表位可以是例如多肽的连续氨基酸(线性或连续表位),或表位可以例如由一个或多个多肽的两个或更多个非连续区集合在一起(构象、非线性、不连续或非连续表位)。在某些实施方案中,抗体所结合的表位可以通过例如NMR光谱法、X射线衍射晶体学研究、ELISA测定法、氢/氘交换联合质谱法(例如液相色谱法电喷雾质谱法)、基于阵列的寡肽扫描测定法(例如使用CLIPS(肽化学连接至骨架上)定位不连续或构象表位的限制肽)和/或诱变定位(例如定点诱变定位)确定。在X射线晶体学中,结晶可以使用本领域中的已知方法中的任一种实现(例如GiegéR et al.,(1994)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4):339-350;McPherson A(1990)Eur J Biochem 189:1-23;Chayen NE(1997)Structure 5:1269-1274;McPherson A(1976)J Biol Chem 251:6300-6303,其每一篇以其整体通过引用并入本文)。抗体:抗原晶体可以使用众所周知的X射线衍射技术研究并且可以使用计算机软件细化,所述计算机软件如X-PLOR(Yale University,1992,由

MolecularSimulations,Inc.发行;参见例如Meth Enzymol(1985)volumes 114&115,eds Wyckoff HW et al.,;U.S.2004/0014194)和BUSTER(Bricogne G(1993)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1):37-60;Bricogne G(1997)Meth Enzymol 276A:361-423,ed Carter CW;Roversi P et al.,(2000)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10):1316-1323),其每一篇以其整体通过引用并入本文。诱变定位研究可以使用本领域技术人员已知的任何方法实现。关于诱变技术(包括丙氨酸扫描诱变技术)的描述,参见例如Champe M et al.,(1995)J Biol Chem 270:1388-1394和Cunningham BC&Wells JA(1989)Science 244:1081-1085,其每一篇以其整体通过引用并入本文。CLIPS(肽与支架的化学连接)是以结构受限构型呈现一种或多种肽以表现为复杂蛋白质结构域的功能模拟物的技术。参见例如美国公开号US 2008/0139407A1和US 2007/099240A1和美国专利号7,972,993,其每一篇以其整体通过引用并入本文。在一个具体的实施方案中,使用丙氨酸扫描诱变研究确定抗体的表位。在一个具体的实施方案中,抗体的表位使用氢/氘交换联合质谱法来确定。在一个具体的实施方案中,抗体的表位使用来自Pepscan Therapeutics的CLIPS表位定位技术来确定。在一个具体的实施方案中,抗体的表位通过蛋白质诱变,例如通过用来自另一物种的抗原的直系同源物的部分产生所述抗原的转换突变体并且接着测试所述转换突变体与抗体的结合的丧失来确定(例如通过如本文所述的基于FACS的细胞结合测定法)。

[0412] 如本文所用,术语“位于”人CD73的区域“内的表位”是指包含指定区域的氨基酸残基中的一个或多个残基的表位。在某些实施方案中,表位包含位于指定区域内的氨基酸残基中的每一个残基。在某些实施方案中,表位由位于指定区域内的氨基酸残基中的每一个残基组成。在某些实施方案中,指定区域外的人CD73的一个或多个额外氨基酸残基连同位于指定区域内的表位一起结合于抗体。

[0413] 如本文所用,术语“T细胞受体”和“TCR”可互换使用并且是指全长杂二聚αβ或γδ TCR、全长TCR的抗原结合片段以及包含TCR CDR或可变区的分子。TCR的实例包括但不限于全长TCR、全长TCR的抗原结合片段、不具有跨膜和细胞质区的可溶TCR、含有由柔性接头附接的TCR的可变区的单链TCR、由工程化的二硫键连接的TCR链、单特异性TCR、多特异性TCR(包括双特异性TCR)、TCR融合物、人TCR、人源化TCR、嵌合TCR、以重组方式产生的TCR和合成TCR。所述术语涵盖野生型TCR和经遗传工程化的TCR(例如包含嵌合TCR链的嵌合TCR,其包括来自第一物种的TCR的第一部分和来自第二物种的TCR的第二部分)。

[0414] 如本文所用,术语“主要组织相容性复合物”和“MHC”可互换使用并且是指MHC I类分子和/或MHC II类分子。

[0415] 如本文所用,术语“肽-MHC复合物”是指有肽结合于MHC的本领域中公认的肽结合袋中的MHC分子(MHC I类或MHC II类)。

[0416] 如本文所用,术语“治疗”是指本文所述的治疗性或预防性措施。“治疗”方法采用向患有疾病或病症或容易患此类疾病或病症的受试者施用抗体,以便对所述疾病或病症或复发性疾病或病症进行预防、治愈、延迟、降低其严重程度或改善其一种或多种症状,或是为了延长受试者的生存期,超过在没有这种治疗的情况下的预期生存期。

[0417] 如本文所用,术语“有效量”在向受试者施用疗法的情形下是指实现所期望的预防或治疗作用的疗法的量。

[0418] 如本文所用,术语“受试者”包括任何人或非人动物。在一个实施方案中,受试者是人或非人哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0419] 两个序列(例如氨基酸序列或核酸序列)之间的“一致性百分比”的确定可以使用数学算法实现。用于比较两个序列的数学算法的一个具体的非限制性实例是Karlin S& Altschul SF(1990)PNAS 87:2264-2268的算法,如Karlin S&Altschul SF(1993)PNAS 90:5873-5877中所修改,其每一篇以其整体通过引用并入本文。此类算法并入Altschul SF et al.,(1990)J Mol Biol 215:403(其以其整体通过引用并入本文)的NBLAST和XBLAST程序中。BLAST核苷酸搜索可以用NBLAST核苷酸程序参数集进行,例如评分=100,字长=12,以获得与本文所述的核酸分子同源的核苷酸序列。可以用XBLAST程序参数集进行BLAST蛋白质搜索,例如评分50,字长=3,以获得与本文所述的蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了获得带空位的比对以达成比较目的,可以如Altschul SF et al.,(1997)Nuc Acids Res 25:3389-3402(其以其整体通过引用并入本文)中所描述利用带空位的BLAST。或者,PSI BLAST可以用于进行迭代搜索,其检测分子之间的远距离关系(同上)。在使用BLAST、带空位的BLAST以及PSI Blast程序时,可以使用相应程序(例如XBLAST和NBLAST)的默认参数(参见例如美国国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information,NCBI)的万维网ncbi.nlm.nih.gov)。用于比较序列的数学算法的另一个具体的非限制性实例是Myers and Miller,1988,CABIOS 4:11-17(其以其整体通过引用并入本文)的算法。此类算法并入ALIGN程序(2.0版)中,所述程序是GCG序列比对软件包的一部分。当利用ALIGN程序比较氨基酸序列时,可以使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12和空位罚分4。

[0420] 两个序列之间的一致性百分比可以在允许或不允许空位的情况下使用与上述类似的技术确定。在计算一致性百分比时,通常只对精确匹配计数。

[0421] 如本文所用,术语“脂质纳米颗粒”是指一种或多种球形纳米颗粒,其平均直径在约10至约1000纳米之间,并且包含可以溶解亲脂性分子的固体脂质核心基质。在某些实施方案中,脂质核心被表面活性剂(例如,乳化剂)稳定,并且可以包含甘油三酸酯(例如,三硬脂酸甘油酯)、甘油二酸酯(例如,山嵛酸甘油酯(glycerol bahenate))、甘油单酸酯(例如,单硬脂酸甘油酯)、脂肪酸(例如,硬脂酸)、类固醇(例如胆固醇)和蜡(例如棕榈酸十六烷酯)的一种或多种,包括其组合。脂质纳米颗粒描述于例如Petrilli et al.,Curr Pharm Biotechnol.15:847-55,2014;以及美国专利号6,217,912;6,881,421;7,402,573;7,404,969;7,550,441;7,727,969;8,003,621;8,691,750;8,871,509;9,017,726;9,173,853;9,220,779;9,227,917;和9,278,130,其每一篇均通过引用整体并入。

[0422] 5.2抗CD73抗体

[0423] 在一方面,本公开提供了特异性结合CD73(例如人CD73、食蟹猴CD73或小鼠CD73)并拮抗CD73功能的抗体。示例性抗体的氨基酸序列在本文表1中列出。

[0424] 表1.示例性抗CD73抗体的氨基酸序列

[0425]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA010 CDRH1 (Kabat)	NYWMH	1
BA011 CDRH1 (Kabat)	SSWIN	2
BA010 CDRH2 (Kabat)	TIYPRNSDTNYNQKFKG	3
BA011 CDRH2 (Kabat)	RIYPRNGDTNYNGKFKD	4
BA023 CDRH2 (Kabat)	RIYPRAGDTNYAGKFKD	5
BA024 CDRH2 (Kabat)	RIYPRSGDTNYSGKFKD	6
BA010 CDRH3 (Kabat)	LLDYSMDY	7
BA010 CDRL1 (Kabat)	RASQDISNYLN	8
BA021 CDRL1 (Kabat)	RASQDISISLN	9
BA010 CDRL2 (Kabat)	YTSRLHS	10

[0426]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA010 CDRL3 (Kabat)	QQGNTLPWT	11
BA012 CDRL3 (Kabat)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (IMGT独特)	GYAFSSSW	143
BA025 CDRH2 (IMGT独特)	IYPRAGDT	144
BA025 CDRH3 (IMGT独特)	ASLLDYSMDY	145
BA025 CDRL1 (IMGT独特)	QDISNY	146
BA025 CDRL2 (IMGT独特)	YTS	147
BA025 CDRL3 (IMGT独特)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (Chothia)	GYAFSSS	148
BA025 CDRH2 (Chothia)	YPRAGD	149
BA025 CDRH3 (Chothia)	LLDYSMDY	7
BA025 CDRL1 (Chothia)	RASQDISNYLN	8
BA025 CDRL2 (Chothia)	YTSRLHS	10
BA025 CDRL3 (Chothia)	QQGNTLPLT	12
BA025 CDRH1 (AHo)	ASGYAFSSSW	150
BA025 CDRH2 (AHo)	IYPRAGDTNYAGKFKDQ	151
BA025 CDRH3 (AHo)	LLDYSMD	152
BA025 CDRL1 (AHo)	ASQDISNY	153
BA025 CDRL2 (AHo)	YTSRLHSGVPSR	154
BA025 CDRL3 (AHo)	GNTLPL	155
BA020 CDRH1 (IMGT独特)	GYAFSSSW	143
BA020 CDRH2 (IMGT独特)	IYPRNGDT	156
BA020 CDRH3 (IMGT独特)	ASLLDYSMDY	145

[0427]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA020 CDRL1 (IMGT独特)	QDISNY	146
BA020 CDRL2 (IMGT独特)	YTS	147
BA020 CDRL3 (IMGT独特)	QQGNTLPLT	12
BA020 CDRH1 (Chothia)	GYAFSSS	148
BA020 CDRH2 (Chothia)	YPRNGD	157
BA020 CDRH3 (Chothia)	LLDYSMDY	7
BA020 CDRL1 (Chothia)	RASQDISNYLN	8
BA020 CDRL2 (Chothia)	YTSRLHS	10
BA020 CDRL3 (Chothia)	QQGNTLPLT	12
BA020 CDRH1 (AHo)	ASGYAFSSSW	150
BA020 CDRH2 (AHo)	IYPRNGDTNYNGKFKDQ	158
BA020 CDRH3 (AHo)	LLDYSMD	152
BA020 CDRL1 (AHo)	ASQDISNY	153
BA020 CDRL2 (AHo)	YTSRLHSGVPSR	154
BA020 CDRL3 (AHo)	GNTLPL	155
CDRH1共有序列	$X_1X_2WX_3X_4$，其中： X_1是S或N; X_2是S或Y; X_3是I或M；并且 X_4是N或H	13
CDRH2共有序列1	$X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6$，其中： X_1是R或T; X_2是N、A或S; X_3是G或S; X_4是N、A或S; X_5是G或Q；并且 X_6是D或G	14
CDRH2共有序列2	$RIYPRX_1GDTNYX_2GKFKD$，其中： X_1是N、A或S；并且 X_2是N、A或S	15

[0428]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
CDRL1共有序列	RASQDISX$_1$X$_2$LN，其中： X$_1$是N或I；并且 X$_2$是Y或S	16
CDRL3共有序列	QQGNTLPXT，其中： X是L或W	17
鼠 V_H 种系序列 muIgHV1S12	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTSYYIHWVKQ RPGQGLEWIGYIYPRDGSTNYNEKFKGKATLTADTSSSTA YMQLSSLTSEDSAVYFCAR	18
BA010 V_H(鼠)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYWMHWV KQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNQKFKGKAKLTAVTSA STAYMELSSLTNEDSAIYYCASLLDYSMDYWGQGTSVTV SS，其中X是Q或焦谷氨酸	19
BA011 V_H(鼠)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSS，其中X是Q或焦谷氨酸	20
BA012 V_H(鼠)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSS，其中X是E或焦谷氨酸	21
人 V_H 种系序列 huIgHV5-51*02	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWTGWVRQ MPGKGLEWMGIIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCAR	22
BA019 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTV SS，其中X是E或焦谷氨酸	23
BA020 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVS S，其中X是E或焦谷氨酸	24
BA023 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTV SS，其中X是E或焦谷氨酸	25
BA024 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTVSS ，其中X是E或焦谷氨酸	26
BA025 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVS S，其中X是E或焦谷氨酸	27

[0429]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA026 V_H（人源化）	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSS，其中X是E或焦谷氨酸	28
BA031 V_H（人源化）	XVKLVESGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVNQMPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSS，其中X是E或焦谷氨酸	29
BA032 V_H（人源化）	XVKLVESGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVNQMPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTLSADRSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSS，其中X是E或焦谷氨酸	30
人源化V_H共有序列	X_1VQLVQSGAEVKKPGESLKISCKX_2SGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRX_3GDTNYX_4GKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCAX_5LLDYSMDYWGQGTLVTVSS，其中： X_1是E或焦谷氨酸； X_2是G或A； X_3是N、A或S； X_4是N、A或S；并且 X_5是R或S	31
鼠V_L种系序列muIgKV10-96	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLP	32
BA010 V_L（鼠）	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK	33
BA011 V_L（鼠）	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIK	34
BA012 V_L（鼠）	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELK	35
人V_L种系序列huIgKV1-33*01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYDNLPP	36
BA019 V_L（人源化）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	37
BA021 V_L（人源化）	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISISLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	38
BA033 V_L（人源化）	DIQMTQTPSSLSASVGDRVTISCRASQDISISLNWYQQKPGKTPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	39

[0430]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA034 V_L（人源化）	DIQMTQTTSSLSASVGDRVTISCRASQDISISLNWYQQKPGKTPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDIATYFCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK	40
人源化V_L共有序列1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISX$_1$X$_2$LNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDX$_3$TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK，其中： X$_1$是N或I; X$_2$是Y或S；并且 X$_3$是F或Y	41
人源化V_L共有序列2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISX$_1$X$_2$LNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDX$_3$TFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIK，其中： X$_1$X$_2$是NY或IS；并且 X$_3$是F或Y	42
小鼠IgG2a重链恒定区	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	43
小鼠IgG2a重链恒定区(没有C端赖氨酸)	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPG	44
具有N297A突变的小鼠IgG2a重链恒定区	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQTHREDY**A**STLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK	45

[0431]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
具有N297A突变的小鼠IgG2a重链恒定区(没有C端赖氨酸)	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLT WNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSIT CNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPS VFIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVN NVEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEF KCKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMT KKQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVL DSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHH TTKSFSRTPG	46
人IgG_1重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	47
人IgG_1重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG	48
具有N297A突变的人IgG_1重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	49
具有N297A突变的人IgG_1重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG	50

[0432]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
人IgG_2重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	51
人IgG_2重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	52
人IgG_1 A330S-P331S/G_2杂合重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	53
人IgG_1 A330S-P331S/G_2杂合重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	54
人IgG_1 N297A/G_2杂合重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	55

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
人IgG_1 N297A/G_2杂合重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQT YTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	56
具有S228P突变的人IgG_4重链恒定区	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	57
[0433] 具有S228P突变的人IgG_4重链恒定区(没有C端赖氨酸)	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG	58
BA012全长鼠重链(具有N297A突变的鼠IgG2a主链)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTK KQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLD SDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPGK，其中X是E或焦谷氨酸	63

[0434]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA012全长鼠重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的鼠IgG2a主链)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA KTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITC NVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSV FIFPPKIKDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNN VEVHTAQTQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFK CKVNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTK KQVTLTCMVTDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLD SDGSYFMYSKLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHT TKSFSRTPG，其中X是E或焦谷氨酸	64
BA013全长嵌合重链(具有N297A突变的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYWMHWV KQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNQKFKGKAKLTAVTSA STAYMELSSLTNEDSAIYYCASLLDYSMDYWGQGTSVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK，其中X是Q或焦谷氨酸	65
BA013全长嵌合重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVQLQQPGTVLARPGASVKMSCKTSGYTFTNYWMHWV KQRPGQGLEWIGTIYPRNSDTNYNQKFKGKAKLTAVTSA STAYMELSSLTNEDSAIYYCASLLDYSMDYWGQGTSVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG，其中X是Q或焦谷氨酸	66
BA014全长嵌合重链(具有N297A突变的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK，其中X是Q或焦谷氨酸	67

[0435]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA014全长嵌合重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTPEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG，其中X是Q或焦谷氨酸	68
BA015全长嵌合重链(具有N297A突变的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	69
BA015全长嵌合重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的鼠可变结构域 + 人IgG_1恒定结构域)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	70
BA016全长嵌合重链(鼠可变区 + 人IgG_2恒定区)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	71

[0436]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA016全长嵌合重链(鼠可变区+人IgG_2恒定区并且没有C端赖氨酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	72
BA017全长嵌合重链(鼠可变区+人IgG_1-A330S-P331S/IgG_2杂合恒定区)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	73
BA017全长嵌合重链(鼠可变区+人IgG_1-A330S-P331S/IgG_2杂合恒定区并且没有C端赖氨酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	74
BA018全长嵌合重链(鼠可变区+人IgG_1-N297A/IgG_2杂合恒定区)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQ RPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTA YLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTY TCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	75

[0437]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA018全长嵌合重链(鼠可变区+人 IgG_1-N297A/IgG_2 杂合恒定区并且没有C端赖氨酸)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQRPGKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTAYLQLSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKSCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	76
BA019全长人源化重链(具有N297A突变的人 IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	77
BA019全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人 IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	78
BA020全长人源化重链(具有N297A突变的人 IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	79

[0438]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA020全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	80
BA023全长人源化重链(具有N297A突变的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	81
BA023全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	82
BA024全长人源化重链(具有N297A突变的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	83

[0439]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA024全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARLLDYSMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	84
BA025全长人源化重链(具有N297A突变的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	85
BA025全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSIST AYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	86
BA026全长人源化重链(具有N297A突变的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQ MPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQY**A**STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK，其中X是E或焦谷氨酸	87

[0440]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA026全长人源化重链(具有N297A突变并且没有C端赖氨酸的人IgG_1主链)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQMPGKGLEWMGRIYPRSGDTNYSGKFKDQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG，其中X是E或焦谷氨酸	88
鼠Igκ轻链恒定区	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	89
BA012全长轻链(鼠)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC	92
人Igκ轻链恒定区	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	93
BA013全长轻链(嵌合；鼠可变+人Igκ恒定区)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	94
BA014全长轻链(嵌合；鼠可变+人Igκ恒定区)	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	95
BA015全长轻链(嵌合；鼠可变+人Igκ恒定区)	DIQMTQSTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	96
BA019全长轻链(人源化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	97

[0441]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA021全长轻链(人源化)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISISLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	98

[0442] 表2.示例性抗CD73抗体的重链CDR序列

[0443]

抗体	CDRH1 (SEQ ID NO)	CDRH2 (SEQ ID NO)	CDRH3 (SEQ ID NO)
BA010	NYWMH (1)	TIYPRNSDTNYNQKFKG (3)	LLDYSMDY (7)
BA011	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA012	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA013	NYWMH (1)	TIYPRNSDTNYNQKFKG (3)	LLDYSMDY (7)
BA014	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA015	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA016	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA017	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA018	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA019	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA020	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA021	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA022	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA023	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA024	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA025	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA026	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA027	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA028	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA029	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA030	SSWIN (2)	RIYPRSGDTNYSGKFKD (6)	LLDYSMDY (7)
BA031	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA032	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA033	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA034	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA035	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA036	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA037	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA038	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA039	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA040	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA041	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA042	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA043	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA044	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA045	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)

[0444]

抗体	CDRH1 (SEQ ID NO)	CDRH2 (SEQ ID NO)	CDRH3 (SEQ ID NO)
BA046	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)
BA047	SSWIN (2)	RIYPRNGDTNYNGKFKD (4)	LLDYSMDY (7)
BA048	SSWIN (2)	RIYPRAGDTNYAGKFKD (5)	LLDYSMDY (7)

[0445] 表2中的V_H CDR根据Kabat确定。

[0446] 表3.示例性抗CD73抗体的轻链CDR序列

抗体	CDRL1 (SEQ ID NO)	CDRL2 (SEQ ID NO)	CDRL3 (SEQ ID NO)
BA010	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA011	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA012	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA013	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA014	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPWT (11)
BA015	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA016	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA017	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA018	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA019	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA020	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA021	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA022	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA023	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA024	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA025	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA026	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA027	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA028	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA029	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA030	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA031	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA032	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA033	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA034	RASQDISISLN (9)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA035	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA036	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA037	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA038	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA039	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA040	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA041	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA042	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA043	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA044	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA045	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA046	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)
BA047	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)

[0447]

[0448]

抗体	CDRL1 (SEQ ID NO)	CDRL2 (SEQ ID NO)	CDRL3 (SEQ ID NO)
BA048	RASQDISNYLN (8)	YTSRLHS (10)	QQGNTLPLT (12)

[0449] 表3中的V_L CDR根据Kabat确定。

[0450] 表4.示例性抗CD73抗体的VH、VL、全长重链和全长轻链序列*

[0451]

抗体	V_H SEQ ID NO.	全长重链 SEQ ID NO.	V_L SEQ ID NO.	全长轻链 SEQ ID NO.
BA010	19	N/A	33	N/A
BA011	20	N/A	34	N/A
BA012	21	64	35	92
BA013	19	65	33	94
BA014	20	67	34	95
BA015	21	70	35	96
BA016	21	71	35	96
BA017	21	73	35	96
BA018	21	75	35	96
BA019	23	77	37	97
BA020	24	79	37	97
BA021	23	77	38	98
BA022	24	79	38	98
BA023	25	81	37	97
BA024	26	83	37	97
BA025	27	85	37	97
BA026	28	87	37	97
BA027	25	81	38	98
BA028	26	83	38	98
BA029	27	85	38	98
BA030	28	87	38	98
BA031	29	N/A	37	N/A
BA032	30	N/A	37	N/A
BA033	23	N/A	39	N/A
BA034	23	N/A	40	N/A
BA035	21	113	35	92
BA036	24	114	37	97
BA037	27	115	37	97
BA038	21	123	35	92
BA039	24	124	37	128
BA040	27	125	37	128
BA041	24	126	37	97
BA042	27	127	37	97
BA043	24	116	37	97
BA044	27	117	37	97
BA045	24	118	37	97
BA046	27	119	37	97
BA047	24	120	37	97

[0452]

抗体	V_H SEQ ID NO.	全长重链 SEQ ID NO.	V_L SEQ ID NO.	全长轻链 SEQ ID NO.
BA048	27	121	37	97

[0453] *在该表中,如果包含配体结合部分的抗CD73抗体的多肽包含全长重链,则其称为全长重链。

[0454] 表5.CD73和家族成员的示例性序列

[0455]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
人 CD73 同等型 1 (NCBI 参考序列：NP_002517.1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTF LYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLG YLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLD NYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLR HTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLP FGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHV VYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILP NFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYP AVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ	99
人 CD73 同等型 2 (NCBI 参考序列：NP_001191742.1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTF LYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLG YLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLD NYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLR HTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGIHVVYDLSRKPG DRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDG FQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKFST GSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ	100

[0456]

人 CD73 同等型 3 (NCBI 参考序列:AAH65937)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTF LYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLG YLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLD NYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLR HADETFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLP FGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHV VYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILP NFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYP AVEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ	129
人 CD73 同等型 4 (NCBI 参考序列 : EAW48635.1)	MCPRAARAPATLLLALGAVLWPAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTF LYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLG YLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLD NYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLR HADEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGIHVVYDLSRKP GDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGD GFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKF STGSHCHGSFSLIFLSLWAVIFVLYQ	130
食蟹猴 CD73 变体 1 (NCBI 参考序列 : XP_001086989.1)	MCPRAARAPATLLLAVGALLWSAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFETDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFL YTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGY LKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDN YSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRH ADEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPF GGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVV YDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEIYKVILPNF LANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPA VEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSFCAVIFVLYQ	101

[0457]

食蟹猴 CD73 变体 2 (NCBI 参考序列：EHH53214.1)	MCPRAARAPAKLLLAVGALLWSAAGAWELTILHTNDVHSR LEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTKVQQIRRAEPNVLLL DAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNALRYDAMALGNHEF DNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGPLASQISGLYLPYKV LPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEITALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFETDKLIAQKVRGVDVVVGGHSNTFL YTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKVPVVQAYAFGKYLGY LKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPSIKADINKWRIKLDN YSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMGNLICDAMINNNLRH ADEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNNGTITWENLAAVLPF GGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHVV YDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYDPLKMDEIYKVILPNF LANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDINVVSTYISKMKVIYPA VEGRIKFSTGSHCHGSFSLIFLSFCAVIFVLYQ	131
小鼠 CD73 (NCBI 参考序列：NP_035981.1)	MRPAAAKVPKWLLLALSALLPQWPAASAWELTILHTNDVH SRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFTKVQQIRKEEPNVLF LDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFMNILGYDAMALGNHEF DNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKARGPLAHQISGLFLPSKV LSVGGEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVFEDEISALQPEVDK LKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRGVDIVVGGHSNTFL YTGNPPSKEVPAGKYPFIVTADDGRQVPVVQAYAFGKYLGY LKVEFDDKGNVITSYGNPILLNSSIPEDATIKADINQWRIKLD NYSTQELGRTIVYLDGSTQTCRFRECNMGNLICDAMINNNLR HPDEMFWNHVSMCIVNGGGIRSPIDEKNNGTITWENLAAVL PFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQSTGEFLQVGGIHV VYDINRKPWNRVVQLEVLCTKCRVPIYEPLEMDKVYKVTLP SYLANGGDGFQMIKDELLKHDSGDQDISVVSEYISKMKVVY PAVEGRIKFSAASHYQGSFPLVILSFWAMILILYQ	102
具有 His 标签的人 CD73 同等型 1	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	141
具有 His 标签的小鼠 CD73	WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFTK VQQIRKEEPNVLFLDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFMNIL GYDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKARGPL AHQISGLFLPSKVLSVGGEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVF EDEISALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRG VDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTADDGRQVPV VQAYAFGKYLGYLKVEFDDKGNVITSYGNPILLNSSIPEDATI KADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQTCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVNGGGIRSPIDEKN	142

[0458]

	NGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYG QSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPWNRVVQLEVLCTKCRVPIYE PLEMDKVYKVTLPSYLANGGDGFQMIKDELLKHDSGDQDIS VVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHH GGSGGLPETGGDR	
具有 His 标签的人 CD73 Y158A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGL**A**LPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	59
具有 His 标签的人 CD73 Y161A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLP**A**KVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	60
具有 His 标签的人 CD73 P165A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVL**A**VGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNL VFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKV RGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRK VPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPED PSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECN MGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDE RNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHR YGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVP SYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQ DINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHH HGGSGGLPETGGDR	139
具有 His 标签的人 CD73 D168A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVLPVG**A**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV	140

[0459]

	FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	
具有 His 标签的人 CD73 T198A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEI**A**ALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	61
具有 His 标签的人 CD73 K274A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGR**A**V PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	62
具有 His 标签的人 CD73 S269A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVT**A**DDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG	132

[0460]

	GSGGLPETGGDR	
具有 His 标签的人 CD73 Y158A、Y161A、P165A、D168A 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGL**A**LP**A**KVL**A**VG**A**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNL VFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKV RGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRK VPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPED PSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECN MGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDE RNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHR YGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVP SYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQ DINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHH HGGSGGLPETGGDR	133
具有 His 标签的人 CD73 Y158F、Y161S、P165S、D168G 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGL**F**LP**S**KVL**S**VG**G**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	134
具有 His 标签的人 CD73 S152H、Y158F、Y161S 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LA**H**QISGL**F**LP**S**KVLPVGDEVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLV FEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVR GVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRKV PVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPEDPS IKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDERNN GTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYGQ STGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVPSYD PLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQDIN VVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHHG GSGGLPETGGDR	135
具有 His 标签的人 CD73 P165S、D168G 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSEDSSKCVNASRCMGGVARLFTK VQQIRRAEPNVLLLDAGDQYQGTIWFTVYKGAEVAHFMNA LRYDAMALGNHEFDNGVEGLIEPLLKEAKFPILSANIKAKGP LASQISGLYLPYKVL**S**VG**G**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNL VFEDEITALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKV RGVDVVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTSDDGRK VPVVQAYAFGKYLGYLKIEFDERGNVISSHGNPILLNSSIPED PSIKADINKWRIKLDNYSTQELGKTIVYLDGSSQSCRFRECN	136

[0461]

	MGNLICDAMINNNLRHTDEMFWNHVSMCILNGGGIRSPIDE RNNGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHR YGQSTGEFLQVGGIHVVYDLSRKPGDRVVKLDVLCTKCRVP SYDPLKMDEVYKVILPNFLANGGDGFQMIKDELLRHDSGDQ DINVVSTYISKMKVIYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHH HGGSGGLPETGGDR	
具有 His 标签的小鼠 CD73 I109A、G111R、H154S、F160Y、S163Y、S167P、G170D 、S200T、D298E、K299R 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFTK VQQIRKEEPNVLFLDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFMN**A**L **R**YDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKARGPL A**S**QISGL**Y**LP**Y**KVL**P**VG**D**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVF EDEI**T**ALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRG VDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTADDGRQVPV VQAYAFGKYLGYLKVEFD**ER**GNVITSYGNPILLNSSIPEDATI KADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQTCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVNGGGIRSPIDEKN NGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYG QSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPWNRVVQLEVLCTKCRVPIYE PLEMDKVYKVTLPSYLANGGDGFQMIKDELLKHDSGDQDIS VVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHH GGSGGLPETGGDR	137
具有 His 标签的小鼠 CD73 S163Y、S167P、G170D 突变体	WELTILHTNDVHSRLEQTSDDSTKCLNASLCVGGVARLFTK VQQIRKEEPNVLFLDAGDQYQGTIWFTVYKGLEVAHFMNIL GYDAMALGNHEFDNGVEGLIDPLLRNVKFPILSANIKARGPL A**H**QISGLFLP**Y**KVL**P**VG**D**EVVGIVGYTSKETPFLSNPGTNLVF EDEISALQPEVDKLKTLNVNKIIALGHSGFEMDKLIAQKVRG VDIVVGGHSNTFLYTGNPPSKEVPAGKYPFIVTADDGRQVPV VQAYAFGKYLGYLKVEFDDKGNVITSYGNPILLNSSIPEDATI KADINQWRIKLDNYSTQELGRTIVYLDGSTQTCRFRECNMG NLICDAMINNNLRHPDEMFWNHVSMCIVNGGGIRSPIDEKN NGTITWENLAAVLPFGGTFDLVQLKGSTLKKAFEHSVHRYG QSTGEFLQVGGIHVVYDINRKPWNRVVQLEVLCTKCRVPIYE PLEMDKVYKVTLPSYLANGGDGFQMIKDELLKHDSGDQDIS VVSEYISKMKVVYPAVEGRIKENLYFQGLEHHHHHHHHHH GGSGGLPETGGDR	138

[0462] 表6.接头、配体结合部分和包含配体结合部分的抗CD73抗体的示例性序列*

[0463]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
肽接头 1	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG	103
肽接头 2	GGGGSGGGGS	104
肽接头 3	GGGGSGGGGSGGGGS	105
肽接头 4	GGGGSG	106
肽接头 5	GSAGSAAGSGEF	107
肽接头 6	AEAAAKEAAAKA	108

[0464]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
来自 TGFβR2 同等型 A 的 TGFβR2 细胞外结构域变体 1	IPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTD NNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQE VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIM KEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD	109
来自 TGFβR2 同等型 A 的 TGFβR2 细胞外结构域变体 2	TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVT DNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKP QEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKC IMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI FQ	110
来自 TGFβR2 同等型 B 的 TGFβR2 细胞外结构域变体 3	IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQ KSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKL PYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIF SEEYNTSNPD	111
来自 TGFβR2 同等型 B 的 TGFβR2 细胞外结构域变体 4	TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDN QKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDP KLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECND NIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ	112
BA035 全长鼠重链	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQRP GKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTAYLQ LSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPAS STKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT HREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGG GGSGGGGSIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCD VRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITL ETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS SDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	113

[0465]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA036 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNG AVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCV AVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEK KKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	114
BA037 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNG AVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCV AVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEK KKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	115
BA043 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETV CHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE CNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	116

[0466]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA044 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETV CHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE CNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	117
BA045 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGA EAAAKEAAAKAIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCK FCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDE NITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFM CSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	118
BA046 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGA EAAAKEAAAKAIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCK FCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDE NITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFM CSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	119

[0467]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA047 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG SAGSAAGSGEFIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKF CDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDEN ITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMC SCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	120
BA048 全长人源化重链	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG SAGSAAGSGEFIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKF CDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDEN ITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMC SCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	121
人 VEGFR1 细胞外结构域	SDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKF PLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHL YKTNYLTHRQTNT	122
BA038 全长重链(鼠抗体重链 + 人 VEGFR1 细胞外结构域)	XVKLVESGPELVKPGASVKISCKASGYAFSSSWINWVNQRP GKGLEWIGRIYPRNGDTNYNGKFKDRATLTADRSSSTAYLQ LSSLTSEDSAVYFCASLLDYSMDYWGQGTSVTVSSAKTTAP SVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSGSLS SGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPAS STKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDV LMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQTQT HREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDLPAPI ERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVTDFM PEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVE KKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGGSGG GGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTL KKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVN GHLYKTNYLTHRQTNT，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	123

[0468]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA039 全长重链 1 (人源化可变 + 鼠恒定 + 人 VEGFR1 细胞外结构域)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKI KDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGG SGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNIT VTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEAT VNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	124
BA040 全长重链 2 (人源化可变 + 鼠恒定 + 人 VEGFR1 细胞外结构域)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAKT TAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNSG SLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAH PASSTKVDKKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKI KDVLMISLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWFVNNVEVHTAQ TQTHREDYASTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKDL PAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPPEEEMTKKQVTLTCMVT DFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGGGGG SGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNIT VTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEAT VNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	125
BA041 全长重链 (人源化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRNGDTNYNGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTS PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	126

[0469]

描述	氨基酸序列	SEQ ID NO
BA042 全长重链(人源化)	XVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYAFSSSWINWVRQM PGKGLEWMGRIYPRAGDTNYAGKFKDQVTISADKSISTAYL QWSSLKASDTAMYYCASLLDYSMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGG GGGSGGGGSSDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTS PNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT CEATVNGHLYKTNYLTHRQTNT，其中 X 是 E 或焦谷氨酸	127
BA039 全长轻链(嵌合；人源化可变 + 鼠恒定)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPG KAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIAT YYCQQGNTLPLTFGQGTKVEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTS GGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTDQD SKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSF NRNEC	128

[0470] *在该表中,如果包含配体结合部分的抗CD73抗体的多肽包含全长重链,则其称为全长重链。

[0471] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含本文表1中所列的VH结构域的一个、两个或全部三个CDR的VH结构域。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VH结构域的CDRH1。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VH结构域的CDRH2。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VH结构域的CDRH3。

[0472] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含本文表1中所列的VL结构域的一个、两个或全部三个CDR的VL结构域。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VL结构域的CDRL1。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VL结构域的CDRL2。在某些实施方案中,抗体包含表1中所列的VL结构域的CDRL3。

[0473] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据Kabat et al.,J.Biol.Chem.252,6609-6616(1977)和Kabat et al.,Sequences of protein of immunological interest(1991)确定,其每一篇以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,抗体的轻链CDR根据Kabat确定并且抗体的重链CDR根据MacCallum(同上)确定。在某些实施方案中,重链CDR和/或轻链CDR通过对抗体进行结构分析并鉴定预测与靶分子(例如,人和/或食蟹猴CD73)的表位区域接触的可变区中的残基来定义。

[0474] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据Chothia编号方案确定,其是指免疫球蛋白结构环的位置(参见例如,Chothia C&Lesk AM,(1987),J Mol Biol 196:901-917;Al-Lazikani B et al.,(1997)J Mol Biol 273:927-948;Chothia C et al.,(1992)J Mol Biol 227:799-817;Tramontano A et al.,(1990)J Mol Biol215(1):175-82;和美国专利号7,709,226,其全部以其整体通过引用并入本文)。典型地,当使用Kabat编号惯例时,

Chothia CDRH1环存在于重链氨基酸26至32、33或34处,Chothia CDRH2环存在于重链氨基酸52至56处,并且Chothia CDRH3环存在于重链氨基酸95至102处,而Chothia CDRL1环存在于轻链氨基酸24至34处,Chothia CDRL2环存在于轻链氨基酸50至56处,并且Chothia CDRL3环存在于轻链氨基酸89至97处。当使用Kabat编号惯例进行编号时,Chothia CDRH1环的末端根据环的长度在H32和H34之间变化(这是因为Kabat编号方案在H35A和H35B处放置插入;如果35A和35B都不存在,则环在32处终止;如果仅存在35A,则环在33处终止;如果35A和35B两者都存在,则环在34处终止)。

[0475] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据确定MacCallum RM et al.,(1996)J Mol Biol 262:732-745,以其整体通过引用并入本文。还参见,例如Martin A."Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains,"in Antibody Engineering,Kontermann and Dübel,eds.,Chapter 31,pp.422-439,Springer-Verlag,Berlin(2001),以其整体通过引用并入本文。

[0476] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含本文表1中所公开的VH的Chothia VH CDR。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含本文表1中所公开的VL的Chothia VL CDR。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含本文表1中所公开的抗体的Chothia VH CDR和Chothia VL CDR。在某些实施方案中,与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的抗体包含一个或多个CDR,其中Chothia和Kabat CDR具有相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体并包含Kabat CDR和Chothia CDR的组合。

[0477] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据如Lefranc M-P,(1999)The Immunologist 7:132-136和Lefranc M-P et al.,(1999)Nucleic Acids Res 27:209-212中所述的IMGT编号系统确定,其每一篇以其整体通过引用并入本文。根据IMGT编号方案,CDRH1在位置26至35处,CDRH2在位置51至57处,CDRH3在位置93至102处,CDRL1在位置27至32处,CDRL2在位置50至52处,并且CDRL3在位置89至97处。IMGT独特编码也可以如Lefranc M-P et al.,(2009)Nucleic Acids Res 37:D1006-D1012和IMGT数据库中所定义。

[0478] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的抗体并且包含如通过IMGT编号系统所确定的,例如,如Lefranc M-P(1999)同上和Lefranc M-P et al.,(1999)同上或Lefranc M-P et al.,(2009)同上中所述,本文表1中所公开的抗体的CDR。

[0479] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据AbM编号方案确定,所述AbM编号方案是指AbM高变区,代表Kabat CDR和Chothia结构环之间的折衷,并由Oxford Molecular的AbM抗体建模软件(Oxford Molecular Group,Inc.)使用(以其整体通过引用并入本文)。在一个具体的实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的抗体并且包含如通过AbM编号方案所确定的本文表1中所公开的抗体的CDR。

[0480] 在某些实施方案中,抗体的CDR可以根据AHo编号系统(如Honegger and Plückthun,A.,J.Mol.Biol.309:657-670(2001)中所述,以其整体通过引用并入本文)确定。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的抗体并

且包含如通过AHo编号方案所确定的本文表1中所公开的抗体的CDR。

[0481] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:19、20、21、23、24、25、26、27、28、29或30中所示的VH结构域的CDRH1、CDRH2和CDRH3区氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:33、34、35、37、38、39或40中所示的VL结构域的CDRL1,CDRL2和CDRL3区氨基酸序列,其中每个CDR根据CDR的MacCallum定义、Kabat定义、Chothia定义、IMGT编号系统、AbM定义、结构分析或其组合定义,其中结构分析鉴定了预测与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的表位区域接触的可变区中的残基。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含VH结构域的CDRH1、CDRH2和CDRH3区氨基酸序列的的重链可变区和包含VL结构域的CDRL1、CDRL2和CDRL3区氨基酸序列的的轻链可变区,其中VH结构域和VL结构域分别包含SEQ ID NO:19和33;20和34;21和35;23和37;24和37;25和37;26和37;27和37;28和37;29和37;30和37;23和38;24和38;25和38;26和38;27和38;28和38;23和39;或23和40中所示的氨基酸序列,并且其中每个CDR根据CDR的MacCallum定义、Kabat定义、Chothia定义、IMGT编号系统、AbM定义、结构分析或其组合定义,其中结构分析鉴定了预测与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的表位区域接触的可变区中的残基。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体并且包含由Kabat定义所定义的CDR和由抗体的结构分析所定义的CDR的组合,其中结构分析鉴定了预测与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的表位区域接触的可变区中的残基。

[0482] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含如Kabat、IMGT(例如,IMGT独特)、AHo或Chothia抗体编号方案的一个或多个所定义的本文所公开的存在于BA025抗体中的六个CDR。在某些实施方案中,抗体包含存在于BA025抗体中的CDR的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个。本文表1中提供了BA025抗体的Kabat、IMGT独特、Aho和Chothia CDR。

[0483] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含如Kabat、IMGT(例如,IMGT独特)、AHo或Chothia抗体编号方案的一个或多个所定义的本文所公开的存在于BA020抗体中的六个CDR。在某些实施方案中,抗体包含存在于BA020抗体中的CDR的至少一个、至少两个、至少三个、至少四个或至少五个。本文表1中提供了BA020抗体的Kabat、IMGT独特、Aho和Chothia CDR。

[0484] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含:

[0485] (a)CDRH1包含$X_1X_2WX_3X_4$(SEQ ID NO:13)的氨基酸序列,其中

[0486] X_1是S或N;

[0487] X_2是S或Y;

[0488] X_3是I或M;并且

[0489] X_4是N或H;

[0490] (b)CDRH2包含$X_1IYPRX_2X_3DTNYX_4X_5KFKX_6$(SEQ ID NO:14)的氨基酸序列,其中

[0491] X_1是R或T;

[0492] X_2是N、A或S;

[0493] X_3是G或S;

[0494] X_4是N、A或S;

[0495] X_5是G或Q;并且

[0496] X_6是D或G;

[0497] (c)CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;

[0498] (d)CDRL1包含RASQDISX_1X_2LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0499] X_1是N或I;并且

[0500] X_2是Y或S;

[0501] (e)CDRL2包含YTSRLHS(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;和/或

[0502] (f)CDRL3包含QQGNTLPXT(SEQ ID NO:17)的氨基酸序列,其中

[0503] X是L或W。

[0504] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包含:

[0505] (a)CDRH1包含SSWIN(SEQ ID NO:2)的氨基酸序列;

[0506] (b)CDRH2包含RIYPRX_1GDTNYX_2GKFKD(SEQ ID NO:15)的氨基酸序列,其中

[0507] X_1是N、A或S;并且

[0508] X_2是N、A或S;

[0509] (c)CDRH3包含LLDYSMDY(SEQ ID NO:7)的氨基酸序列;

[0510] (d)CDRL1包含RASQDISX1X2LN(SEQ ID NO:16)的氨基酸序列,其中

[0511] X_1是N或I;并且

[0512] X_2是Y或S;

[0513] (e)CDRL2包含YTSRLHS(SEQ ID NO:10)的氨基酸序列;和/或

[0514] (f)CDRL3包含QQGNTLPLT(SEQ ID NO:12)的氨基酸序列

[0515] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:1、3和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列的VH结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:2、4和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列的VH结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:2、5和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列的VH结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:2、6和7中所示的CDRH1、CDRH2和CDRH3氨基酸序列的VH结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:8、10和11中所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列的VL结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:9、10和12中所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列的VL结构域。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括分别包含SEQ ID NO:8、10和12中所示的CDRL1、CDRL2和CDRL3氨基酸序列的VL结构域。

[0516] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:1、3、7、8、10和11中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和11中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、4、7、8、10和12中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、4、7、9、10和12中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、5、7、8、10和12中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、6、7、8、10和12中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、5、7、9、10和12中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,其中抗体包括包含CDRH1、CDRH2和CDRH3区的重链可变区和包含CDRL1、CDRL2和CDRL3区的轻链可变区,其中CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2和CDRL3区分别包含SEQ ID NO:2、6、7、9、10和12中所示的氨基酸序列。

[0517] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(例如,至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:19-21和23-30。

[0518] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:41或42的氨

基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含选自下组的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含与选自下组的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(例如,至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)相同的氨基酸序列:SEQ ID NO:33-35和37-40。

[0519] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:41或42的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含选自SEQ ID NO:19-21和23-30的氨基酸序列的重链可变区和包含选自SEQ ID NO:33-35和37-40的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含与选自SEQ ID NO:19-21和23-30的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(例如,至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)相同的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与选自SEQ ID NO:33-35和37-40的氨基酸序列至少75%、80%、85%、90%、95%或100%(例如,至少86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98或99%)相同的氨基酸序列。

[0520] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区和轻链可变区分别包含SEQ ID NO:19和33;20和34;21和35;23和37;24和37;25和37;26和37;27和37;28和37;29和37;30和37;23和38;24和38;25和38;26和38;27和38;28和38;23和39;或23和40中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了

与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:39的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的轻链可变区。

[0521] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自鼠IgHV1S12种系序列的氨基酸序列的重链可变区。在某些实施方案中,鼠IgHV1S12种系序列在SEQ ID NO:18中所示。选自框架1、框架2、框架3、CDRH1和CDRH2的一个或多个区域(例如,这些区域的两个、三个、四个或五个)可以衍生自鼠IgHV1S12种系序列。在一个实施方案中,框架1、框架2、框架3、CDRH1和CDRH2全部衍生自鼠IgHV1S12种系序列。在某些实施方案中,重链可变区包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的CDRH3。

[0522] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自鼠IgKV10-96种系序列的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,鼠IgKV10-96种系序列在SEQ ID NO:32中所示。选自框架1、框架2、框架3、CDRL1和CDRL2的一个或多个区域(例如,这些区域的两个、三个、四个或五个)可以

衍生自IgKV10-96的鼠种系序列。在一个实施方案中,框架1、框架2、框架3、CDRL1和CDRL2全部衍生自IgKV10-96的鼠种系序列。在某些实施方案中,轻链可变区包括包含SEQ ID NO:11或12中所示的氨基酸序列的CDRL3。

[0523] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自鼠IgHV1S12种系序列(例如,SEQ ID NO:18)的氨基酸序列的重链可变区;和包含衍生自鼠种系序列衍生自鼠IgKV10-96种系序列(例如,SEQ ID NO:32)的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,重链可变区包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的CDRH3,且轻链可变区包括包含SEQ ID NO:11或12中所示的氨基酸序列的CDRL3。

[0524] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自人IgHV5-51种系序列的氨基酸序列的重链可变区。在某些实施方案中,人IgHV5-51种系序列是人IgHV5-51*02种系序列(例如,包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列)。选自框架1、框架2、框架3、CDRH1和CDRH2的一个或多个区域(例如,这些区域的两个、三个、四个或五个)可以衍生自人IgHV5-51种系序列。在一个实施方案中,框架1、框架2、框架3、CDRH1和CDRH2全部衍生自人IgHV5-51种系序列。在某些实施方案中,重链可变区包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的CDRH3。

[0525] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自人IGKV1-33种系序列(例如IGKV1-33*01,例如包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列)的氨基酸序列的轻链可变区。选自框架1、框架2、框架3、CDRL1和CDRL2的一个或多个区域(例如,这些区域的两个、三个、四个或五个)可以衍生自选自IGKV1-33(例如IGKV1-33*01,例如包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列)的人种系序列。在一个实施方案中,框架1、框架2、框架3、CDRL1和CDRL2全部衍生自人IGKV1-33种系序列(例如IGKV1-33*01,例如包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列)。在某些实施方案中,轻链可变区包括包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDRL3。

[0526] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,所述抗体包括包含衍生自人IgHV5-51种系序列(例如人IgHV5-51*02种系序列,例如包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列)的氨基酸序列的重链可变区;和包含衍生自人IGKV1-33种系序列(例如,IGKV1-33*01,例如包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列)的氨基酸序列的轻链可变区。在某些实施方案中,重链可变区包括包含SEQ ID NO:7中所示的氨基酸序列的CDRH3,且轻链可变区包括包含SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的CDRL3。

[0527] 在某些实施方案中,本公开提供了与本文公开的任何抗CD73抗体交叉竞争结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的分离的抗体,其包括分别包含SEQ ID NO:19和33;20和34;21和35;23和37;24和37;25和37;26和37;27和37;28和37;29和37;30和37;23和38;24和38;25和38;26和38;27和38;28和38;23和39;或23和40中所示的重链可变区和轻链可变区氨基酸序列的抗体。在某些实施方案中,本公开提供了与分别包含SEQ ID NO:24和37中所示的重和轻链可变区氨基酸序列的抗体交叉竞争结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的分离的抗体。在某些实施方案中,本公开提供了与分别包含SEQ ID NO:27和37中所示的重和轻链可变区氨基酸序列的抗体交叉竞争结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的分离的抗体。

[0528] 在某些实施方案中,本公开提供了与本文所述的抗体结合相同或重叠的CD73的表位(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73的表位)的分离的抗体,例如,分别包含SEQ ID NO:19和33;20和34;21和35;23和37;24和37;25和37;26和37;27和37;28和37;29和37;30和37;23和38;24和38;25和38;26和38;27和38;28和38;23和39;或23和40中所示的重和轻链可变区氨基酸序列的抗体。在某些实施方案中,本公开提供了与本文所述的抗体结合相同或重叠的CD73的表位(例如,人、小鼠的表位或食蟹猴CD73的表位)的分离的抗体,例如,分别包含SEQ ID NO:24和37中所示的重和轻链可变区氨基酸序列的抗体。在某些实施方案中,本公开提供了与本文所述的抗体结合相同或重叠的CD73的表位(例如,人、小鼠的表位或食蟹猴CD73的表位)的分离的抗体,例如,分别包含SEQ ID NO:27和37中所示的重和轻链可变区氨基酸序列的抗体。在某些实施方案中,抗体的表位可以通过以下确定,例如NMR光谱、表面等离子体共振(BIAcore®)、X射线衍射晶体学研究、ELISA测定法、氢/氘交换与质谱联用(例如液相色谱电喷雾质谱)、基于阵列的寡肽扫描测定法和/或诱变定位(例如,定点诱变定位)。对于X射线晶体学,可以使用本领域已知的任何方法来完成结晶(例如,GiegéR et al.、(1994)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 50(Pt 4):339-350;McPherson A(1990)Eur J Biochem 189:1-23;Chayen NE(1997)Structure 5:1269-1274;McPherson A(1976)J Biol Chem 251:6300-6303,其全部以其整体通过引用并入本文)。

[0529] 抗体:抗原晶体可以使用众所周知的X射线衍射技术研究并且可以使用计算机软件细化,所述计算机软件如X-PLOR(Yale University,1992,Molecular Simulations,Inc.发行;参见例如,Meth Enzymol(1985)volumes 114&115,eds Wyckoff HW et al.;美国专利申请号2004/0014194)和BUSTER(Bricogne G(1993)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 49(Pt 1):37-60;Bricogne G(1997)Meth Enzymol 276A:361-423,ed Carter CW;Roversi P et al.,(2000)Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 56(Pt 10):1316-1323,其全部以其整体通过引用并入本文)。诱变定位研究可以使用本领域技术人员已知的任何方法实现。关于诱变技术(包括丙氨酸扫描诱变技术)的描述,参见例如Champe M et al.,(1995)同上和Cunningham BC&Wells JA(1989)同上。在一个具体的实施方案中,使用丙氨酸扫描诱变研究确定抗体的表位。另外,可以使用常规技术如免疫测定法来鉴定识别并结合CD73的相同或重叠CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的表位的抗体,例如通过显示一种抗体的阻断另一种抗体与靶抗原的结合的能力,即竞争性结合测定法。竞争结合测定法也可以用于确定两种抗体对于表位是否具有相似的结合特异性。竞争性结合可以在下述测定法中得以确定,其中被测免疫球蛋白抑制参照抗体与共同抗原如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的特异性结合。已知许多类型的竞争性结合测定法,例如:固相直接或间接放射免疫测定法(RIA)、固相直接或间接酶免疫测定法(EIA)、夹心竞争测定法(参见Stahli C et al.,(1983)Methods Enzymol 9:242-253);固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见Kirkland TN et al.,(1986)J Immunol 137:3614-9);固相直接标记测定法、固相直接标记夹心测定法(参见Harlow E&Lane D,(1988)Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Press);使用I-125标记的固相直接标记RIA(参见Morel GA et al.,(1988)Mol Immunol 25(1):7-15);固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA(参见Cheung RC et al.,(1990)Virology 176:546-52);和直接标记的RIA(参见Moldenhauer G et al.,(1990)Scand J Immunol 32:77-82),其全部以其整体通过引用并入本文。通常,此

类测定法涉及使用与固体结合的纯化抗原(例如,CD73,如人、小鼠或食蟹猴CD73)或携带这些的任一者的细胞,未标记的测试免疫球蛋白和标记的参照免疫球蛋白。竞争性抑制可以通过在存在测试免疫球蛋白的情况下测定与固体表面或细胞结合的标记的量来测量。通常,测试免疫球蛋白过量存在。通常,当竞争抗体过量存在时,它将抑制参照抗体与共同抗原的特异性结合至少50-55%、55-60%、60-65%、65-70%、70-75%或更多。可以使用标记的抗原或标记的抗体以大量不同的形式配置竞争结合测定法。在该测定法的普通形式中,抗原在96孔板上固定化。然后使用放射性或酶标记来测量未标记的抗体阻断标记抗体与抗原结合的能力。对于进一步的细节,参见例如,Wagener C et al.,(1983)J Immunol 130:2308-2315;Wagener C et al.,(1984)J Immunol Methods 68:269-274;Kuroki M et al.,(1990)Cancer Res 50:4872-4879;Kuroki M et al.,(1992)Immunol Invest 21:523-538;Kuroki M et al.,(1992)Hybridoma 11:391-407and Antibodies:A Laboratory Manual,Ed Harlow E&Lane D editors supra,pp.386-389,其全部以其整体通过引用并入本文。

[0530] 任何免疫球蛋白(Ig)恒定区可以用于本文公开的抗体中。在某些实施方案中,Ig区是人IgG、IgE、IgM、IgD、IgA或IgY免疫球蛋白分子、任何类别(例如,IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1和IgA_2)或任何亚类(例如,IgG_{2a}和IgG_{2b})的免疫球蛋白分子。

[0531] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57或58的氨基酸序列的重链恒定区。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:89或93的氨基酸序列的轻链恒定区。

[0532] 在某些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如氨基酸取代)引入本文所述的抗体的Fc区(例如,CH2结构域(人IgG_1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG_1的残基341-447)和/或铰链区(根据EU编号系统编号)以改变抗体的一种或多种功能特性,如血清半衰期、补体固定、Fc受体结合和/或抗原依赖性细胞性细胞毒性。

[0533] 在某些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如氨基酸取代)引入Fc区(CH1结构域)的铰链区,使得铰链区中半胱氨酸残基的数目得以改变(例如,增加或减少),如例如美国专利号5,677,425中所述,其以其整体通过引用并入本文。CH1结构域的铰链区中半胱氨酸残基的数目可以经改变以例如,促进轻和重链的组装或者改变(例如,增加或减少)抗体的稳定性。

[0534] 在一个具体的实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以改变(例如,减少或增加)抗体在体内的半衰期。参见例如,国际公开号WO 02/060919;WO 98/23289;和WO 97/34631;以及美国专利号5,869,046、6,121,022、6,277,375和6,165,745,其全部以其整体通过引用并入本文,例如将改变(例如,减少或增加)抗体在体内的半衰期的突变。在某些实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(例如,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以减少抗体在体内的半衰期。在其他实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸突变(例如,取代、插入或缺失)引入IgG恒定结构域或或其FcRn结合片段(优选Fc或铰链-Fc结构域片段)以增加抗体在体内的半衰期。在

一个具体的实施方案中,抗体可以具有第二恒定(CH2)结构域(人IgG_1的残基231-340)和/或第三恒定(CH3)结构域(人IgG_1的残基341-447)(根据EU编号系统编号)中的一个或多个氨基酸突变(例如取代)。在一个具体的实施方案中,本文所述抗体的IgG_1的恒定区包含位置252中的甲硫氨酸(M)至酪氨酸(Y)取代、位置254中的丝氨酸(S)至苏氨酸(T)取代和位置256中的苏氨酸(T)至谷氨酸(E)取代(根据EU编号系统编号)。参见美国专利号7,658,921,其以其整体通过引用并入本文。该类型的突变体IgG(称为"YTE突变体")已显示出与相同抗体的野生型形式相比,其半衰期展示出四倍增加(参见Dall'Acqua WF et al.,(2006)J Biol Chem 281:23514-24,其以其整体通过引用并入本文)。在某些实施方案中,抗体包括包含位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436处的一个、两个、三个或更多个氨基酸取代的IgG恒定结构域(根据EU编号系统编号)。

[0535] 在某些实施方案中,将一个、两个或更多个突变(例如氨基酸取代)引入本文所述的抗体的Fc区(例如,CH2结构域(人IgG_1的残基231-340)和/或CH3结构域(人IgG_1的残基341-447)和/或铰链区(根据EU编号系统编号)以增加或减少抗体对效应细胞表面上的Fc受体(例如,激活的Fc受体)的亲和力。减少或增加抗体对Fc受体的亲和力的抗体的Fc区中的突变以及将此类突变引入Fc受体或其片段的技术是本领域技术人员已知的。可以进行以改变抗体对Fc受体的亲和力的抗体的Fc受体中的突变的实例描述于例如,Smith P et al.,(2012)PNAS 109:6181-6186,美国专利号6,737,056和国际公开号WO 02/060919;WO 98/23289;和WO 97/34631中,其全部以其整体通过引用并入本文。

[0536] 在某些实施方案中,抗体包含作为野生型重链恒定区的变体的重链恒定区,其中变体重链恒定区以比野生型重链恒定区结合FcγRIIB更高的亲和力结合FcγRIIB。在某些实施方案中,变体重链恒定区是变体人重链恒定区,例如变体人IgG1、变体人IgG2或变体人IgG4重链恒定区。在某些实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含以下氨基酸突变的一个或多个(根据EU编号系统):G236D、P238D、S239D、S267E、L328F和L328E。在某些实施方案中,变体人IgG重链恒定区包含选自下组的一组氨基酸突变:S267E和L328F;P238D和L328E;P238D和选自下组的一个或多个取代:E233D、G237D、H268D、P271G和A330R;P238D、E233D、G237D、H268D、P271G和A330R;G236D和S267E;S239D和S267E;V262E、S267E和L328F;以及V264E、S267E和L328F(根据EU编号系统)。在某些实施方案中,FcyRIIB在选自下组的细胞上表达:巨噬细胞、单核细胞、B细胞、树突状细胞、内皮细胞和活化T细胞。

[0537] 在一个进一步的实施方案中,将一个、两个或更多个氨基酸取代引入IgG恒定结构域Fc区以改变抗体的效应物功能。例如,可以用不同的氨基酸残基替换选自氨基酸残基234、235、236、237、239、243、267、292、297、300、318、320、322、328、330、332和396(根据EU编号系统编号)的一个或多个氨基酸,使得该抗体对效应物配体具有改变的亲和力,但保留了亲本抗体的抗原结合能力。改变对其的亲和力的效应物配体可以是例如Fc受体或补体的C1组分。在美国专利号5,624,821和5,648,260中对此方法进行了更详细的描述,其每一篇以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,恒定区结构域的缺失或失活(通过点突变或其他方式)可以降低循环抗体的Fc受体结合,从而增加肿瘤的定位。关于缺失或去活化恒定结构域从而增加肿瘤定位的突变的描述,参见例如,美国专利号5,585,097和8,591,886,其每一篇以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,可以将一个或多个氨基酸取代引入本文所述抗体的Fc区,以去除Fc区上潜在的糖基化位点,其可以减少Fc受体结合(参见例

如,Shields RL et al.,(2001)J Biol Chem 276:6591-604,其以其整体通过引用并入本文)。在各种实施方案中,可以进行本文所述的抗体的恒定区中的以下一个或多个突变:N297A取代;N297Q取代;L234A取代;L234F取代;L235A取代;L235F取代;L235V取代;L237A取代;S239D取代;E233P取代;L234V取代;L235A取代;C236缺失;P238A取代;S239D取代;F243L取代;D265A取代;S267E取代;L328F取代;R292P取代;Y300L取代;A327Q取代;P329A取代;A332L取代;I332E取代;或P396L取代(根据EU编号系统编号)。

[0538] 在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:D265A、P329A及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:L235A、L237A及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:S267E、L328F及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:S239D、I332E、任选地A330L及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:L235V、F243L、R292P、Y300L、P396L及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,可以在本文所述的抗体的恒定区中进行选自下组的突变:S267E、L328F及其组合(根据EU编号系统编号)。

[0539] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体包含具有N297Q或N297A氨基酸取代的IgG_1的恒定结构域(根据EU编号系统编号)。在一个实施方案中,本文所述的抗体包含具有选自下组的突变的IgG_1的恒定结构域:D265A、P329A及其组合(根据EU编号系统编号)。在另一个实施方案中,本文所述的抗体包含具有选自下组的突变的IgG_1的恒定结构域:L234A、L235A及其组合(根据EU编号系统编号)。在另一个实施方案中,本文所述的抗体包含具有选自下组的突变的IgG_1的恒定结构域:L234F、L235F、N297A及其组合(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,在对应于人IgG_1重链中位置L234、L235和D265的位置中的本文所述的抗体的恒定区中的氨基酸残基(根据EU编号系统编号)分别不是L、L和D。国际公开号WO 14/108483中详细描述了该方法,其以其整体通过引用并入本文。在一个具体的实施方案中,对应于人IgG_1重链中位置L234、L235和D265的氨基酸分别是F、E和A;或A、A和A(根据EU编号系统编号)。

[0540] 在某些实施方案中,可以用不同的氨基酸残基替换选自氨基酸残基329、331和322(根据EU编号系统编号)的一个或多个氨基酸,使得该抗体具有改变的C1q结合和/或降低或消除的补体依赖性细胞毒性(CDC)。在美国专利号6,194,551(Idusogie et al.)中对此方法进行了更详细的描述,其以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,本文所述的抗体的CH2结构域的N端区域中的氨基酸位置231至238内的一个或多个氨基酸残基得以改变以从而改变抗体固定补体的能力(根据EU编号系统编号)。在国际公开号WO 94/29351中对此方法进行了更详细的描述,其以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,通过对以下位置处的一个或多个氨基酸进行突变(例如,引入氨基酸取代),本文所述的抗体的Fc区经修饰以增加该抗体介导抗体依赖性细胞性细胞毒性(ADCC)的能力和/或增加该抗体对Fcγ受体的亲和力:238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、328、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439(根据EU编号系统编

号)。在国际公开号WO 00/42072中对此方法进行了进一步的描述,其以其整体通过引用并入本文。

[0541] 在某些实施方案中,本文所述的抗体包含经修饰的IgG_1的恒定结构域,其中修饰增加该抗体介导抗体依赖性细胞性细胞毒性(ADCC)。在某些实施方案中,如本文所述的方法所评估的和/或本领域技术人员已知的,0.1、1或10μg/ml的抗体能够在1、2或3小时内诱导表达CD73的细胞的至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%或60%的细胞死亡。在某些实施方案中,经修饰的IgG_1的恒定结构域包含S239D和I332E取代(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,经修饰的IgG_1的恒定结构域包含S239D、A330L和I332E取代(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,经修饰的IgG_1的恒定结构域包含L235V、F243L、R292P、Y300L和P396L取代(根据EU编号系统编号)。在某些实施方案中,抗体能够在效应T细胞和Treg中诱导细胞死亡,其中经历细胞死亡的Treg的百分比比经历细胞死亡的效应T细胞的百分比高至少1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍或5倍。

[0542] 在某些实施方案中,本文所述的抗体包含IgG_4抗体的恒定区并且重链的氨基酸残基228处的丝氨酸(根据EU编号系统编号)取代为脯氨酸。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的重链恒定区。

[0543] 在某些实施方案中,可以将本文所述的任何恒定区突变或修饰引入本文所述的具有两个重链恒定区的抗体的一个或两个重链恒定区。

[0544] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含选自下组的氨基酸序列的重链:SEQ ID NO:63-88。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:63中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:64中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:65中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:66中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:67中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:68中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:69中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:70中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:71中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:72中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:73中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:74中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:75中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:76中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:77中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:78中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:79中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:80中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:81中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:82中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:83中所示的氨基酸序列

的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:84中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:85中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:86中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:87中所示的氨基酸序列的重链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:88中所示的氨基酸序列的重链。

[0545] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含选自下组的氨基酸序列的轻链:SEQ ID NO:92-98。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:92中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:93中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:94中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:95中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:96中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,抗体包括包含SEQ ID NO:98中所示的氨基酸序列的轻链。

[0546] 在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含选自SEQ ID NO:63-88的氨基酸序列的重链;和包含选自SEQ ID NO:92-98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:94的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:95的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:73的氨基酸序列的重链;和包

含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:75的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:87的氨

基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:81的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:87的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。在某些实施方案中,本公开提供了与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合的分离的抗体,该抗体包括包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链;和包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链。

[0547] 在本文公开的抗体中可以使用任何抗体形式。在某些实施方案中,抗体是单链抗体或单链Fv(scFv)。在某些实施方案中,抗体是与Fc区融合的scFv(scFv-Fc)。在某些实施方案中,抗体是Fab片段。在某些实施方案中,抗体是$F(ab')_2$片段。

[0548] 在某些实施方案中,本文公开的抗体是特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)和第二抗原的多特异性抗体(例如,双特异性抗体)。

[0549] 在某些实施方案中,本文公开的抗体与特异性结合第二抗原的第二抗体缀合。在某些实施方案中,本文公开的抗体与第二抗体共价缀合。在某些实施方案中,本文公开的抗体与第二抗体非共价缀合。在某些实施方案中,本文公开的抗体与第二抗体交联。在某些实施方案中,第二抗原是与肿瘤相关的抗原(例如,在肿瘤中过表达的多肽、衍生自致癌病毒的多肽、包含对肿瘤特异的翻译后修饰的多肽、在肿瘤中特异突变的多肽)。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是EGFR(例如人EGFR),任选地其中第二抗体是西妥昔单抗(cetuximab)。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是Her2(例如人Her2),任选地其中第二抗体是曲妥珠单抗(trastuzumab)。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是CD20(例如人CD20)。

[0550] 在某些实施方案中,本文公开的抗体与细胞毒剂、细胞生长抑制剂、毒素、放射性核素或可检测标记物缀合。在某些实施方案中,细胞毒剂能够诱导与其接触的细胞的死亡或破坏。在某些实施方案中,细胞生长抑制剂能够防止或大幅减少增殖和/或抑制与其接触的细胞的活性或功能。在某些实施方案中,细胞毒剂或细胞生长抑制剂是化疗剂。在某些实施方案中,放射性核素选自下组:同位素^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{67}Cu、^{90}Y、

^{99}Tc、^{111}In、^{117}Lu、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{198}Au、^{211}At、^{213}Bi、^{225}Ac和^{186}Re。在某些实施方案中,可检测标记包含荧光部分或点击化学柄。

[0551] 在某些实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合,并且作为拮抗剂发挥功能(例如,降低或抑制CD73活性)。

[0552] 在某些实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合并且如通过本文所述的方法所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体)的CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性,降低或抑制CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。在某些实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合,并且如通过本文所述的方法所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人CD73)的抗体)的CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性,降低或抑制CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性至少约1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍或更多。CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性的非限制性实例可以包括CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)信号传导;CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)与其结合配偶体和/或底物(例如,AMP或其类似物或变体)的结合;CD73催化至少一种其底物(例如,AMP或其类似物或变体)的转化、促进肿瘤生长和转移以及其他已知功能(例如,参见Gao et al.(2014)BioMed Res.Int.Article ID 460654)。在具体的实施方案中,如下文实施例中所述评估CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)活性的降低。

[0553] 在具体的实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合,并且如通过本文所述的方法(参见下文实施例)所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体)的CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)酶活性,降低或抑制CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)酶活性(例如,催化AMP转化为腺苷)至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。在具体的实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠、食蟹猴CD73)特异性结合,并且如通过本文所述的方法(参见下文实施例)所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体)的CD73(例如,人CD73)酶活性,降低或抑制CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)酶活性(例如,催化AMP转化为腺苷)至少约1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍。

[0554] 在具体的实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合,并且如通过本文所述的方法(参见下文实施例)所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体)的癌症进展,减少癌症进展(例如,本文

公开的癌症类型的微环境中细胞的增殖和/或转移)至少约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或99%。在具体的实施方案中,本公开提供了分离的抗体,所述分离的抗体与CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)特异性结合,并且如通过本文所述的方法(参见下文实施例)所评估的和/或本领域技术人员已知的,相对于不具有任何抗体或具有不相关抗体(例如,不特异性结合CD73(例如,人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体)的癌症进展,减少癌症进展(例如,本文公开的癌症类型的微环境中细胞的增殖和/或转移)至少约1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、15倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多。

[0555] 5.3包含配体结合部分的抗CD73抗体

[0556] 在一方面,本公开提供了与CD73(例如,人CD73、食蟹猴CD73或小鼠CD73)特异性结合并且包含配体结合部分(例如,TGFβ结合部分或VEGF结合部分)的抗体。

[0557] 包含配体结合部分的抗CD73抗体可以包含任何抗CD73抗体的免疫球蛋白链。示例性抗CD73抗体公开于本说明书的第5.2节。另外的示例性抗CD73抗体公开于WO2016055609A1、WO2016075099A1、WO2016081748A2、WO2016131950A1、WO2017064043A1、WO2017100670A1、WO2017118613A1、WO2017152085A1和US9388249B2中,其每一篇以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含如第5.2节中所公开的抗CD73抗体的VH和VL。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含如第5.2节中所公开的抗CD73抗体的重链和轻链。

[0558] 配体结合部分可以与抗CD73抗体的免疫球蛋白链的任何部分连接,包括N或C端氨基酸残基。配体结合部分可以直接或经由接头(例如,肽接头)与免疫球蛋白链连接(共价或非共价)。共价连接可以是化学连接或遗传连接(即,以形成融合蛋白)。在某些实施方案中,配体结合部分与免疫球蛋白链的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与免疫球蛋白链的C端氨基酸残基在没有接头的情况下连接(例如,经由肽键)。在某些实施方案中,配体结合部分经由接头与免疫球蛋白链的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,接头是肽接头。在某些实施方案中,肽接头具有通式$(G_4S)_n$,其中n是整数。在某些实施方案中,肽接头包含与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的氨基酸序列。在某些实施方案中,肽接头由与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,肽接头经由肽键与免疫球蛋白链连接。

[0559] 在某些实施方案中,配体结合部分与抗CD73抗体的VH连接(例如,共价)。配体结合部分可以与VH的任何部分连接(例如,共价),包括N或C端氨基酸残基。在某些实施方案中,配体结合部分与VH的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与VH的C端氨基酸残基在没有接头的情况下连接(例如,经由肽键)。在某些实施方案中,配体结合部分经由接头与VH的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,接头是肽接头。在某些实施方案中,肽接头包含与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%

或99％一致性的氨基酸序列。在某些实施方案中,肽接头由与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,肽接头经由肽键与VH连接。

[0560] 在某些实施方案中,配体结合部分与抗CD73抗体的VL连接(例如,共价)。配体结合部分可以与VL的任何部分连接(例如,共价),包括N或C端氨基酸残基。在某些实施方案中,配体结合部分与VL的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与VL的C端氨基酸残基在没有接头的情况下连接(例如,经由肽键)。在某些实施方案中,配体结合部分经由接头与VL的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,接头是肽接头。在某些实施方案中,肽接头包含与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列。在某些实施方案中,肽接头由与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,肽接头经由肽键与VL连接。

[0561] 在某些实施方案中,配体结合部分与抗CD73抗体的重链恒定区连接(例如,共价)。配体结合部分可以与重链恒定区的任何部分连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与重链恒定区的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与重链恒定区的C端氨基酸残基在没有接头的情况下连接(例如,经由肽键)。在某些实施方案中,配体结合部分经由接头与重链恒定区的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,接头是肽接头。在某些实施方案中,肽接头包含与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列。在某些实施方案中,肽接头由与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,肽接头经由肽键与重链恒定区连接。

[0562] 在某些实施方案中,配体结合部分与抗CD73抗体的轻链恒定区连接(例如,共价)。配体结合部分可以与轻链恒定区的任何部分连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与轻链恒定区的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,配体结合部分与轻链恒定区的C端氨基酸残基在没有接头的情况下连接(例如,经由肽键)。在某些实施方案中,配体结合部分经由接头与轻链恒定区的C端氨基酸残基连接(例如,共价)。在某些实施方案中,接头是肽接头。在某些实施方案中,肽接头包含与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列。在某些实施方案中,肽接头由与SEQ ID NO:103、104、105、106、107或108具有至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,肽接头经由肽键与轻链恒定区连接。

[0563] 配体结合部分可以是具有特异性结合靶分子或复合物的能力的任何部分。在某些实施方案中,配体结合部分包含肽或多肽。在某些实施方案中,肽或多肽通过肽键与抗CD73

抗体的免疫球蛋白链连接。在某些实施方案中,肽或多肽经由肽接头与抗CD73抗体的免疫球蛋白链连接,其中肽或多肽通过肽键与肽接头连接。在某些实施方案中,肽或多肽的N端氨基酸残基通过肽键与免疫球蛋白链的C端氨基酸残基或肽接头连接。

[0564] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽包含(a)免疫球蛋白链,(b)配体结合部分以及任选地(c)如本文公开的肽接头。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽从N端至C端包含免疫球蛋白链和结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽从N端至C端包含:免疫球蛋白链、肽接头和结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体由多肽组成,所述多肽包含(a)免疫球蛋白链,(b)配体结合部分以及任选地(c)如本文公开的肽接头。在某些实施方案中,抗CD73抗体由多肽组成,所述多肽从N端至C端包含免疫球蛋白链和结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体由多肽组成,所述多肽从N端至C端包含:免疫球蛋白链、肽接头和结合部分。在某些实施方案中,免疫球蛋白链是全长重链。在某些实施方案中,免疫球蛋白链包含全长轻链。

[0565] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含能够拮抗和/或抑制TGFβ信号传导途径的结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含能够拮抗和/或抑制TGFβ的结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含TGFβ结合部分。TGFβ结合部分可以是特异性结合一个或多个TGFβ的家族成员或同等型的任何部分。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ2(例如,人TGFβ2)。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ3(例如,人TGFβ3)。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)、TGFβ2(例如,人TGFβ2)和TGFβ3(例如,人TGFβ3)的至少两个。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)和TGFβ3(例如,人TGFβ3)。在某些实施方案中,TGFβ结合部分特异性结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)、TGFβ2(例如,人TGFβ2)和TGFβ3(例如,人TGFβ3)。本领域技术人员将理解,特异性结合TGFβ的一个家族成员或同等型的TGFβ结合部分可以以相似或更高的亲和力结合TGFβ的一个或多个其他家族成员或同等型。示例性TGFβ结合部分公开于De Crescenzo et al.(2008)Transforming Growth Factor-βin Cancer Therapy,Volume II,Cancer Drug Discovery and Development,Humana Press;Zwaagstra et al.(2012)Mol Cancer Ther.11(7):1477-87;Ravi et al.(2018)Nat.Commun.9:741;EP0975771B1,US7786261B2,US8993524B2和US20150225483A1中,其每一篇以其整体通过引用并入本文。

[0566] 在某些实施方案中,TGFβ结合部分包含结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)、TGFβ2(例如,人TGFβ2)和/或TGFβ3(例如,人TGFβ3)的蛋白质或其具有相似或改进的TGFβ结合亲和力的变体的结构域。在某些实施方案中,结构域是TGFβ受体(例如,人TGFβ受体)的细胞外结构域。在某些实施方案中,结构域是TGFβ受体(例如,人TGFβ受体)的TGFβ结合结构域。在某些实施方案中,TGFβ受体选自下组:TGFβR1(例如,人TGFβR1)、TGFβR2(例如,人TGFβR2)和TGFβR3(例如,人TGFβR3)。在某些实施方案中,TGFβ结合部分包含与SEQ ID NO:109、110、111或112中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,TGFβ结合部分包含SEQ ID NO:109、110、111或112中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,TGFβ结合部分由与SEQ ID NO:109、110、111或112中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些

实施方案中,TGFβ结合部分由SEQ ID NO:109、110、111或112中所示的氨基酸序列组成。

[0567] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽由SEQ ID NO:113、114、115、116、117、118、119、120或121中所示的氨基酸序列组成。

[0568] 在某些实施方案中,包含TGFβ结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:97、92或128中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含TGFβ结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:97中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含TGFβ结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含TGFβ结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:97中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,包含TGFβ结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽由SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列组成。

[0569] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含第一多肽和第二多肽,其中第一和第二多肽分别包含SEQ ID NO:113和92、114和97、115和97、116和97、117和97、118和97、119和97、120和97或121和97中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,第一和第二多肽分别由SEQ ID NO:113和92、114和97、115和97、116和97、117和97、118和97、119和97、120和97或121和97中所示的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,抗CD73抗体包括各自包含第一多肽的氨基酸序列的两个多肽和各自包含第二多肽的氨基酸序列的两个多肽。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含两个拷贝的第一多肽和两个拷贝的第二多肽。在某些实施方案中,抗CD73抗体由两个拷贝的第一多肽和两个拷贝的第二多肽组成。

[0570] 在某些实施方案中,TGFβ结合部分包含特异性结合TGFβ1(例如,人TGFβ1)、TGFβ2(例如,人TGFβ2)和/或TGFβ3(例如,人TGFβ3)的抗体或其抗原结合片段。示例性抗TGFβ抗体包括fresolumimab和美替木单抗(metelimumab),并描述于US6492497B1、US7151169B2、US7723486B2中,其以其整体通过引用并入本文。

[0571] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含能够拮抗和/或抑制VEGF信号传导途径的结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含能够拮抗和/或抑制VEGF的结合部分。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含VEGF结合部分。VEGF结合部分可以是特异性结合一个或多个VEGF的家族成员或同等型的任何部分。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-B(例如,人VEGF-B)。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-C(例如,人VEGF-C)。在某些实施方

案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-D(例如,人VEGF-D)。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)、VEGF-B(例如,人VEGF-B)、VEGF-C(例如,人VEGF-C)和VEGF-D(例如,人VEGF-D)的至少两个。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)和VEGF-B(例如,人VEGF-B)。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-C(例如,人VEGF-C)和VEGF-D(例如,人VEGF-D)。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)、VEGF-B(例如,人VEGF-B)、VEGF-C(例如,人VEGF-C)和VEGF-D(例如,人VEGF-D)的至少三个。在某些实施方案中,VEGF结合部分特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)、VEGF-B(例如,人VEGF-B)、VEGF-C(例如,人VEGF-C)和VEGF-D(例如,人VEGF-D)。本领域技术人员将理解,特异性结合VEGF的一个家族成员或同等型的VEGF结合部分可以以相似或更高的亲和力结合VEGF的一个或多个其他家族成员或同等型。示例性VEGF结合部分包括阿柏西普(aflibercept)并公开于Holash et al.(2002)PNAS 99(17):11393-98;US7306799B2、US7608261B2;和US7531173B2中,其每一篇以其整体通过引用并入本文。

[0572] 在某些实施方案中,VEGF结合部分包含结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)、VEGF-B(例如,人VEGF-B)、VEGF-C(例如,人VEGF-C)和/或VEGF-D(例如,人VEGF-D)的蛋白质或其具有相似或改进的VEGF结合亲和力的变体的结构域。在某些实施方案中,结构域是VEGF受体(例如,人VEGF受体)的细胞外结构域。在某些实施方案中,结构域是VEGF受体(例如,人VEGF受体)的VEGF结合结构域。在某些实施方案中,VEGF结合结构域包含一个、两个、三个、四个、五个、六个或七个VEGF受体(例如,人VEGF受体)的免疫球蛋白样结构域。在某些实施方案中,VEGF结合结构域包含一个或更多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或者六个或更多个VEGF受体(例如,人VEGF受体)的免疫球蛋白样结构域。在某些实施方案中,VEGF结合结构域包含至多两个、三个、四个、五个或六个VEGF受体(例如,人VEGF受体)的免疫球蛋白样结构域。在某些实施方案中,VEGF受体选自下组:VEGFR1(例如,人VEGFR1)、VEGFR2(例如,人VEGFR2)和VEGFR3(例如,人VEGFR3)。在某些实施方案中,VEGF结合部分包含VEGFR1(例如,人VEGFR1)的细胞外结构域。在某些实施方案中,VEGF结合部分包含与SEQ ID NO:122中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,VEGF结合部分包含SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,VEGF结合部分由与SEQ ID NO:122中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,VEGF结合部分由SEQ ID NO:122中所示的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,VEGF结合部分包含VEGFR2(例如,人VEGFR2)的细胞外结构域。在某些实施方案中,VEGF结合部分包含VEGFR3(例如,人VEGFR3)的细胞外结构域。

[0573] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所示的序列至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含多肽,所述多肽由SEQ ID NO:123、124、125、126或127中所示的氨基酸序列组成。

[0574] 在某些实施方案中,包含VEGF结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:97、92或128中所示的序列至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含VEGF结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含与SEQ ID NO:97中所示的序列至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含VEGF结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽包含SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,包含VEGF结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽由与SEQ ID NO:97中所示的序列至少60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,包含VEGF结合部分的抗CD73抗体进一步包含多肽,所述多肽由SEQ ID NO:97中所示的氨基酸序列组成。

[0575] 在某些实施方案中,抗CD73抗体包含第一多肽和第二多肽,其中第一和第二多肽分别包含SEQ ID NO:123和92、124和128、125和128、126和97或127和97中所示的氨基酸序列。在某些实施方案中,第一和第二多肽分别由SEQ ID NO:123和92、124和128、125和128、126和97或127和97中所示的氨基酸序列组成。在某些实施方案中,抗CD73抗体包括各自包含第一多肽的氨基酸序列的两个多肽和各自包含第二多肽的氨基酸序列的两个多肽。在某些实施方案中,抗CD73抗体包含两个拷贝的第一多肽和两个拷贝的第二多肽。在某些实施方案中,抗CD73抗体由两个拷贝的第一多肽和两个拷贝的第二多肽组成。

[0576] 在某些实施方案中,VEGF结合部分包含特异性结合VEGF-A(例如,人VEGF-A)、VEGF-B(例如,人VEGF-B)、VEGF-C(例如,人VEGF-C)和/或VEGF-D(例如,人VEGF-D)的抗体或其抗原结合片段。示例性抗VEGF抗体包括贝伐单抗(bevacizumab)和兰尼单抗(ranibizumab),并描述于WO1998045331A2和WO1998045332A2中,其以其整体通过引用并入本文。

[0577] 5.4药物组合物

[0578] 本文提供了组合物,其在生理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂中包含具有所需纯度的本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体(参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences(1990)Mack Publishing Co.,Easton,PA)。可接受的载体、赋形剂或稳定剂在所用剂量和浓度下对接受者来说无毒性,并且包括缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如十八烷基二甲基苯甲基氯化铵;氯化六羟季铵;苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苄索氯铵(benzethoniumchloride);苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷酯,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖、双糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,如EDTA;糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;成盐相对离子,如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂,如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

[0579] 在一个具体的实施方案中,药物组合物在药学上可接受的载体中包含本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体和任选地一种或多种另外的预防剂或治疗剂。在一个具体的实施方案中,药物组合物在药学上可接受的载体中包含有效量的本文所述的抗体和任选地一种或多种另外的预防剂或治疗剂。在某些实施方案中,抗体是药物组合物中所包括的唯一活性成分。本文所述的药物组合物可以用于降低和抑制CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)活性并治疗例如癌症或感染性疾病等病状。在一个实施方案中,本发明涉及包含本发明的抗CD73抗体的本发明的药物组合物,其用作药剂。在另一个实施方案中,本发明涉及本发明的药物组合物,其用于治疗癌症或感染性疾病的方法中。

[0580] 用于肠胃外制剂中的药学上可接受的载体包括水性媒介物、非水性媒介物、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、乳化剂、掩蔽剂或螯合剂和其他药学上可接受的物质。水性媒介物的实例包括氯化钠注射剂、林格氏注射剂(Ringers Injection)、等渗右旋糖注射剂、无菌注射用水、右旋糖和乳酸化林格氏注射剂。非水性肠胃外媒介物包括植物来源的不挥发性油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。可以向封装于多剂量容器中的肠胃外制剂中加入抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂,所述多剂量容器包括苯酚或甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苄索氯铵。等渗剂包括氯化钠和右旋糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因(procaine hydrochloride)。悬浮剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素以及聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨醇酯80(TWEEN®80)。金属离子的掩蔽剂或螯合剂包括EDTA。药物载体还包括用于水可混溶的媒介物的乙醇、聚乙二醇和丙二醇;和用于调整pH值的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0581] 可以针对向受试者施用的任何途径来配制药物组合物。施用途径的具体实例包括鼻内、口服、经肺、经皮、皮内以及肠胃外。本文还涵盖肠胃外施用,其特征在于皮下、肌肉内或静脉内注射。可注射剂可以呈常规形式,呈液体溶液或悬浮液形式、呈适合于在注射之前在液体中形成溶液或悬浮液的固体形式或呈乳液形式制备。可注射剂、溶液和乳液也可以含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是例如水、盐水、右旋糖、甘油或乙醇。另外,必要时,待施用的药物组合物还可以含有少量的无毒辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解性增强剂和其他此类试剂,如乙酸钠、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。

[0582] 用于肠胃外施用抗体的制剂包括可以立即用于注射的无菌溶液;准备在临用前与溶剂组合的无菌干燥可溶性产品,如冻干粉末,包括皮下注射片剂;可以立即用于注射的无菌悬浮液;准备在临用前与媒介物组合的无菌干燥不溶性产品;以及无菌乳液。溶液可以是水性或非水性的。

[0583] 如果静脉内施用,那么合适的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS),以及含有增稠剂和增溶剂的溶液,所述增稠剂和增溶剂例如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇以及其混合物。

[0584] 如针对局部和系统施用所述制备包含抗体蛋白质的局部混合物。所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等并且可以被配制成乳膏、凝胶、软膏、乳液、溶液、酏剂、洗剂、悬浮液、酊剂、糊剂、泡沫剂、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴片或任何其他适合局部

施用的制剂。

[0585] 本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以被配制成用于局部施加,例如通过吸气来施加的气溶胶(参见例如美国专利号4,044,126、4,414,209和4,364,923,其描述用于递送可用于治疗炎性疾病、尤其哮喘的类固醇的气溶胶,并以其整体通过引用并入本文)。用于向呼吸道施用的这些配制物可以呈用于喷雾器的气雾剂或溶液形式,或呈用于吹入的微细粉末形式,单独或与如乳糖的惰性载体组合。在这种情况下,制剂的颗粒在一个实施方案中将具有小于50微米,在一个实施方案中小于10微米的直径。

[0586] 本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以被配制用于局部或表面施加,如表面施加于皮肤和粘膜,如在眼睛中,呈凝胶、乳膏和洗剂的形式,并且被配制成用于施加于眼睛或用于脑池内或脊柱内施加。预期局部施用用于经皮递送以及用于施用于眼睛或粘膜,或用于吸入疗法。还可以施用单独的或与其他药学上可接受的赋形剂组合的抗体的鼻用溶液。

[0587] 经皮贴片,包括离子导入和电泳装置,是本领域技术人员众所周知的,并且可以用于施用抗体。例如,此类贴片公开于美国专利号6,267,983、6,261,595、6,256,533、6,167,301、6,024,975、6,010715、5,985,317、5,983,134、5,948,433和5,860,957中,其全部以其整体通过引用并入本文。

[0588] 在某些实施方案中,包含本文所述的抗体的药物组合物是冻干粉末,其可以经复原用于呈溶液、乳液和其他混合物形式施用。它也可以进行复原并被配制成固体或凝胶。冻干粉末是通过将本文所述的抗体或其药学上可接受的衍生物溶解于合适溶剂中制备的。在某些实施方案中,冻干粉末是无菌的。溶剂可以含有能够改善粉末或由粉末制备的复原溶液的稳定性或其他药理学组分的赋形剂。可以使用的赋形剂包括但不限于右旋糖、山梨糖醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合适试剂。溶剂还可以含有缓冲剂,如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾、或本领域的技术人员已知的其他此类缓冲剂,在一个实施方案中,缓冲剂约呈中性pH。随后无菌过滤溶液,随后在本领域的技术人员已知的标准条件下冻干,得到所需配制物。在一个实施方案中,将所得溶液分配至小瓶中进行冻干。每个小瓶将含有单剂量或多剂量的化合物。可以将冻干粉末储存在适当的条件下,如在约4℃至室温下。用注射用水复原这种冻干粉末,得到用于肠胃外施用的配制物。为了复原,将冻干粉剂加入无菌水或其他适合的载体中。精确的量取决于选定的化合物。这个量可以凭经验确定。

[0589] 本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体和本文所提供的其他组合物还可以配制成靶向具体组织、受体或待治疗受试者身体的其他区域。许多此类靶向方法是本领域的技术人员众所周知的。本文考虑所有此类靶向方法用于本发明组合物。关于靶向方法的非限制性实例,参见例如美国专利号6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542和5,709,874,其全部以其整体通过引用并入本文。在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体靶向肿瘤。

[0590] 待用于体内施用的组合物可以是无菌的。这易于通过例如无菌过滤膜过滤来实现。

[0591] 5.5使用方法和用途

[0592] 在另一方面,本公开提供了使用本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)

抗体治疗受试者的方法。可以使用本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体治疗将受益于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)功能和/或与TGFβ、VEGF和/或腺苷有关的信号传导的减少的受试者中的任何疾病或病症。在某些实施方案中,疾病或病症对免疫疗法如检查点靶向剂(例如,拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体或激动剂抗OX40抗体)、TCR T细胞疗法或嵌合抗原受体(CAR)T细胞疗法(例如CD19 CAR T细胞疗法)有抗性。在某些实施方案中,疾病或病症在用免疫疗法如检查点靶向剂(例如,拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体或激动剂抗OX40抗体)、TCR T细胞疗法或CAR T细胞疗法治疗后复发。在某些实施方案中,疾病或病症对化学疗法(例如,基于铂的疗法(例如,顺铂、卡铂或奥沙利铂),酪氨酸激酶(例如,VEGFR、Raf)抑制剂(例如,索拉非尼(sorafenib)),DNA损伤诱导剂(例如吉西他滨),次甲基化剂(例如阿扎胞苷(azacitidine))和/或多种化学疗法的组合(例如铂双峰(platinum doublet)或FOLFOX方案(例如FOLFIRINOX或mFOLFOX6)))有抗性。在某些实施方案中,疾病或病症在用化学疗法(例如,基于铂的疗法(例如,顺铂、卡铂或奥沙利铂),酪氨酸激酶(例如,VEGFR、Raf)抑制剂(例如,索拉非尼),DNA损伤诱导剂(例如吉西他滨),次甲基化剂(例如阿扎胞苷)和/或多种化学疗法的组合(例如铂双峰或FOLFOX方案(例如FOLFIRINOX或mFOLFOX6)))治疗后复发。在某些实施方案中,疾病或病症对抗血管生成疗法(例如贝伐单抗)有抗性。在某些实施方案中,疾病或病症在用抗血管生成疗法(例如贝伐单抗)治疗后复发。在某些实施方案中,实体瘤是可测量的疾病。

[0593] 本文公开的抗CD73(例如人CD73)抗体尤其可用于抑制免疫系统对肿瘤的耐受性,并且因此可以用作用于患有癌症的受试者的免疫疗法。例如,在某些实施方案中,本公开提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的如本文中所公开的抗体、多核苷酸、载体、脂质纳米颗粒或药物组合物。

[0594] 可以用本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物治疗的癌症包括但不限于实体肿瘤、血液癌(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤)和转移性病变。在一个实施方案中,癌症是实体肿瘤。实体肿瘤的实例包括恶性病,例如肉瘤、成纤维细胞肉瘤和癌,例如多个器官系统的腺癌,例如影响肺、乳房、卵巢、淋巴、胃肠道(例如结肠)、肛门、生殖器和泌尿生殖道(例如肾、尿道上皮、膀胱细胞、前列腺)、咽、CNS(例如脑、神经或胶质细胞)、头颈部、皮肤(例如黑素瘤)和胰腺的腺癌,以及包括例如结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌(例如非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、小肠癌和食道癌等恶性病的腺癌。癌症可以处于早期、中间、晚期或转移癌。在某些实施方案中,癌症对免疫疗法如检查点靶向剂(例如,拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体或拮抗剂抗PD-1抗体)有抗性。在某些实施方案中,癌症在用免疫疗法如检查点靶向剂(例如,拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗GITR抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、激动剂抗CD137抗体或激动剂抗OX40抗体)治疗后复发。

[0595] 在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如肺腺癌或非小细胞肺癌(NSCLC)(例如具有鳞状和/或非鳞状组织结构的NSCLC或NSCLC腺癌))、黑素瘤(例如晚期黑素瘤)、肾癌(例如肾细胞癌)、肝癌(例如肝细胞癌)、骨髓瘤(例如多发性骨髓瘤)、前列腺癌(例如去势抵抗性前列腺癌)、乳腺癌(例如不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中的一个、两个或全部的乳腺癌,例如三阴性乳腺癌)、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、胶质母细胞瘤(GBM)、脑膜瘤、子宫内膜癌、胃癌(gastric cancer)或胃癌(stomach cancer)、肾上腺癌、肛门癌、胃食道癌(例如食道鳞状细胞癌)、间皮瘤、鼻咽癌、甲状腺癌、宫颈癌、上皮癌、腹膜癌或淋巴增生性疾病(例如移植后淋巴增生性疾病)。在一个具体的实施方案中,癌症是宫颈癌。

[0596] 在一个实施方案中,癌症是血液学癌症,例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一个实施方案中,癌症是白血病,例如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(例如非B细胞ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)或毛细胞白血病。在一个实施方案中,癌症是淋巴瘤,例如B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、活化B细胞样(ABC)弥漫性大B细胞淋巴瘤、生发中心B细胞(GCB)弥漫性大B细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、复发性非霍奇金淋巴瘤、难治性非霍奇金淋巴瘤、复发性滤泡性非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、小淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、结外边缘区淋巴瘤或微小残留病。在一个实施方案中,癌症是骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤。

[0597] 在另一个实施方案中,癌症选自癌(例如晚期或转移性癌)、黑素瘤或肺癌,例如非小细胞肺癌。

[0598] 在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如肺腺癌、非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0599] 在一个实施方案中,癌症是黑素瘤,例如晚期黑素瘤。在一个实施方案中,癌症是对其他疗法不起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。在其他实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物在有或无BRAF抑制剂(例如维罗非尼(vemurafenib)或达拉菲尼(dabrafenib))下用抗CTLA-4抗体(例如伊匹单抗(ipilimumab))治疗之后施用。

[0600] 在另一个实施方案中,癌症是肝癌,例如晚期肝癌,有或无病毒感染,例如慢性病毒性肝炎。

[0601] 在另一个实施方案中,癌症是前列腺癌,例如晚期前列腺癌。

[0602] 在另一个实施方案中,癌症是骨髓瘤,例如多发性骨髓瘤。

[0603] 在另一个实施方案中,癌症是肾癌,例如肾细胞癌(RCC)(例如转移性RCC、透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或肾乳头状细胞癌)。

[0604] 在另一个实施方案中,癌症选自肺癌、黑素瘤、肾癌、乳癌、结肠直肠癌、白血病或癌症的转移性病变。

[0605] 在某些实施方案中,本公开提供了预防或治疗受试者的感染性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如本文中所公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其药物组合物。在一个实施方案中,本文提供了用于预防和/或治疗感染(例如病毒感染、细菌感染、真菌感染、原生动物感染或寄生虫感染)的方法。根据所述方法预防和/或治疗的感染可以由本文中所鉴定的感染物引起。在一个具体的实施方案中,本文所述

的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其组合物是向受试者施用的唯一活性剂。在某些实施方案中,本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其组合物与抗感染干预(例如抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂或抗蠕虫剂)组合用于治疗感染性疾病。因此,在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗体和/或药物组合物,其用于预防和/或治疗感染性疾病的方法中,任选地其中抗体或药物组合物是给受试者施用的唯一活性剂,或其中抗体或药物组合物与抗感染干预组合使用。

[0606] 可以通过本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物治疗和/或预防的感染性疾病由包括但不限于细菌、寄生虫、真菌、原生动物和病毒的感染物引起。在一个具体的实施方案中,可以通过本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物治疗和/或预防的感染性疾病由病毒引起。可以根据本文所述的方法预防和/或治疗的病毒性疾病或病毒感染包括但不限于由以下引起的病毒性疾病或病毒感染:甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、流感(例如甲型流感或乙型流感)、水痘、腺病毒、单纯疱疹I型(HSV-I)、单纯疱疹II型(HSV-II)、牛瘟、鼻病毒、埃可病毒(echovirus)、轮状病毒、呼吸道合胞病毒、乳头状瘤病毒、乳多空病毒、巨细胞病毒、棘状病毒、虫媒病毒、汉坦病毒(huntavirus)、柯萨奇病毒(coxsackie virus)、腮腺炎病毒、麻疹病毒、风疹病毒、脊髓灰质炎病毒、天花、EB病毒(Epstein Barr virus)、人类免疫缺陷病毒I型(HIV-I)、人类免疫缺陷病毒II型(HIV-II)以及例如病毒性脑膜炎、脑炎、登革热(dengue)或天花等病毒性疾病的媒介。

[0607] 可以预防和/或治疗的细菌感染包括由以下引起的感染:大肠杆菌(Escherichia coli)、肺炎克雷伯菌(Klebsiella pneumoniae)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、普通变形杆菌(Proteus vulgaris)、草绿色葡萄球菌(Staphylococcus viridans)以及铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)。可以根据本文所述的方法预防和/或治疗的由细菌(例如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、普通变形杆菌、草绿色葡萄球菌以及铜绿假单胞菌)引起的细菌性疾病包括但不限于分枝杆菌立克次氏体(Mycobacteria rickettsia)、支原体(Mycoplasma)、奈瑟菌(Neisseria)、肺炎链球菌(S.pneumonia)、伯氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)(莱姆病(Lyme disease))、炭疽杆菌(Bacillus antracis)(炭疽)、破伤风、链球菌、葡萄球菌、分枝杆菌、百日咳、霍乱、瘟疫、白喉、衣原体、金黄色葡萄球菌以及军团杆菌(legionella)。

[0608] 可以根据本文所述的方法预防和/或治疗的由原生动物引起的原生动物疾病或原生动物感染包括但不限于利什曼原虫(leishmania)、球虫病、锥虫血吸虫或疟疾。可以根据本文所述的方法预防和/或治疗的由寄生虫引起的寄生虫病或寄生虫感染包括但不限于衣原体和立克次氏体。

[0609] 可以根据本文所述的方法预防和/或治疗的真菌疾病或真菌感染包括但不限于由以下引起的真菌疾病或真菌感染:念珠菌(Candida)感染、接合菌病(zygomycosis)、念珠菌乳腺炎、具有潜伏性毛孢子虫血症的进行性播散性毛孢子菌病、播散性念珠菌病、肺副球孢子菌病、肺曲霉病、卡氏肺囊虫(Pneumocystis carinii)肺炎、隐球菌性脑膜炎、球孢子菌性(coccidioidal)脑膜脑炎和脑脊髓血管炎、黑曲霉(Aspergillus niger)感染、镰刀菌角膜炎(Fusarium keratitis)、副鼻窦霉菌病、烟曲霉(Aspergillus fumigatus)心内膜炎、胫骨软骨发育不良、光滑念珠菌(Candida glabrata)阴道炎、口咽念珠菌病、X连锁慢性肉

芽肿病、足癣、皮肤念珠菌病、霉菌性胎盘炎、播散性毛孢子菌病、过敏性支气管肺曲霉病、霉菌性角膜炎、新型隐球菌(Cryptococcus neoformans)感染、真菌性腹膜炎、曲弯孢霉(Curvularia geniculata)感染、葡萄球菌性眼内炎、孢子丝菌病以及皮肤癣菌病。

[0610] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物作为单一疗法施用于受试者。

[0611] 在某些实施方案中,这些方法进一步包括向受试者施用另外的治疗剂。在某些实施方案中,另外的治疗剂包括化学治疗剂。在某些实施方案中,化学治疗剂包括次甲基化剂(例如,阿扎胞苷)。在某些实施方案中,化学治疗剂包括DNA损伤诱导剂(例如吉西他滨)。在某些实施方案中,化学治疗剂包括基于铂的疗法(例如,顺铂、卡铂或奥沙利铂)。在某些实施方案中,化学治疗剂包含酪氨酸激酶(例如,VEGFR、Raf)抑制剂(例如,索拉非尼)。在某些实施方案中,化学治疗剂包含多种化学疗法的组合(例如,铂双峰或FOLFOX方案(例如,FOLFIRINOX或mFOLFOX6))。在某些实施方案中,另外的治疗剂包含抗血管生成疗法(例如贝伐单抗)。在某些实施方案中,另外的治疗剂包含抗体-药物缀合物。在某些实施方案中,另外的治疗剂包含放射治疗剂。在某些实施方案中,另外的治疗剂能够引起免疫原性细胞死亡(例如,肿瘤细胞死亡)。

[0612] 在某些实施方案中,另外的治疗剂包含检查点靶向剂。在某些实施方案中,检查点靶向剂选自下组:拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体、拮抗剂抗PD-1抗体、拮抗剂抗TIM-3抗体、拮抗剂抗LAG-3抗体、拮抗剂抗TIGIT抗体、拮抗剂抗VISTA抗体、拮抗剂抗CD96抗体、拮抗剂抗CEACAM1抗体、激动剂抗CD137抗体、激动剂抗GITR抗体和激动剂抗OX40抗体。在某些实施方案中,检查点靶向剂选自下组:拮抗剂抗CTLA-4抗体、拮抗剂抗PD-L1抗体、拮抗剂抗PD-L2抗体和拮抗剂抗PD-1抗体,其中本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或药物组合物与检查点靶向剂协同作用。

[0613] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗体和/或药物组合物,其用于本发明的方法中,其中所说方法还包含向所述受试者施用另外的治疗剂。在一个实施方案中,本发明涉及(a)本发明的抗体和/或药物组合物和(b)用作药剂的另外的治疗剂。在一个实施方案中,本发明涉及(a)本发明的抗体和/或药物组合物和(b)用于治疗癌症的方法中的另外的治疗剂。在另一个实施方案中,本发明涉及一种药物组合物、试剂盒或成套部件,其包含(a)本发明的抗体和/或药物组合物和(b)另外的治疗剂。在一个实施方案中,另外的治疗剂是化疗剂、放疗剂或检查点靶向剂。

[0614] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体用于本文公开的方法中。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗,又称为BMS-936558或MDX1106,由Bristol-Myers Squibb开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗,又称为兰利珠单抗(lambrolizumab)或MK-3475,由Merck&Co.开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是匹立珠单抗(pidilizumab),又称为CT-011,由CureTech开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是MEDI0680,又称为AMP-514,由Medimmune开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是PDR001,由Novartis Pharmaceuticals开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是REGN2810,由Regeneron Pharmaceuticals开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是PF-06801591,由Pfizer开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是BGB-A317,由BeiGene开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是TSR-042,由AnaptysBio和Tesaro开发。在某些实施方案中,抗PD-1抗体是SHR-1210,由Hengrui开发。

[0615] 可以用于本文公开的治疗方法中的抗PD-1抗体的其他非限制性实例在以下专利和专利申请中公开,其全部以其整体通过引用并入本文以达成所有目的美国专利号6,808,710;美国专利号7,332,582;美国专利号7,488,802;美国专利号8,008,449;美国专利号8,114,845;美国专利号8,168,757;美国专利号8,354,509;美国专利号8,686,119;美国专利号8,735,553;美国专利号8,747,847;美国专利号8,779,105;美国专利号8,927,697;美国专利号8,993,731;美国专利号9,102,727;美国专利号9,205,148;美国公开号US 2013/0202623 A1;美国公开号US 2013/0291136 A1;美国公开号US 2014/0044738 A1;美国公开号US 2014/0356363 A1;美国公开号US 2016/0075783 A1;以及PCT公开号WO 2013/033091 A1;PCT公开号WO 2015/036394 A1;PCT公开号WO 2014/179664 A2;PCT公开号WO 2014/209804 A1;PCT公开号WO 2014/206107 A1;PCT公开号WO 2015/058573 A1;PCT公开号WO 2015/085847 A1;PCT公开号WO 2015/200119 A1;PCT公开号WO 2016/015685 A1;和PCT公开号WO 2016/02085 6A1。

[0616] 在某些实施方案中,抗PD-L1抗体用于本文公开的方法中。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗(atezolizumab),由Genentech开发。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是度伐单抗(durvalumab),由AstraZeneca、Celgene和Medimmune开发。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿维鲁单抗(avelumab),又称为MSB0010718C,由Merck Serono和Pfizer开发。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是MDX-1105,由Bristol-Myers Squibb开发。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是AMP-224,由Amplimmune和GSK开发。

[0617] 可以用于本文公开的治疗方法中的抗PD-L1抗体的非限制性实例在以下专利和专利申请中公开,其全部都出于所有目的以其整体通过引用并入本文:美国专利号7,943,743;美国专利号8,168,179;美国专利号8,217,149;美国专利号8,552,154;美国专利号8,779,108;美国专利号8,981,063;美国专利号9,175,082;美国公开号US 2010/0203056 A1;美国公开号US 2003/0232323 A1;美国公开号US 2013/0323249 A1;美国公开号US 2014/0341917 A1;美国公开号US 2014/0044738 A1;美国公开号US 2015/0203580 A1;美国公开号US 2015/0225483 A1;美国公开号US 2015/0346208 A1;美国公开号US 2015/0355184 A1;和PCT公开号WO 2014/100079 A1;PCT公开号WO 2014/022758 A1;PCT公开号WO 2014/055897 A2;PCT公开号WO 2015/061668 A1;PCT公开号WO 2015/109124 A1;PCT公开号WO 2015/195163 A1;PCT公开号WO 2016/000619 A1;和PCT公开号WO 2016/030350A1。

[0618] 在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体用于本文公开的方法中。在某些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗,由Bristol-Myers Squibb开发。

[0619] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与靶向免疫调节酶,如IDO(吲哚胺-(2,3)-双加氧酶)和/或TDO(色氨酸2,3-双加氧酶)的化合物组合向受试者施用。因此,在一个实施方案中,另外的治疗剂是靶向免疫调节酶的化合物,如吲哚胺-(2,3)-双加氧酶(IDO)的抑制剂。在某些实施方案中,此类化合物选自下组:依多司他(Incyte Corp;参见例如WO 2010/005958,其以其整体通过引用并入本文)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、indoximod(NewLink Genetics)和NLG919(NewLink Genetics)。在一个实施方案中,所述化合物是依多司他。在另一个实施方案中,所述化合物是F001287。在另一个实施方案中,所述化合物是indoximod。在另一个实施方案中,所述化合物是NLG919。在一个具体的实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人CD73)抗体

与IDO抑制剂组合向受试者施用以治疗癌症。如本文所述的用于治疗癌症的IDO抑制剂存在于药物组合物的固体剂型中,例如片剂、丸剂或胶囊,其中药物组合物包括IDO抑制剂和药学上可接受的赋形剂。因此,如本文所述的抗体和如本文所述的IDO抑制剂可以作为单独的剂型分开、依序或同时施用。在一个实施方案中,抗体肠胃外施用,并且IDO抑制剂口服。在具体的实施方案中,抑制剂选自下组:依多司他(Incyte Corporation)、F001287(Flexus Biosciences/Bristol-Myers Squibb)、indoximod(NewLink Genetics)以及NLG919(NewLink Genetics)。依多司他已描述于PCT公开号WO 2010/005958中,其出于所有目的以其整体通过引用并入本文。在一个实施方案中,所述抑制剂是依多司他。在另一个实施方案中,所述抑制剂是F001287。在一个实施方案中,所述抑制剂是indoximod。在另一个实施方案中,所述抑制剂是NLG919。

[0620] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与疫苗组合向受试者施用。疫苗可以是例如肽疫苗、DNA疫苗或RNA疫苗。在某些实施方案中,疫苗是基于热激蛋白的肿瘤疫苗或基于热激蛋白的病原体疫苗。在一个具体的实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与基于热激蛋白的肿瘤疫苗组合向受试者施用。热激蛋白(HSP)是在所有物种中普遍存在的高度保守蛋白质家族。由于热激或其他形式的应激,包括暴露于毒素、氧化应激或葡萄糖剥夺,其表达可以被强有力地诱导至高得多的水平。已经根据分子量分类成了五个家族:HSP-110、HSP-90、HSP-70、HSP-60和HSP-28。HSP通过如巨噬细胞和树突状细胞(DC)等抗原呈递细胞(APC)中的交叉呈递途径递送免疫原性肽,引起T细胞活化。HSP充当肿瘤相关抗原肽的分子伴侣(chaperone)载体,形成能够诱导肿瘤特异性免疫的复合物。从垂死的肿瘤细胞释放后,HSP-抗原复合物被抗原呈递细胞(APC)吸收,其中抗原被加工成结合MHC I类和II类分子的肽,引起抗肿瘤CD8+和CD4+ T细胞的活化。由源自肿瘤制剂的HSP复合物引发的免疫特异性针对由每个受试者的癌症表达的独特抗原肽谱。因此,在一个实施方案中,本发明涉及(a)本发明的抗体和/或药物组合物和(b)疫苗,其用作药剂,例如用于治疗癌症的方法中。在一个实施方案中,本发明涉及一种药物组合物、试剂盒或成套部件,其包含(a)本发明的抗体和/或药物组合物和(b)疫苗。在一个实施方案中,疫苗是基于热激蛋白的肿瘤疫苗。在一个实施方案中,疫苗是基于热激蛋白的病原体疫苗。在某些实施方案中,疫苗如WO 2016/183486中所述(以其整体通过引用并入本文)。

[0621] 热激蛋白肽复合物(HSPPC)是由与抗原肽非共价复合的热激蛋白组成的蛋白质肽复合物。HSPPC引发先天性和适应性免疫反应。在一个具体的实施方案中,抗原肽呈现对所治疗癌症的抗原性。HSPPC通过APC经由膜受体(主要是CD91)或通过结合于Toll样受体而高效地捕获。HSPPC内化导致APC的功能成熟,伴随着趋化因子和细胞因子产生,导致自然杀伤细胞(NK)、单核细胞以及Th1和Th-2介导的免疫反应的活化。在某些实施方案中,本文公开的方法中所用的HSPPC包含一种或多种来自与抗原肽复合的hsp60、hsp70或hsp90应激蛋白家族的热激蛋白。在某些实施方案中,HSPPC包含hsc70、hsp70、hsp90、hsp110、grp170、gp96、钙网蛋白(calreticulin)或其中两种或更多种的组合。

[0622] 在一个具体的实施方案中,热激蛋白肽复合物(HSPPC)包含与重组抗原肽复合的重组热激蛋白(例如hsp70或hsc70)或其肽结合结构域。重组热激蛋白可以通过重组DNA技术,例如使用如Dworniczak and Mirault,Nucleic Acids Res.15:5181-5197(1987)和

GenBank登录号P11142和/或Y00371(其每一篇以其整体通过引用并入本文)中所述的人hsc70序列产生。在某些实施方案中,hsp70序列如Hunt and Morimoto Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82(19),6455-6459(1985)和GenBank登录号P0DMV8和/或M11717中所述,其每一篇以其整体通过引用并入本文。抗原肽还可以通过本领域中已知的重组DNA法制备。

[0623] 在某些实施方案中,抗原肽包含修饰氨基酸。在某些实施方案中,修饰氨基酸包含翻译后修饰。在某些实施方案中,修饰氨基酸包含翻译后修饰的模拟物。在某些实施方案中,修饰氨基酸是在侧链羟基或胺上已经磷酸化的Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His。在某些实施方案中,修饰氨基酸是在侧链羟基或胺上已经磷酸化的Tyr、Ser、Thr、Arg、Lys或His氨基酸的模拟物。

[0624] 在一个具体的实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与热激蛋白肽复合物(HSPPC),例如,热激蛋白肽复合物-96(HSPPC-96)组合向受试者施用,以治疗癌症。HSPPC-96包含与抗原肽复合的96kDa热激蛋白(Hsp),gp96。HSPPC-96是由受试者的肿瘤制造的癌症免疫疗法并且含有癌症的抗原“指纹”。在某些实施方案中,这种指纹含有仅存在于所述特定受试者的特定癌细胞中的独特抗原,并且注射疫苗旨在刺激受试者的免疫系统识别并攻击任何具有特定癌症指纹的细胞。因此,在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗体和/或药物组合物与热激蛋白肽复合物(HSPPC)组合,用作药剂和/或用于治疗癌症的方法中。

[0625] 在某些实施方案中,HSPPC,例如HSPPC-96,由受试者的肿瘤组织产生。在一个具体的实施方案中,HSPPC(例如HSPPC-96)由所治疗的癌症类型的肿瘤或其转移产生。在另一个具体的实施方案中,HSPPC(例如HSPPC-96)是所治疗的受试者自身的。在某些实施方案中,肿瘤组织是非坏死肿瘤组织。在某些实施方案中,至少1克(例如至少1克、至少2克、至少3克、至少4克、至少5克、至少6克、至少7克、至少8克、至少9克或至少10克)非坏死肿瘤组织用于产生疫苗方案。在某些实施方案中,在手术切除之后,在用于疫苗制备之前,冷冻非坏死肿瘤组织。在某些实施方案中,HSPPC(例如HSPPC-96)通过纯化技术从肿瘤组织分离、过滤并制备成可注射疫苗。在某些实施方案中,向受试者施用6-12剂HSPPC,例如HSPCC-96。在此类实施方案中,HSPPC、例如HSPPC-96的剂量中的前4个剂可以每周施用,并且然后另外的2-8剂每两周施用。

[0626] 可以根据本文所述的方法使用的HSPPC的其他实例在以下专利和专利申请中公开,其全部都以其整体通过引用并入本文:美国专利号6,391,306、6,383,492、6,403,095、6,410,026、6,436,404、6,447,780、6,447,781和6,610,659。HSPPC的实例包括但不限于Prophage™、AutoSynVax™和PhosphoSynVax™。

[0627] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与佐剂组合向受试者施用。多种佐剂可以取决于治疗背景而使用。适当佐剂的非限制性实例包括但不限于完全弗氏佐剂(Complete Freund's Adjuvant,CFA)、不完全弗氏佐剂(IFA)、montanide ISA(不完全赛比克佐剂(incomplete Seppic adjuvant)、瑞比佐剂系统(Ribiadjuvant system,RAS)、Titer Max、胞壁酰基肽、Syntex佐剂配制物(SAF)、明矾(氢氧化铝和/或磷酸铝)、铝盐佐剂、佐剂、硝化纤维吸收抗原、囊封或包埋抗原、3De-O-酰化单磷酰脂质A(3D-MPL)、免疫刺激寡核苷酸、toll样受体(TLR)配体、甘露聚糖结合凝集素

(MBL)配体、STING激动剂、免疫刺激复合物,例如皂苷、Quil A、QS-21、QS-7、ISCOMATRIX等。其他佐剂包括CpG寡核苷酸和双链RNA分子,例如多聚(A)和多聚(U)。还可以使用以上佐剂的组合。参见例如美国专利号6,645,495;7,029,678;和7,858,589,其全部都以其整体通过引用并入本文。在一个实施方案中,本文所用的佐剂是QS-21STIMULON。

[0628] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与包含TCR的另外的疗剂向受试者施用。在某些实施方案中,另外的治疗剂是可溶性TCR。在某些实施方案中,另外的治疗剂是表达TCR的细胞。因此,在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗体和/或药物组合物与包含TCR的另外的治疗剂组合,用作药剂和/或用于治疗癌症的方法中。

[0629] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与包含嵌合抗原受体(CAR)的细胞组合向受试者施用。在某些实施方案中,细胞为T细胞。示例性CAR T细胞疗法由Pettitt et al.(2017)Molecular Therapy 26(2):342-53提供,其以其整体通过引用并入本文。在某些实施方案中,CAR T细胞疗法包括CD19 CAR T细胞疗法(例如YESCARTA™和KYMRIAH™)。在某些实施方案中,所述受试者患有$CD19^+$癌症(例如,$CD19^+$血液学恶性肿瘤)。在某些实施方案中,此类$CD19^+$癌症仅对CAR T细胞疗法有抗性。在某些实施方案中,选择其中对CAR T细胞疗法的反应率不超过90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或更少的患有肿瘤或临床适应症的受试者,以单独或与CAR T细胞疗法组合用本文公开的抗体和/或药物组合物治疗。在某些实施方案中,选择患有弥漫性大B细胞淋巴瘤非特指型(DLBCL-nos)、原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、高度B细胞淋巴瘤或源自滤泡性淋巴瘤的DLBCL的受试者,以单独或与CD19 CAR T细胞疗法(例如YESCARTA™)组合用本文公开的抗体和/或药物组合物治疗。在某些实施方案中,选择患有B细胞前体ALL的受试者以单独或与CD19 CAR T细胞疗法(例如KYMRIAH™)组合用本文公开的抗体和/或药物组合物治疗。在某些实施方案中,尽管表现出所输注的CAR T细胞疗法的充分扩增,该受试者仍具有不足的反应。

[0630] 在具体的实施方案中,$CD19^+$癌症是$CD19^+$血液学恶性肿瘤。在某些实施方案中,$CD19^+$血液学恶性肿瘤是非B细胞前体ALL(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤或套细胞淋巴瘤)。在某些实施方案中,$CD19^+$癌症对用先前的治疗(例如,单克隆抗CD20抗体疗法或含蒽环类的化疗方案)治疗具有抗性或在用先前的治疗治疗后复发。在某些实施方案中,受试者对至少一次输注CD19 CAR T细胞疗法(例如YESCARTA™或KYMRIAH™)具有不充足的反应。在某些实施方案中,受试者患有可测量的疾病。

[0631] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与TCR模拟抗体组合向受试者施用。在某些实施方案中,TCR模拟抗体是特异性结合于肽-MHC复合物的抗体。关于TCR模拟抗体的非限制性实例,参见例如美国专利号9,074,000和美国公开号US 2009/0304679 A1和US 2014/0134191 A1,其全部以其整体通过引用并入本文。

[0632] 在某些实施方案中,本文公开的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与双特异性T细胞接合分子(BiTE)(例如如WO2005061547A2中所述,其以其整体通过引用并入本文)和/或双亲和力再靶向抗体(DART)(例如如WO2012162067A2中所述,其以其整体通过引用并入本文)组合向受试者施用。在某些实施方案中,BiTE和/或DART特异性结合于肿瘤相关抗原(例如在肿瘤中过表达的多肽、来源于致癌病毒的多肽、包含特异性针对肿瘤的翻译

后修饰的多肽、在肿瘤中特异性突变的多肽)和效应细胞上的分子(例如CD3或CD16)。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是EGFR(例如人EGFR),任选地其中BiTE和/或DART包含西妥昔单抗的VH和VL序列。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是Her2(例如人Her2),任选地其中BiTE和/或DART包含曲妥珠单抗的VH和VL序列。在某些实施方案中,肿瘤相关抗原是CD20(例如人CD20)。

[0633] 抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体和另外的治疗剂(例如化疗剂、放疗剂、检查点靶向剂、IDO抑制剂、疫苗、佐剂、可溶性TCR、表达TCR的细胞、表达嵌合抗原受体的细胞和/或TCR模拟抗体)可以作为单独的剂型分开、依序或同时施用。在一个实施方案中,抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体肠胃外施用,并且IDO抑制剂口服施用。

[0634] 本文所述的抗体或药物组合物可以通过多种途径递送至受试者。这些途径包括但不限于肠胃外、鼻内、气管内、口服、皮内、局部、肌肉内、腹膜内、经皮、静脉内、瘤内、结膜、动脉内和皮下途径。还可以采用经肺施用,例如通过使用吸入器或雾化器,和含有适用作喷雾剂的雾化剂的配制物。在某些实施方案中,本文所述的抗体或药物组合物皮下或静脉内递送。在某些实施方案中,本文所述的抗体或药物组合物动脉内递送。在某些实施方案中,本文所述的抗体或药物组合物瘤内递送。在某些实施方案中,本文所述的抗体或药物组合物递送至肿瘤引流淋巴结。

[0635] 抗体或组合物有效治疗和/或预防病状的量将取决于疾病的性质,并且可以通过标准临床技术确定。

[0636] 组合物中所用的精确剂量还将取决于施用途径和感染或由其引起的疾病的严重性,并且应根据执业医生的判断和每个受试者的情况来决定。例如,有效剂量还可以取决于施用方式、目标部位、患者的生理状态(包括年龄、体重和健康状况)、患者是人还是动物、所施用的其他药剂或治疗是预防性还是治疗性而变化。通常,患者是人,但也可以治疗非人哺乳动物,包括转基因哺乳动物。最优地滴定治疗剂量以优化安全性和功效。

[0637] 本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体还可以使用本领域技术人员已知的经典的免疫组织学方法,包括免疫测定法,例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)、免疫沉淀法或蛋白质印迹法用于分析生物样品中的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质水平。合适的抗体分析标记是本领域中已知的,并且包括酶标记,如葡萄糖氧化酶;放射性同位素,如碘(^{125}I、^{121}I)、碳(^{14}C)、硫(^{35}S)、氚(^{3}H)、铟(^{121}In)和锝(^{99}Tc);发光标记,如鲁米诺(luminol);和荧光标记,如荧光素和若丹明,和生物素。此类标记可以用于标记本文所述的抗体。可替代地,识别本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的第二抗体可以标记并与抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体组合使用以检测CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质水平。因此,在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗体用于在体外检测生物样品中的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质的用途。在另一个实施方案中本发明涉及本发明的抗CD73抗体的用途,其用于在体外分析和/或检测生物样品中的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质水平,任选地其中抗CD73抗体缀合到放射性核素或可检测标记,和/或携有本文所述的标记,和/或其中使用免疫组织学方法。

[0638] CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质的表达水平的分析意图包括直接(例如通过测定或评估绝对蛋白质水平)或相对(例如通过与第二生物样品中的疾病相关蛋白质水平比较)定性或定量测量或估计第一生物样品中的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋

白质的水平。可以测量或估计第一生物样品中的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)多肽表达水平,并与标准CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)蛋白质水平相比,标准取自例如从未患疾病的个体获得的第二生物样品,或通过将来自未患疾病的个体的群体的水平求平均值来确定。如本领域中了解,一旦已知"标准"CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)多肽水平,就可以重复使用其作为比较的标准。因此,在另一个实施方案中,本发明涉及一种在体外分析和/或检测生物样品中的CD73蛋白质水平、例如人CD73蛋白质水平的方法,所述方法包括通过免疫组织学方法定性或定量测量或估计生物样品中CD73蛋白质、例如人CD73蛋白质的水平。

[0639] 如本文所用,术语"生物样品"是指从受试者、细胞系、组织或其他可能表达CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的细胞来源获得的任何生物样品。从动物(例如人类或食蟹猴)获得组织活检体和体液的方法是本领域中众所周知的。生物样品包括外周单核血细胞。

[0640] 本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以用于预后、诊断、监测和筛选应用,包括本领域技术人员众所周知和标准并基于本发明的描述的体外和体内应用。用于体外评估和评定免疫系统状态和/或免疫反应的预后、诊断、监测和筛查测定法和试剂盒可以用于预测、诊断和监测以评定患者样品,包括已知具有或疑似具有免疫系统功能障碍的患者样品,或预期或所需免疫系统反应、抗原反应或疫苗反应。评估和评定免疫系统状态和/或免疫反应还可用于确定患者对于药物临床试验或对于施用特定化疗剂、放疗剂或抗体(包括其组合)对比不同药剂或抗体的适合性。这种类型的预后和诊断监测和评估实际上已经利用针对乳腺癌中的HER2蛋白的抗体(HercepTest™,Dako),其中测定法也用于使用针对抗体疗法评估患者。体内应用包括导向细胞疗法和免疫系统调节和免疫反应的放射成像。因此,在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗CD73抗体和/或药物组合物,其用作诊断。在一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗CD73抗体和/或药物组合物,其用于预测、诊断和/或监测具有或怀疑具有免疫系统功能障碍的受试者和/或预期或所需免疫系统反应、抗原反应或疫苗反应的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及本发明的抗CD73抗体的用途,其通过在体外分析和/或检测受试者的生物样品中的人CD73蛋白质水平,用于预测、诊断和/或监测具有或怀疑具有免疫系统功能障碍的受试者和/或预期或所需免疫系统反应、抗原反应或疫苗反应。

[0641] 在一个实施方案中,抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以用于活检样品的免疫组织化学中。在一个实施方案中,方法是体外方法。在另一个实施方案中,抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以用于检测CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的水平,或在膜表面上含有CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的细胞的水平,然后所述水平可能与某些疾病症状相关。本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以携有可检测或功能性标记和/或可缀合于放射性核素或可检测标记。当使用荧光标记时,本领域中已知的目前可用的显微术和荧光激活细胞分选仪分析(FACS)或两种方法程序的组合可以用于鉴别和定量特异性结合成员。本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以携有或可以缀合于荧光标记。示范性荧光标记包括例如反应性和缀合探针,例如氨基香豆素(Aminocoumarin)、荧光素(Fluorescein)和德克萨斯红(Texas red)、Alexa Fluor染料、Cy染料和DyLight染料。抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体可以携有或可以缀合于放射性标记或放射性核素,例如同位素^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{51}Cr、^{57}Co、^{58}Co、^{59}Fe、^{67}Cu、^{90}Y、^{99}Tc、

^{111}In、^{117}Lu、^{121}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{198}Au、^{211}At、^{213}Bi、^{225}Ac和^{186}Re。当使用放射性标记时,本领域中已知的目前可用的计数程序可以用以鉴别和定量抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的特异性结合。在标记是酶的情况下,检测可以通过如本领域中已知的当前利用的比色、分光光度、荧光分光光度、安培或气体定量技术中的任一种实现。这可以通过使样品或对照样品与抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体在允许抗体与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)之间形成复合物的条件下接触来实现。检测样品和对照中在抗体与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)之间形成的任何复合物并进行比较。依据本文所述的抗体对CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的特异性结合,抗体可以用于特异性检测细胞表面上的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)表达。本文所述的抗体还可以用于经由免疫亲和力纯化来纯化CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)。本文中还包括一种分析系统,其可以制备成检验试剂盒、试剂盒或成套部件的形式,用于定量分析例如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)或CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)/CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)配体复合物的存在程度。系统、检验试剂盒、试剂盒或成套部件可以包含标记的组分,例如标记的抗体,和一种或多种另外的免疫化学试剂。

[0642] 在某些实施方案中,可以使用本文所述的抗体和药物组合物或者与以下的一种或多种组合:化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗纤维化剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、双特异性抗体和"抗体样"治疗性蛋白质(如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs ®、Fab衍生物)、抗体-药物缀合物(ADC)、放射治疗剂、抗新生物剂、抗增殖剂、溶瘤病毒、基因修饰剂或编辑器(如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶或合成核酸酶、TALEN),CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂、工程化T细胞受体(TCR-T)或其任何组合。这些治疗剂可以是化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。在某些实施方案中,本申请提供了包含本文所述的化合物和另外的治疗剂的产品,其作为组合制剂用于同时、分开或顺序地用于例如疗法中,例如治疗对CD73抑制和/或TGFβ信号传导抑制有反应的疾病、病症或状况的方法。

[0643] 在某些实施方案中,可以使用本文所述的抗体和药物组合物或者与DDR2抑制剂(例如达沙替尼(dasatinib))组合,任选地与免疫检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂)组合。

[0644] 靶标

[0645] 在某些实施方案中,可以使用本文所述的抗体和药物组合物或者将其与一种或多种另外的治疗剂组合。一种或多种治疗剂包括但不限于如下的基因、配体、受体、蛋白质、因子的抑制剂、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、激活剂或抑制剂:阿贝尔森鼠白血病病毒癌基因同源物1基因(Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1gene;ABL,如ABL1)、乙酰基-CoA羧化酶(如ACC1/2)、激活的CDC激酶(ACK,如ACK1)、腺苷脱氨酶、腺苷受体(如A2B、A2a、A3)、腺苷酸环化酶、ADP核糖基环化酶-1、促肾上腺皮质激素受体(ACTH)、气单胞菌溶素、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、碱性磷酸酶、Alpha 1肾上腺素受体、Alpha 2肾上腺素受体、Alpha-酮戊二酸脱氢酶(KGDH)、氨基肽酶N、AMP激活的蛋白激酶、多形性淋巴瘤激酶(ALK,如ALK1)、雄激素受体、血管生成素(如配体-1、配体-2)、血管紧张素原(AGT)基因、鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物1(AKT)蛋白激酶(如AKT1、AKT2、AKT3)、载脂蛋白A-I(APOA1)基因、凋亡诱导因子、凋亡蛋白质(如1、2)、凋亡信号调节激酶(ASK,如ASK1)、精氨酸酶(I)、精氨酸脱亚氨酶、芳香酶、星形同源物1(ASTE1)基因、共济失调毛细管扩张和

Rad3相关(ATR)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、极光蛋白激酶(如1、2)、Axl酪氨酸激酶受体、含有5(BIRC5)基因的杆状病毒IAP重复物、基础免疫球蛋白(Basigin)、B细胞淋巴瘤2(BCL2)基因、Bcl2结合组分3、Bcl2蛋白质、BCL2L11基因、BCR(断点簇区域)蛋白质和基因、Beta肾上腺素受体、Beta-连环蛋白、B-淋巴细胞抗原CD19、B-淋巴细胞抗原CD20、B-淋巴细胞细胞粘附分子、B-淋巴细胞刺激剂配体、骨形态发生蛋白质-10配体、骨形态发生蛋白质-9配体调节剂、短尾畸型蛋白质、缓激肽受体、B-Raf原癌基因(BRAF)、Brc-Abl酪氨酸激酶、含有蛋白质的溴结构域和外部结构域(BET)溴结构域(如BRD2、BRD3、BRD4)、布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase;BTK)、钙调蛋白、钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK,如CAMKII)、睾丸癌抗原2、睾丸癌抗原NY-ESO-1、癌症/睾丸抗原1B(CTAG1)基因、大麻素受体(如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK,如CKI、CKII)、胱天蛋白酶(如胱天蛋白酶-3、胱天蛋白酶-7、胱天蛋白酶-9)、胱天蛋白酶8凋亡相关半胱氨酸肽酶CASP8-FADD样调节剂、胱天蛋白酶募集结构域蛋白质-15、组织蛋白酶G、CCR5基因、CDK激活激酶(CAK)、检查点激酶(如CHK1、CHK2)、趋化因子(C-C基序)受体(如CCR2、CCR4、CCR5、CCR8)、趋化因子(C-X-C基序)受体(如CXCR4、CXCR1、和CXCR2)、趋化因子CC21配体、胆囊收缩素CCK2受体、绒毛膜促性腺激素、c-Kit(酪氨酸-蛋白激酶Kit或CD117)、密封蛋白(如6、18)、分化簇(CD),如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配体受体、CD40配体、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原;簇集素(CLU)基因、簇集素、c-Met(肝细胞生长因子受体(HGFR))、补体C3、结缔组织生长因子、COP9信号小体亚基5、CSF-1(集落刺激因子1受体)、CSF2基因、CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞蛋白质4)受体、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白G1、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK,如CDK1、CDK1B、CDK2-9)、环氧合酶(如1、2)、CYP2B1基因、豪猪半胱氨酸棕榈酰基转移酶、细胞色素P450 11B2、细胞色素P450 17、细胞色素P450 17A1、细胞色素P450 2D6、细胞色素P450 3A4、细胞色素P450还原酶、细胞因子信号传导-1、细胞因子信号传导-3、细胞质异柠檬酸脱氢酶、胞嘧啶脱氨酶、胞嘧啶DNA甲基转移酶、细胞毒性T淋巴细胞蛋白质-4、DDR2基因、Delta样蛋白质配体(如3、4)、脱氧核糖核酸酶、Dickkopf-1配体、二氢叶酸还原酶(DHFR)、二氢嘧啶脱氢酶、二肽基肽酶IV、盘状结构域受体(DDR,如DDR1)、DNA结合蛋白质(如HU-beta)、DNA依赖性蛋白激酶、DNA旋转酶、DNA甲基转移酶、DNA聚合酶(如alpha)、DNA引物酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互变异构酶、棘皮动物微管样蛋白质4、EGFR酪氨酸激酶受体、弹性蛋白酶、延伸因子1alpha 2、延伸因子2、内皮联蛋白、内切核酸酶、内质网素(Endoplasmin)、内皮唾液酸蛋白、内皮抑素、内皮素(如ET-A、ET-B)、zeste同源物2增强子(EZH2)、肝配蛋白(Ephrin;EPH)酪氨酸激酶(如Epha3、Ephb4)、肝配蛋白B2配体、表皮生长因子、表皮生长因子受体(EGFR)、表皮生长因子受体(EGFR)基因、Epigen、上皮细胞粘附分子(EpCAM)、Erb-b2(v-erb-b2禽类成红细胞白血病病毒癌基因同源物2)酪氨酸激酶受体、Erb-b3酪氨酸激酶受体、Erb-b4酪氨酸激酶受体、E-选择蛋白、雌二醇17beta脱氢酶、雌激素受体(如alpha、beta)、雌激素相关受体、真核翻译起始因子5A(EIF5A)基因、输出蛋白1、细胞外信号相关激酶(如1、2)、细胞外信号调节激酶(ERK)、因子(如Xa、VIIa)、法尼醇X受体(FXR)、Fas配体、脂肪酸合酶(FASN)、铁蛋白、FGF-2配体、FGF-5配体、纤维母细胞生长因子(FGF,如FGF1、FGF2、FGF4)、纤连蛋白、Fms相关酪氨酸激酶3(Flt3)、Fms样酪氨酸激酶-3配

体(FLT3L)、粘着斑激酶(FAK,如FAK2)、叶酸水解酶前列腺特异性膜抗原1(FOLH1)、叶酸受体(如alpha)、叶酸、叶酸转运体1、FYN酪氨酸激酶、配对碱性氨基酸裂解酶(FURIN)、Beta-葡糖苷酸酶、半乳糖苷基转移酶、半乳凝素-3、神经节苷脂GD2、糖皮质激素、糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白GITR受体、谷氨酸羧肽酶II、谷氨酰胺酶、谷胱甘肽S-转移酶P、糖原合酶激酶(GSK,如3-beta)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、促性腺激素释放激素(GNRH)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)受体、粒细胞-集落刺激因子(GCSF)配体、生长因子受体结合蛋白质2(GRB2)、Grp78(78kDa葡萄糖调节蛋白)钙结合蛋白质、分子伴侣groEL2基因、血红素加氧酶1(HO1)、热激蛋白(如27、70、90alpha、beta)、热激蛋白基因、热稳定肠毒素受体、刺猬蛋白质、乙酰肝素酶、肝细胞生长因子、HERV-H LTR缔合蛋白质2、己糖激酶、组胺H2受体、组蛋白甲基转移酶(DOT1L)、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC,如1、2、3、6、10、11)、组蛋白H1、组蛋白H3、I类HLA抗原(A-2alpha)、II类HLA抗原、同源盒蛋白质NANOG、HSPB1基因、人类白细胞抗原(HLA)、人乳头状瘤病毒(如E6、E7)蛋白质、玻尿酸、玻尿酸酶、低氧诱导性因子-1alpha(HIF1 alpha)、印迹母本表达转录本(H19)基因、有丝分裂原激活蛋白激酶激酶激酶激酶1(MAP4K1)、酪氨酸-蛋白激酶HCK、I-Kappa-B激酶(IKK,如IKKbe)、IL-1alpha、IL-1beta、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受体alpha亚基、IL-2、IL-3受体、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白(如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受体、免疫球蛋白gamma Fc受体(如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO,如IDO1)、吲哚胺吡咯2,3-双加氧酶1抑制剂、胰岛素受体、胰岛素样生长因子(如1、2)、整合素alpha-4/beta-1、整合素alpha-4/beta-7、整合素alpha-5/beta-1、整合素alpha-V/beta-3、整合素alpha-V/beta-5、整合素alpha-V/beta-6、细胞间粘附分子1(ICAM-1)、干扰素(如alpha、alpha2、beta、gamma)、黑素瘤2中缺乏的干扰素诱导性蛋白质(AIM2)、I型干扰素受体、白介素1配体、白介素13受体alpha2、白介素2配体、白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)、白介素-2、白介素-29配体、异柠檬酸脱氢酶(如IDH1、IDH2)、Janus激酶(JAK,如JAK1、JAK2)、Jun N端激酶、激肽释放酶相关肽酶3(KLK3)基因、杀伤细胞Ig样受体、激酶插入物结构域受体(KDR)、驱动蛋白样蛋白质KIF11、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)基因、亲吻素(KiSS-1)受体、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4猫肉瘤病毒癌基因同源物(KIT)酪氨酸激酶、乳铁蛋白、羊毛甾醇-14去甲基酶、LDL受体相关蛋白质-1、白三烯A4水解酶、李斯特菌溶胞素(Listeriolysin)、L-选择素、促黄体素受体、裂解酶、淋巴细胞激活基因3蛋白质(LAG-3)、淋巴细胞抗原75、淋巴细胞功能抗原-3受体、淋巴细胞特异性蛋白质酪氨酸激酶(LCK)、淋巴细胞趋化因子(Lymphotactin)、Lyn(新颖Lck/Yes)、酪氨酸激酶、赖氨酸脱甲基酶(如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂(Lysophosphatidate)-1受体、溶酶体相关膜蛋白质家族(LAMP)基因、赖氨酰氧化酶同源物2、赖氨酰氧化酶蛋白质(LOX)、赖氨酰氧化酶样蛋白质(LOXL,如LOXL2)、造血祖细胞激酶1(HPK1)、肝细胞生长因子受体(MET)基因、巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)配体、巨噬细胞迁移抑制因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、主穹窿蛋白、MAPK激活的蛋白激酶(如MK2)、Mas相关G蛋白偶联受体、基质金属蛋白酶(MMP,如MMP2、MMP9)、Mcl-1分化蛋白质、Mdm2 p53结合蛋白质、Mdm4蛋白质、Melan-A(MART-1)黑素瘤抗原、黑色素细胞蛋白质Pmel 17、黑色素细胞刺激激素配体、黑素瘤抗原家族A3(MAGEA3)基因、黑素瘤相关抗原(如1、2、3、6)、膜铜胺氧化酶、间皮素、MET酪氨酸激酶、代谢型谷氨酸受体1、金属还原酶STEAP1(前列腺六跨膜上皮抗原1)、转移抑素、甲硫氨酸氨基肽

酶-2、甲基转移酶、粒线体3酮脂酰CoA硫解酶、有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)、有丝分裂原激活蛋白激酶(MEK,如MEK1、MEK2)、mTOR(雷帕霉素(rapamycin)的机制性靶标(丝氨酸/苏氨酸激酶))、mTOR复合物(如1、2)、粘蛋白(如1、5A、16)、mut T同源物(MTH,如MTH1)、Myc原癌基因蛋白质、髓样细胞白血病1(MCL1)基因、豆蔻酰化富含丙氨酸的蛋白激酶C底物(MARCKS)蛋白质、NAD ADP核糖基转移酶、利钠肽受体C、神经细胞粘附分子1、神经激肽1(NK1)受体、神经激肽受体、神经纤毛蛋白2、NF kappa B激活蛋白质、NIMA相关激酶9(NEK9)、一氧化氮合酶、NK细胞受体、NK3受体、NKG2 AB激活NK受体、去甲肾上腺素转运蛋白、Notch(如Notch-2受体、Notch-3受体、Notch-4受体)、核红系2相关因子2、核因子(NF)kappa B、核仁素、核仁磷酸蛋白、核仁磷酸蛋白多形性淋巴瘤激酶(NPM-ALK)、2氧戊二酸脱氢酶、2,5-寡腺苷酸合成酶、O-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶、阿片受体(如delta)、鸟氨酸脱羧酶、乳清酸磷酸核糖转移酶、孤立细胞核激素受体NR4A1、骨钙化素、破骨细胞分化因子、骨桥蛋白、OX-40(肿瘤坏死因子受体超家族成员4,TNFRSF4,或CD134)受体、P3蛋白质、p38激酶、p38 MAP激酶、p53肿瘤抑制物蛋白质、甲状旁腺激素配体、过氧化体增殖物激活受体(PPAR,如alpha、delta、gamma)、P-糖蛋白(如1)、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、磷酸肌醇-3激酶(PI3K,如alpha、delta、gamma)、磷酸化酶激酶(PK)、PKN3基因、胎盘生长因子、血小板源生长因子(PDGF,如alpha、beta)、血小板源生长因子(PDGF,如alpha、beta)、多效性耐药性转运蛋白、丛蛋白B1、PLK1基因、polo样激酶(PLK)、Polo样激酶1、聚ADP核糖聚合酶(PARP,如PARP1、2和3)、黑素瘤中优先表达的抗原(PRAME)基因、戊烯基结合蛋白质(PrPB)、可能转录因子PML、孕酮受体、程序性细胞死亡1(PD-1)、程序性细胞死亡配体1抑制剂(PD-L1)、鞘脂激活蛋白原(Prosaposin,PSAP)基因、前列腺素类受体(EP4)、前列腺特异性抗原、前列腺酸磷酸酶、蛋白酶体、蛋白质E7、蛋白质法呢基转移酶、蛋白激酶(PK,如A、B、C)、蛋白质酪氨酸激酶、蛋白质酪氨酸磷酸酶beta、原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(PIM,如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-选择蛋白、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤受体P2X配体门控离子通道7(P2X7)、丙酮酸脱氢酶(PDH)、丙酮酸脱氢酶激酶、丙酮酸激酶(PYK)、5-alpha-还原酶、Raf蛋白激酶(如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTP酶、RET基因、Ret酪氨酸激酶受体、视网膜母细胞瘤相关蛋白、视黄酸受体(如gamma)、类视黄素X受体、Rheb(大脑中富含的Ras同源物)GTP酶、Rho(Ras同源物)相关蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸还原酶(如M2亚基)、核糖体蛋白S6激酶、RNA聚合酶(如I、II)、Ron(Recepteur d'Origine Nantais)酪氨酸激酶、ROS1(ROS原癌基因1,受体酪氨酸激酶)基因、Ros1酪氨酸激酶、Runt相关转录因子3、gamma-分泌酶、S100钙结合蛋白质A9、Sarco内质网钙ATP酶、第二粒线体衍生的胱天蛋白酶激活因子(SMAC)蛋白质、分泌型卷曲相关蛋白质-2、Semaphorin-4D、丝氨酸蛋白酶、丝氨酸/苏氨酸激酶(STK)、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(TBK,如TBK1)、信号转导和转录(STAT,如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、信号传导淋巴细胞性激活分子(SLAM)家族成员7、前列腺的六跨膜上皮抗原(STEAP)基因、SL细胞因子配体、平滑(SMO)受体、碘化钠共运输蛋白、磷酸钠共运输蛋白2B、生长抑素受体(如1、2、3、4、5)、音猬因子蛋白质、鸟嘌呤核苷交换因子(Son of sevenless;SOS)、特异性蛋白质1(Sp1)转录因子、鞘磷脂合酶、神经鞘氨醇激酶(如1、2)、神经鞘氨醇-1-磷酸受体-1、脾酪氨酸激酶(SYK)、SRC基因、Src酪氨酸激酶、STAT3基因、类固醇硫酸酯酶、干扰素基因的刺激剂(STING)受体、干扰素基因蛋白质刺激剂、基质细胞衍生的因子1配体、SUMO(小型泛素样调节剂)、超氧化歧化酶、存活素蛋白

质、突触蛋白3、多配体蛋白聚糖-1、突触核蛋白alpha、T细胞表面糖蛋白CD28、tank结合激酶(TBK)、TATA盒结合蛋白质相关因子RNA聚合酶I亚基B(TAF1B)基因、T细胞CD3糖蛋白ζ链、T细胞分化抗原CD6、含结构域的T细胞免疫球蛋白和粘蛋白-3(TIM-3)、T细胞表面糖蛋白CD8 Tec蛋白质酪氨酸激酶、Tek酪氨酸激酶受体、端粒酶、端粒酶逆转录酶(TERT)基因、生腱蛋白、TGF beta2配体、血小板生成素受体、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷酸合酶、胸腺素(如alpha 1)、甲状腺激素受体、促甲状腺激素受体、组织因子、TNF相关凋亡诱导配体、TNFR1相关死亡结构域蛋白质、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)受体、TNFSF11基因、TNFSF9基因、Toll样受体(TLR,如1-13)、拓扑异构酶(如I、II、III)、转录因子、转移酶、转铁蛋白、转化生长因子(TGF,如beta)激酶、转化生长因子TGF-beta受体激酶、转谷氨酰胺酶、易位相关蛋白、跨膜糖蛋白NMB、Trop-2钙信号转导物、滋养层糖蛋白(TPBG)基因、滋养层糖蛋白、原肌球蛋白受体激酶(Trk)受体(如TrkA、TrkB、TrkC)、色氨酸5-水解酶、微管蛋白、肿瘤坏死因子(TNF,如alpha、beta)、肿瘤坏死因子13C受体、肿瘤进展基因座2(TPL2)、肿瘤蛋白质53(TP53)基因、肿瘤抑制物候选物2(TUSC2)基因、肿瘤特异性新抗原、酪氨酸酶、酪氨酸水解酶、酪氨酸激酶(TK)、酪氨酸激酶受体、具有免疫球蛋白样和EGF样结构域的酪氨酸激酶(TIE)受体、酪氨酸蛋白激酶ABL1抑制剂、泛素、泛素羧基水解酶同工酶L5、泛素硫酯酶-14、泛素结合酶E2I(UBE2I、UBC9)、尿素酶、尿激酶纤溶酶原激活物、子宫珠蛋白、香草精类VR1、血管细胞粘附蛋白质1、血管内皮生长因子受体(VEGFR)、T细胞激活的V结构域Ig抑制物(VISTA)、VEGF-1受体、VEGF-2受体、VEGF-3受体、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白、维生素D3受体、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶Mer、Yes、Wee-1蛋白激酶、威尔姆斯氏肿瘤抗原1(Wilms' tumor antigen 1)、威尔姆斯氏肿瘤蛋白质、凋亡蛋白质的X连锁抑制剂、锌指蛋白质转录因子或其任何组合。

[0646] 作用机制

[0647] 可以使用本文所述的抗体和药物组合物或将其与一种或多种另外的治疗剂组合。治疗剂可以根据其作用机制分类为例如以下各组:

[0648] -抗代谢物/抗癌剂,如嘧啶类似物氟尿苷、卡培他滨(capecitabine)、阿糖胞苷、CPX-351(脂质体阿糖胞苷、道诺霉素(daunorubicin))和TAS-118;

[0649] -嘌呤类似物、叶酸拮抗剂(如普拉曲沙(pralatrexate))和相关抑制剂;

[0650] -抗增生/抗有丝分裂剂,包括天然产物,如长春花生物碱(vinca alkaloid)(长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine))和微管瓦解剂,如紫杉烷(紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel))、长春碱(vinblastin)、诺考达唑(nocodazole)、埃博霉素(epothilone)、长春瑞宾(NAVELBINE®),和表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)(依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide));

[0651] -DNA损伤剂,如放射菌素、安吖啶、白消安、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺(CYTOXAN®)、更生霉素、道诺霉素、多柔比星、表柔比星、异环磷酰胺、美法仑、二氯甲二乙胺、丝裂霉素C、米托蒽醌、亚硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、Taxotere、替尼泊苷、依托泊苷和三亚乙基硫代磷酰胺;

[0652] -DNA低甲基化剂,如瓜达西汀(guadecitabine)(SGI-110)、ASTX727;

[0653] -抗生素,如更生霉素、道诺霉素、多柔比星、伊达比星、蒽环霉素、米托蒽醌、博莱

霉素(bleomycins)、普卡霉素(plicamycin)(光神霉素(mithramycin));

[0654] -酶,如系统地代谢L-天冬酰胺且剥夺不具有合成其自身天冬酰胺的能力的细胞的L-天冬酰胺酶;

[0655] -抗血小板剂;

[0656] -靶向Bcl-2的DNAi寡核苷酸,如PNT2258;

[0657] -激活或再激活潜在人类免疫缺乏病毒(HIV)的药剂,如帕比诺他(panobinostat)和罗米地辛(romidepsin);

[0658] -天冬酰胺酶刺激剂,如克立他酶(crisantaspase)(Erwinase®)和GRASPA(ERY-001、ERY-ASP)、聚乙二醇化calaspargase;

[0659] -泛Trk、ROS1和ALK抑制剂,如恩曲替尼(entrectinib)、TPX-0005;

[0660] -多形性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,如艾乐替尼(alectinib)、色瑞替尼(ceritinib);

[0661] -抗增生/抗有丝分裂烷基化剂,如氮芥环磷酰胺和类似物(美法仑、氯芥苯丁酸、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)和噻替派)、烷基亚硝基脲(卡莫司汀)和类似物、链脲菌素和三氮烯(达喀尔巴嗪);

[0662] -抗增生/抗有丝分裂抗代谢物,如叶酸类似物(甲氨蝶呤);

[0663] -铂配合物(顺铂、奥沙利铂(oxiloplatinim)和卡铂)、丙卡巴肼、羟脲、米托坦和氨鲁米特(aminoglutethimide);

[0664] -激素、激素类似物(雌激素、他莫昔芬(tamoxifen)、戈舍瑞林(goserelin)、比卡鲁胺(bicalutamide)和尼鲁胺(nilutamide))和芳香酶抑制剂(来曲唑(letrozole)和阿那曲唑(anastrozole));

[0665] -抗凝剂,如肝素、合成肝素盐和其他凝血酶的抑制剂;

[0666] -纤维蛋白溶解剂,如组织纤溶酶原激活因子、链球菌激酶、尿激酶、阿司匹林(aspirin)、双嘧达莫(dipyridamole)、噻氯匹定(ticlopidine)和氯吡格雷(clopidogrel);

[0667] -抗迁移剂;

[0668] -抗分泌剂(布雷菲尔德菌素(brefeldin));

[0669] -免疫抑制剂,如他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、硫唑嘌呤和霉酚酸酯;

[0670] -生长因子抑制剂,和血管内皮生长因子抑制剂;

[0671] -纤维母细胞生长因子抑制剂,如FPA14;

[0672] -抗VEGFR抗体,如IMC-3C5、GNR-011、塔尼比单抗(tanibirumab);

[0673] -抗VEGF/DDL4抗体,如ABT-165;

[0674] -抗钙粘素抗体,如HKT-288;

[0675] -抗CD70抗体,如AMG-172;含有抗富含白氨酸的重复物的15号(LRRC15)抗体,如ABBV-085.ARGX-110;

[0676] -血管紧张素受体阻断剂、一氧化氮供体;

[0677] -反义寡核苷酸,如AEG35156、IONIS-KRAS-2.5Rx、EZN-3042、RX-0201、IONIS-AR-2.5Rx、BP-100(普瑞博森(prexigebersen))、IONIS-STAT3-2.5Rx;

[0678] -DNA干扰寡核苷酸,如PNT2258、AZD-9150;

[0679] -抗ANG-2抗体,如MEDI3617和LY3127804;

[0680] -抗ANG-1/ANG-2抗体,如AMG-780;

[0681] -抗MET/EGFR抗体,如LY3164530;

[0682] -抗EGFR抗体,如ABT-414、AMG-595、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、ABBV-221、马佛多坦德帕土西珠单抗(depatuxizumab mafodotin)(ABT-414)、托木妥昔单抗(tomuzotuximab)、ABT-806、维必施(vectibix)、莫多西单抗(modotuximab)、RM-1929;

[0683] -抗CSF1R抗体,如埃玛图单抗(emactuzumab)、LY3022855、AMG-820、FPA-008(卡比拉单抗(cabiralizumab));

[0684] -抗CD40抗体,如RG7876、SEA-CD40、APX-005M、ABBV-428;

[0685] -抗内皮联蛋白抗体,如TRC105(卡妥昔单抗(carotuximab));

[0686] -抗CD45抗体,如131I-BC8(lomab-B);

[0687] -抗HER3抗体,如LJM716、GSK2849330;

[0688] -抗HER2抗体,如马妥昔单抗(margetuximab)、MEDI4276、BAT-8001;

[0689] -抗HLA-DR抗体,如IMMU-114;

[0690] -抗IL-3抗体,如JNJ-56022473;

[0691] -抗OX40抗体,如MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562(塔沃西单抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368;

[0692] -抗EphA3抗体,如KB-004;

[0693] -抗CD20抗体,如奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、IGN-002;

[0694] -抗CD20/CD3抗体,如RG7828;

[0695] -抗CD37抗体,如AGS67E、奥特勒土珠单抗(otlertuzumab)(TRU-016);

[0696] -抗ENPP3抗体,如AGS-16C3F;

[0697] -抗FGFR-3抗体,如LY3076226、B-701;

[0698] -抗FGFR-2抗体,如GAL-F2;

[0699] -抗C5抗体,如ALXN-1210;

[0700] -抗CD27抗体,如瓦里木单抗(varlilumab)(CDX-1127);

[0701] -抗TROP-2抗体,如IMMU-132;

[0702] -抗NKG2a抗体,如莫纳珠单抗(monalizumab);

[0703] -抗VISTA抗体,如HMBD-002;

[0704] -抗PVRIG抗体,如COM-701;

[0705] -抗EpCAM抗体,如VB4-845;

[0706] -抗BCMA抗体,如GSK-2857916;

[0707] -抗CEA抗体,如RG-7813;

[0708] -抗分化簇3(CD3)抗体,如MGD015;

[0709] -抗叶酸受体alpha抗体,如IMGN853;

[0710] -epha2抑制剂,如MM-310;

[0711] -抗LAG-3抗体,如瑞拉单抗(relatlimab)(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767;

[0712] -raf激酶/VEGFR抑制剂,如RAF-265;

[0713] -多梳蛋白(EED)抑制剂,如MAK683;

[0714] -抗纤维母细胞激活蛋白(FAP)/IL-2R抗体,如RG7461;

[0715] -抗纤维母细胞激活蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗体,如RG7386;

[0716] -抗岩藻糖基-GM1抗体,如BMS-986012;

[0717] -p38 MAP激酶抑制剂,如那力替尼(ralimetinib);

[0718] -PRMT1抑制剂,如MS203;

[0719] -神经鞘氨醇激酶2(SK2)抑制剂,如奥帕尼布(opaganib);

[0720] -FLT3-ITD抑制剂,如BCI-332;

[0721] -FLT3-ITD/Mer酪氨酸激酶抑制剂,如MRX-2843;

[0722] -核红系2相关因子2刺激剂,如奥玛韦隆(omaveloxolone)(RTA-408);-原肌球蛋白受体激酶(TRK)抑制剂,如LOXO-195、ONO-7579;

[0723] -抗ICOS抗体,如JTX-2011、GSK3359609;

[0724] -抗DR5(TRAIL2)抗体,如DS-8273;

[0725] -抗GD2抗体,如APN-301;

[0726] -抗白介素-17(IL-17)抗体,如CJM-112;

[0727] -抗碳酸酐酶IX抗体,如TX-250;

[0728] -抗CD38-阿腾金(attenukine),如TAK573;

[0729] -抗粘蛋白1抗体,如加迪珠单抗(gatipotuzumab);

[0730] -抗FTL3抗体,如Flysyn、ASP-1235;

[0731] -抗FLT3/CD3 BiTE抗体,如AMG-427;

[0732] -粘蛋白1抑制剂,如GO-203-2C;

[0733] -MARCKS蛋白质抑制剂,如BIO-11006;

[0734] -叶酸拮抗剂,如阿弗地林(arfolitixorin);

[0735] -半乳凝素-3抑制剂,如GR-MD-02;

[0736] -磷酸化P68抑制剂,如RX-5902;

[0737] -CD95/TNF调节剂,如奥弗沃巴(ofranergene obadenovec);

[0738] -PI3K/Akt/mTOR抑制剂,如ABTL-0812;

[0739] -泛PIM激酶抑制剂,如INCB-053914;

[0740] -PIM/FLT3激酶抑制剂,如MEN-1703(SEL-24);

[0741] -IL-12基因刺激剂,如EGEN-001、塔沃特德(tavokinogene telseplasmid);

[0742] -热激蛋白HSP90抑制剂,如TAS-116、PEN-866;

[0743] -VEGF/HGF拮抗剂,如MP-0250;

[0744] -SYK酪氨酸激酶/FLT3酪氨酸激酶抑制剂,如TAK-659(米瓦替尼(mivavotinib));

[0745] -SYK酪氨酸激酶/JAK酪氨酸激酶抑制剂,如ASN-002;

[0746] -JAK3/JAK1/TBK1激酶抑制剂,如CS-12912;

[0747] -FLT3酪氨酸激酶,如FF-10101、HM-43239、SKI-G-801;

[0748] -FMS样酪氨酸激酶-3配体(FLT3L),如CDX-301;

[0749] -EGFR/FLT3/ABL酪氨酸激酶抑制剂,如SKLB-1028;

[0750] -FLT3/MEK1抑制剂,如E-6201;

[0751] -IL-24拮抗剂,如AD-IL24;

[0752] -RIG-I激动剂,如RGT-100;

[0753] -气单胞菌溶素刺激剂,如托普欣(topsalysin);

[0754] -P-糖蛋白1抑制剂,如HM-30181A;

[0755] -CSF-1拮抗剂,如ARRY-382、BLZ-945;

[0756] -CCR8抑制剂,如I-309、SB-649701、HG-1013、RAP-310;

[0757] -抗间皮素抗体,如SEL-403;

[0758] -胸苷激酶刺激剂,如阿格维克(aglatimagene besadenovec);

[0759] -Polo样激酶1抑制剂,如PCM-075;

[0760] -TLR-7激动剂,如TMX-101(咪喹莫特(imiquimod));

[0761] -NEDD8抑制剂,如佩沃塔特(pevonedistat)(MLN-4924)、TAS-4464;多效性途径调节剂,如阿多米德(avadomide)(CC-122);

[0762] -FoxM1抑制剂,如硫链丝菌(thiostrepton);

[0763] -抗MUC1抗体,如Mab-AR-20.5;

[0764] -抗CD38抗体,如伊萨土西单抗(isatuximab)、MOR-202;

[0765] -UBA1抑制剂,如TAK-243;

[0766] -Src酪氨酸激酶抑制剂,如VAL-201;

[0767] -VDAC/HK抑制剂,如VDA-1102;

[0768] -BRAF/PI3K抑制剂,如ASN-003;

[0769] -Elf4a抑制剂,如罗西替布(rohinitib)、eFT226;

[0770] -TP53基因刺激剂,如ad-p53;

[0771] -PD-L1/EGFR抑制剂,如GNS-1480(拉泽替尼(lazertinib));

[0772] -PD-1/CTLA-4抑制剂,如PF-06936308;

[0773] -视黄酸受体alpha(RARα)抑制剂,如SY-1425;

[0774] -SIRT3抑制剂,如YC8-02;

[0775] -基质细胞衍生的因子1配体抑制剂,如聚乙二醇化奥拉希德(olaptesed pegol)(NOX-A12);

[0776] -IL-4受体调节剂,如MDNA-55;

[0777] -精氨酸酶-I刺激剂,如佩拉酶(pegzilarginase);

[0778] -拓扑异构酶I抑制剂/低氧诱导型因子-1alpha抑制剂,如PEG-SN38(聚乙二醇化非特坎(firtecan pegol));

[0779] -低氧诱导型因子-1alpha抑制剂,如PT-2977、PT-2385;

[0780] -CD122激动剂,如NKTR-214;

[0781] -p53肿瘤抑制剂蛋白质刺激剂,如克维林(kevetrin);

[0782] -Mdm4/Mdm2 p53结合蛋白质抑制剂,如ALRN-6924;

[0783] -驱动蛋白轴蛋白质(KSP)抑制剂,如非那西布(filanesib)(ARRY-520);

[0784] -CD80-fc融合蛋白抑制剂,如FPT-155;

[0785] -多发性内分泌腺瘤蛋白和混合系白血病(MLL)抑制剂,如KO-539;

[0786] -肝x受体激动剂,如RGX-104;

[0787] -IL-10激动剂,如AM-0010;

[0788] -EGFR/ErbB-2抑制剂,如瓦尼替尼(varlitinib);

[0789] -VEGFR/PDGFR抑制剂,如沃罗拉尼(vorolanib);

[0790] -IRAK4抑制剂,如CA-4948;

[0791] -抗TLR-2抗体,如OPN-305;

[0792] -钙调蛋白调节剂,如CBP-501;

[0793] -糖皮质激素受体拮抗剂,如瑞拉兰特(relacorilant)(CORT-125134);

[0794] -胱天蛋白酶的第二粒线体衍生的激活因子(SMAC)蛋白质抑制剂,如BI-891065;

[0795] -乳铁蛋白调节剂,如LTX-315;

[0796] -Kit酪氨酸激酶/PDGF受体alpha拮抗剂,如DCC-2618;

[0797] -KIT抑制剂,如PLX-9486;

[0798] -输出蛋白1抑制剂,如艾塔尼西(eltanexor);

[0799] -EGFR/ErbB2/Ephb4抑制剂,如特色瓦替尼(tesevatinib);

[0800] -抗CD33抗体,如IMGN-779;

[0801] -抗KMA抗体,如MDX-1097;

[0802] -抗TIM-3抗体,如TSR-022、LY-3321367、MBG-453;

[0803] -抗CD55抗体,如PAT-SC1;

[0804] -抗PSMA抗体,如ATL-101;

[0805] -抗CD100抗体,如VX-15;

[0806] -抗EPHA3抗体,如非巴珠单抗(fibatuzumab);

[0807] -抗Erbb抗体,如CDX-3379、HLX-02、塞里班土单抗(seribantumab);

[0808] -抗APRIL抗体,如BION-1301;

[0809] -抗Tigit抗体,如BMS-986207、RG-6058;

[0810] -CHST15基因抑制剂,如STNM-01;

[0811] -RAS抑制剂,如NEO-100;

[0812] -生长抑素受体拮抗剂,如OPS-201;

[0813] -CEBPA基因刺激剂,如MTL-501;

[0814] -DKK3基因调节剂,如MTG-201;

[0815] -p70s6k抑制剂,如MSC2363318A;

[0816] -甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂,如M8891、APL-1202;

[0817] -精氨酸N-甲基转移酶5抑制剂,如GSK-3326595;

[0818] -抗程序性细胞死亡蛋白质1(抗PD-1)抗体,如纳武单抗(OPDIVO®、BMS-936558、MDX-1106)、派姆单抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、兰利珠单抗、CAS登记号1374853-91-4)、匹立珠单抗、PF-06801591、BGB-A317(缇勒珠单抗(tislelizumab))、GLS-010(WBP-3055)、AK-103(HX-008)、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、REGN-2810(测米匹单抗(cemiplimab))、JS-001(特瑞普利单抗(toripalimab))、JNJ-63723283、杰诺珠单抗(genolimzumab)(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210(坎立珠单抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181、AK-105、PD1-PIK、BAT-1306和抗程序性死

亡配体1(抗PD-L1)抗体(如BMS-936559)、阿特珠单抗(atezolizumab)(MPDL3280A)、度伐单抗(MEDI-4736)、阿维鲁单抗、CK-301(MSB0010718C)、MEDI-0680、CX-072、CBT-502、PDR-001(斯帕塔利单抗(spartalizumab))、TSR-042(多斯利单抗(dostarlimab))、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308(斯迪利单抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015(IMC-001)、BCD-135、FAZ-053和MDX1105-01;

[0819] -PD-L1/VISTA拮抗剂,如CA-170;

[0820] -PD-1/PD-L1抑制剂,如GS-4416、INCB086550、GS-4224;

[0821] -抗PD-L1/TGF beta抗体,如M-7824;

[0822] -抗转铁蛋白抗体,如CX-2029;

[0823] -抗IL-8(白介素-8)抗体,如HuMax-Inflam;

[0824] -ATM(共济失调毛细管扩张)抑制剂,如AZD0156;

[0825] -CHK1抑制剂,如GDC-0575、LY2606368(普瑞替布(prexasertib))、SRA737、RG7741(CHK1/2);

[0826] -CXCR4拮抗剂,如BL-8040、LY2510924、布利沙福(burixafor)(TG-0054)、X4P-002、X4P-001-IO;

[0827] -EXH2抑制剂,如GSK2816126;HER2抑制剂,如来那替尼(neratinib)、图卡替尼(tucatinib)(ONT-380);

[0828] -KDM1抑制剂,如ORY-1001、IMG-7289、INCB-59872、GSK-2879552;

[0829] -CXCR2拮抗剂,如AZD-5069;

[0830] -GM-CSF抗体,如朗齐鲁单抗(lenzilumab);

[0831] -DNA依赖性蛋白激酶抑制剂,如MSC2490484A(尼瑟替布(nedisertib))、VX-984、AsiDNA(DT-01);

[0832] -蛋白激酶C(PKC)抑制剂,如LXS-196、索塔妥林(sotrastaurin);

[0833] -选择性雌激素受体下调剂(SERD),如氟维司群(fulvestrant)(Faslodex®)、RG6046、RG6047、埃拉司群(elacestrant)(RAD-1901)和AZD9496;

[0834] -选择性雌激素受体共价拮抗剂(SERCA),如H3B-6545;

[0835] -选择性雄激素受体调节剂(SARM),如GTX-024、达诺米德(darolutamide);

[0836] -转化生长因子-beta(TGF-beta)激酶拮抗剂,如高伦替布(galunisertib);

[0837] -抗转化生长因子-beta(TGF-beta)抗体,如LY3022859、NIS793、XOMA089;

[0838] -双特异性抗体,如MM-141(IGF-1/ErbB3)、MM-111(Erb2/Erb3)、JNJ-64052781(CD19/CD3)、PRS-343(CD-137/HER2)、AFM26(BCMA/CD16A)、JNJ-61186372(EGFR/cMET)、AMG-211(CEA/CD3)、RG7802(CEA/CD3)、ERY-974(CD3/GPC3)、范茨珠单抗(vancizumab)(血管生成素/VEGF)、PF-06671008(钙粘素/CD3)、AFM-13(CD16/CD30)、APV0436(CD123/CD3)、弗图珠单抗(flotetuzumab)(CD123/CD3)、REGN-1979(CD20/CD3)、MCLA-117(CD3/CLEC12A)、MCLA-128(HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564(CD3/血红素)、AMG-757(DLL3-CD3)、MGD-013(PD-1/LAG-3)、FS-118(LAG-3/PD-L1)、MGD-019(PD-1/CTLA-4)、KN-046(PD-1/CTLA-4)、MEDI-5752(CTLA-4/PD-1)、RO-7121661(PD-1/TIM-3)、XmAb-20717(PD-1/CTLA-4)、AK-104(CTLA-4/PD-1)、AMG-330(CD33/CD3)、AMG-420(BCMA/CD3)、BI-836880(VEFG/

ANG2)、JNJ-63709178(CD123/CD3)、MGD-007(CD3/gpA33)和MGD-009(CD3/B7H3)；

[0839] -突变体选择性EGFR抑制剂,如PF-06747775、EGF816(纳扎替尼(nazartinib))、ASP8273、ACEA-0010、BI-1482694；

[0840] -抗GITR(糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体相关蛋白质)抗体,如MEDI1873、FPA-154、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323；

[0841] -抗delta样蛋白质配体3(DDL3)抗体,如特西诺瓦单抗(rovalpituzumab tesirine)；

[0842] -抗簇集素抗体,如AB-16B5；

[0843] -抗肝配蛋白-A4(EFNA4)抗体,如PF-06647263；

[0844] -抗RANKL抗体,如德诺单抗(denosumab)；

[0845] -抗间皮素抗体,如BMS-986148、抗MSLN-MMAE；

[0846] -抗磷酸钠共运输蛋白2B(NaP2B)抗体,如立伐土珠单抗(lifastuzumab)；

[0847] -抗c-Met抗体,如ABBV-399；

[0848] -腺苷A2A受体拮抗剂,如CPI-444、AZD-4635、普雷迪南(preladenant)、PBF-509；

[0849] -alpha-酮戊二酸脱氢酶(KGDH)抑制剂,如CPI-613；

[0850] -XPO1抑制剂,如西林俄(selinexor)(KPT-330)；

[0851] -异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)抑制剂,如艾那尼布(enasidenib)(AG-221)；

[0852] -IDH1抑制剂,如AG-120和AG-881(IDH1和IDH2)、IDH-305、BAY-1436032；

[0853] -白介素-3受体(IL-3R)调节剂,如SL-401；

[0854] -精氨酸脱亚氨酶刺激剂,如聚乙二醇精氨酸酶(ADI-PEG-20)；

[0855] -抗体-药物缀合物,如MLN0264(抗GCC、鸟苷酸环化酶C)、T-DM1(曲妥珠单抗恩他新(trastuzumab emtansine)、Kadcycla)、米拉珠单抗(milatuzumab)-多柔比星(hCD74-DOX)、贝伦妥单抗维多汀(brentuximab vedotin)、DCDT2980S、保纳珠单抗维多汀(polatuzumab vedotin)、SGN-CD70A、SGN-CD19A、英妥珠单抗奥米欣(inotuzumab ozogamicin)、洛瓦土珠单抗美登素(lorvotuzumab mertansine)、SAR3419、尹萨珠单抗戈维特坎(isactuzumab govitecan)、因福土单抗维多汀(enfortumab vedotin)(ASG-22ME)、ASG-15ME、DS-8201(曲妥珠单抗德鲁特坎(trastuzumab deruxtecan))、225Ac-林妥珠单抗(225Ac-lintuzumab)、U3-1402、177Lu-特特拉克斯坦-特图玛(177Lu-tetraxetan-tetuloma)、替索图单抗维多汀(tisotumab vedotin)、阿内图单抗拉夫坦辛(anetumab ravtansine)、CX-2009、SAR-566658、W-0101、保纳珠单抗维多汀(polatuzumab vedotin)、ABBV-085；

[0856] -密封蛋白-18抑制剂,如克迪西单抗(claudiximab)；

[0857] -beta-连环蛋白抑制剂,如CWP-291；

[0858] -抗CD73抗体,如MEDI-9447(奥勒鲁单抗(oleclumab))、CPX-006、IPH-53、BMS-986179、NZV-930；

[0859] -CD73抑制剂,如AB-680、PSB-12379、PSB-12441、PSB-12425、CB-708；

[0860] -CD39/CD73抑制剂,如PBF-1662；

[0861] -趋化因子受体2(CCR)抑制剂,如PF-04136309、CCX-872、BMS-813160(CCR2/CCR5)；

[0862] -胸苷酸合酶抑制剂,如ONX-0801;

[0863] -ALK/ROS1抑制剂,如劳拉替尼(lorlatinib);

[0864] -端粒酶抑制剂,如GO07-LK;

[0865] -Mdm2 p53-结合蛋白质抑制剂,如CMG-097、HDM-201;

[0866] -c-PIM抑制剂,如PIM447;

[0867] -BRAF抑制剂,如达拉菲尼(dabrafenib)、维罗非尼(vemurafenib)、恩拉菲尼(encorafenib)(LGX818)、PLX8394;

[0868] -神经鞘氨醇激酶-2(SK2)抑制剂,如Yeliva®(ABC294640);

[0869] -细胞周期抑制剂,如司美替尼(selumetinib)(MEK1/2),和沙帕他滨(sapacitabine);

[0870] -AKT抑制剂,如MK-2206、伊巴替布(ipatasertib)、阿弗替布(afuresertib)、AZD5363和ARQ-092、卡瓦替布(capivasertib)、曲西立滨(triciribine);

[0871] -抗CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞蛋白质-4)抑制剂,如曲美木单抗(tremelimumab)、BMS-986218;

[0872] -c-MET抑制剂,如AMG-337、萨沃替尼(savolitinib)、提瓦替尼(tivantinib)(ARQ-197)、卡普尼布(capmatinib)和特泼替尼(tepotinib)、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618(OMO-1)、默莱替尼(merestinib)、HQP-8361;

[0873] -c-Met/VEGFR抑制剂,如BMS-817378、TAS-115;

[0874] -c-Met/RON抑制剂,如BMS-777607;

[0875] -c-Met/VEGF2/AXL/RON/Mer/FLT3抑制剂,如CT-053(尼格替尼(ningetinib));

[0876] -c-Kit/VEGFR2/PDGFR/VEGFR3/FLT1/FLT3抑制剂,如SHR-1020(L-苹果酸法米替尼(famitinib L-malate));

[0877] -BRAF/EGFR抑制剂,如BGB-283;

[0878] -bcr/abl抑制剂,如瑞把替尼(rebastinib)、阿西尼布(asciminib);

[0879] -MNK1/MNK2抑制剂,如eFT-508;

[0880] -mTOR抑制剂/细胞色素P450 3A4刺激剂,如TYME-88;

[0881] -赖氨酸特异性去甲基酶-1(LSD1)抑制剂,如CC-90011;

[0882] -泛RAF抑制剂,如LY3009120、LXH254、TAK-580;

[0883] -Raf/MEK抑制剂,如RG7304;

[0884] -CSF1R/KIT和FLT3抑制剂,如派西尼布(pexidartinib)(PLX3397);

[0885] -激酶抑制剂,如凡德他尼;

[0886] -E选择蛋白拮抗剂,如GMI-1271;

[0887] -分化诱导剂,如维甲酸(tretinoin);

[0888] -表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,如奥希替尼(osimertinib)(AZD-9291);

[0889] -拓扑异构酶抑制剂,如多柔比星、道诺霉素、更生霉素、艾尼西德(eniposide)、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、伊立替康、米托蒽醌、匹蒽醌(pixantrone)、索布佐生(sobuzoxane)、拓扑替康、伊立替康、MM-398(伊立替康脂质体)、沃萨洛辛(vosaroxin)和GPX-150、阿多比欣(aldoxorubicin)、AR-67、玛韦替尼(mavelertinib)、AST-2818、艾维替尼(avitinib)(ACEA-0010)、伊洛福芬(irofulven)(MGI-114);

[0890] -皮质类固醇,如可的松(cortisone)、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼龙、泼尼松、泼尼龙;

[0891] -生长因子信号转导激酶抑制剂;

[0892] -核苷类似物,如DFP-10917;

[0893] -Axl抑制剂,如BGB-324(贝西替尼(bemcentinib))、SLC-0211;

[0894] -BET抑制剂,如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762(莫尼西布(molibresib))、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、米韦西布(mivebresib)、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、GS-5829;

[0895] -PARP抑制剂,如奥拉帕瑞(olaparib)、如卡帕瑞(rucaparib)、维利帕瑞(veliparib)、他拉帕瑞(talazoparib)、ABT-767、BGB-290;

[0896] -蛋白酶体抑制剂,如依萨佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、马瑞佐米(marizomib);

[0897] -谷氨酰胺酶抑制剂,如CB-839;

[0898] -疫苗,如肽疫苗TG-01(RAS)、GALE-301、GALE-302、莱尼哌吗-s(nelipepimut-s)、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、加利哌吗-S(galinpepimut-S)、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131;细菌载体疫苗,如CRS-207/GVAX、阿利莫金非洛巴克(axalimogene filolisbac)(ADXS11-001);腺病毒载体疫苗,如那多拉金非拉维克(nadofaragene firadenovec);自体Gp96疫苗;树突状细胞疫苗,如CVactm、斯塔赛尔-T(stapuldencel-T)、艾他赛尔-T(eltrapuldencel-T)、SL-701、BSK01TM、洛卡赛尔-T(rocapuldencel-T)(AGS-003)、DCVAC、CVactm、斯塔赛尔-T、艾他赛尔-T、SL-701、BSK01™、ADXS31-142;溶瘤疫苗,如塔里穆尼拉赫韦克(talimogene laherparepvec)、派替莫金德瓦维克(pexastimogene devacirepvec)、GL-ONC1、MG1-MA3、小病毒H-1、ProstAtak、恩那希瑞(enadenotucirev)、MG1MA3、ASN-002(TG-1042);治疗性疫苗,如CVAC-301、CMP-001、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、ProscaVax™;肿瘤细胞疫苗,如Vigil®(IND-14205)、Oncoquest-L疫苗;活灭毒、重组、血清型1脊髓灰白质炎病毒疫苗,如PVS-RIPO;阿达洛德西莫林(Adagloxad simolenin);MEDI-0457;DPV-001,一种肿瘤衍生的自噬小体增浓型癌症疫苗;RNA疫苗,如CV-9209、LV-305;DNA疫苗,如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401;表达p53的经修饰的牛痘病毒安卡拉(vaccinia virus Ankara)疫苗,如MVA-p53;DPX-Survivac;BriaVax™;GI-6301;GI-6207;GI-4000;

[0899] -抗DLL4(delta样配体4)抗体,如登西珠单抗(demcizumab);

[0900] -STAT-3抑制剂,如那帕布新(napabucasin)(BBI-608);

[0901] -ATPase p97抑制剂,如CB-5083;

[0902] -平滑(SMO)受体抑制剂,如Odomzo®(索尼德吉(sonidegib),先前LDE-225)、LEQ506、维莫德吉(vismodegib)(GDC-0449)、BMS-833923、格莱德吉(glasdegib)(PF-04449913)、LY2940680和伊曲康唑(itraconazole);

[0903] -干扰素alpha配体调节剂,如干扰素alpha-2b、干扰素alpha-2a生物类似物(Biogenomics)、罗派干扰素(ropeginterferon)alpha-2b(AOP-2014、P-1101、PEG IFN

alpha-2B)、穆提非隆(Multiferon)(阿法耐提(Alfanative),维拉金(Viragen))、干扰素alpha 1b、罗扰素-A (Roferon-A)(坎非隆(Canferon)、Ro-25-3036)、干扰素alpha-2a后续生物制剂(拜斯度(Biosidus))(Inmutag、Inter2A)、干扰素alpha-2b后继生物制剂(Biosidus(拜斯度)-Bioferon(拜非隆)、Citopheron(斯托非隆)、Ganapar(嘎纳帕),Beijing Kawin Technology-卡非隆(Kaferon))、阿法菲酮(Alfaferone)、聚乙二醇化干扰素alpha-1b、聚乙二醇化干扰素alpha-2b后续生物制剂(Amega)、重组人类干扰素alpha-1b、重组人类干扰素alpha-2a、重组人类干扰素alpha-2b、维托珠单抗(veltuzumab)-IFN alpha 2b缀合物、Dynavax(SD-101)和干扰素alpha-n1(霍莫非隆(Humoferon)、SM-10500、苏米非隆(Sumiferon));

[0904] -干扰素gamma配体调节剂,如干扰素gamma(OH-6000、奥格玛100(Ogamma 100));

[0905] -IL-6受体调节剂,如托西利单抗(tocilizumab)、思图昔单抗(siltuximab)、AS-101(CB-06-02、IVX-Q-101);

[0906] -端粒酶调节剂,如特托莫肽(tertomotide)(GV-1001、HR-2802、Riavax)和伊美司他(imetelstat)(GRN-163、JNJ-63935937);

[0907] -DNA甲基转移酶抑制剂,如替莫唑胺(temozolomide)(CCRG-81045)、地西他滨(decitabine)、瓜达西汀(guadecitabine)(S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001和阿扎胞苷(azacitidine);

[0908] -DNA旋转酶抑制剂,如匹蒽醌(pixantrone)和索布佐生(sobuzoxane);

[0909] -Bcl-2家族蛋白质抑制剂,如ABT-263、维奈托克(venetoclax)(ABT-199)、ABT-737和AT-101;

[0910] -Notch抑制剂,如LY3039478(克尼斯塔(crenigacestat))、他瑞妥单抗(tarextumab)(抗Notch2/3)、BMS-906024;

[0911] -抗肌肉抑制素抑制剂,如兰多单抗(landogrozumab);

[0912] -玻尿酸酶刺激剂,如PEGPH-20;

[0913] -Wnt途径抑制剂,如SM-04755、PRI-724、WNT-974;

[0914] -gamma-分泌酶抑制剂,如PF-03084014、MK-0752、RO-4929097;

[0915] -Grb-2(生长因子受体结合蛋白质-2)抑制剂,如BP1001;

[0916] -TRAIL途径诱导化合物,如ONC201、ABBV-621;

[0917] -粘着斑激酶抑制剂,如VS-4718、迪法替尼(defactinib)、GSK2256098;

[0918] -刺猬抑制剂,如萨瑞德吉(saridegib)、索尼蒂吉伯(sonidegib)(LDE225)、格拉吉伯(glasdegib)和维莫德吉(vismodegib);

[0919] -极光激酶抑制剂,如阿立塞替(alisertib)(MLN-8237)和AZD-2811、AMG-900、巴塞替尼(barasertib)、ENMD-2076;

[0920] -HSPB1调节剂(热激蛋白27,HSP27),如溴夫定(brivudine)、阿帕托森(apatorsen);

[0921] -ATR抑制剂,如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970(贝佐替布(berzosertib))和VX-970;

[0922] -mTOR抑制剂,如赛泮替布(sapanisertib)和维塞替布(vistusertib)(AZD2014)、ME-344;

[0923] -mTOR/PI3K抑制剂,如吉达力丝(gedatolisib)、GSK2141795、奥米力丝(omipalisib)、RG6114;

[0924] -Hsp90抑制剂,如AUY922、奥那勒斯(onalespib)(AT13387)、SNX-2112、SNX5422;

[0925] -鼠双重微小(mdm2)癌基因抑制剂,如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201和伊达努素(idasanutlin)(RG7388);

[0926] -CD137激动剂,如优瑞路单抗(urelumab)、乌图木单抗(utomilumab)(PF-05082566);

[0927] -STING激动剂,如ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291;

[0928] -FGFR抑制剂,如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、LY2874455、Debio-1347;

[0929] -脂肪酸合酶(FASN)抑制剂,如TVB-2640;

[0930] -抗KIR单克隆抗体,如利瑞路单抗(lirilumab)(IPH-2102)、IPH-4102;

[0931] -抗原CD19抑制剂,如MOR208、MEDI-551、AFM-11、因厄比利珠单抗(inebilizumab);

[0932] -CD44结合剂,如A6;

[0933] -蛋白质磷酸酶2A(PP2A)抑制剂,如LB-100;

[0934] -CYP17抑制剂,如西维诺尼(seviteronel)(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、乙酸阿比特龙(abiraterone acetate);

[0935] -RXR激动剂,如IRX4204;

[0936] -刺猬/平滑(hh/Smo)拮抗剂,如塔拉吉伯(taladegib)、帕替吉伯(patidegib);

[0937] -补体C3调节剂,如因普拉姆PGG(Imprime PGG);

[0938] -IL-15激动剂,如ALT-803、NKTR-255和hetIL-15;

[0939] -EZH2(zeste同源物2的增强子)抑制剂,如塔泽斯塔(tazemetostat)、CPI-1205、GSK-2816126;

[0940] -溶瘤病毒,如派拉瑞普(pelareorep)、CG-0070、MV-NIS疗法、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、塔沙图瑞(tasadenoturev)(DNX-2401)、沃西金阿米维克(vocimagene amiretrorepvec)、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703、OBP-301;

[0941] -DOT1L(组蛋白甲基转移酶)抑制剂,如皮诺斯塔(pinometostat)(EPZ-5676);

[0942] -毒素,如霍乱毒素(Cholera toxin)、蓖麻毒素、假单胞菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)、百日咳博特氏菌(Bordetella pertussis)腺苷酸环化酶毒素、白喉毒素和胱天蛋白酶激活剂;

[0943] -DNA质体,如BC-819;

[0944] -PLK 1、2和3的PLK抑制剂,如沃纳塞替(volasertib)(PLK1);

[0945] -WEE1抑制剂,如AZD-1775(阿达替布(adavosertib));

[0946] -Rho激酶(ROCK)抑制剂,如AT13148、KD025;

[0947] -ERK抑制剂,如GDC-0994、LY3214996、MK-8353;

[0948] -IAP抑制剂,如ASTX660、debio-1143、比林纳潘特(birinapant)、APG-1387、LCL-161;

[0949] -RNA聚合酶抑制剂,如鲁尼特丁(lurbinectedin)(PM-1183)、CX-5461;

[0950] -微管蛋白抑制剂,如PM-184、BAL-101553(利沙布尔(lisavanbulin))和OXI-4503、弗拉帕欣(fluorapacin)(AC-0001)、普拉布尔(plinabulin);

[0951] -Toll样受体4(TL4)激动剂,如G100、GSK1795091和PEPA-10;

[0952] -延伸因子1alpha2抑制剂,如普替德新(plitidepsin);

[0953] -CD95抑制剂,如APG-101、APO-010、阿苏赛普(asunercept);

[0954] -WT1抑制剂,如DSP-7888;

[0955] -剪接因子3B亚基1(SF3B1)抑制剂,如H3B-8800;

[0956] -PDGFR alpha/KIT突变体特异性抑制剂,如BLU-285;

[0957] -类视黄素Z受体gamma(RORgamma)激动剂,如LYC-55716;

[0958] -髓样细胞白血病序列1(MCL1)凋亡调节因子的抑制剂,如AMG-176、AMG-397、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77、JKY-5-037;和四氢化萘衍生物,包括WO2016033486、WO2017147410和WO2018183418中描述的四氢化萘衍生物;

[0959] -蛋白质酪氨酸磷酸酶,非受体型11(PTPN11或SHP2)的抑制剂,如TNO155(SHP-099)、RMC-4550、JAB-3068、RMC-4630;SHP2抑制剂的实例包括但不限于WO-2018172984和WO-2017211303中描述的抑制剂;

[0960] -造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂;造血祖细胞激酶1(HPK1)抑制剂的实例包括但不限于WO-2018183956、WO-2018183964、WO-2018167147、WO-2018183964、WO-2016205942、WO-2018049214、WO-2018049200、WO-2018049191、WO-2018102366、WO-2018049152和WO-2016090300中描述的抑制剂;

[0961] -凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂:ASK抑制剂包括ASK1抑制剂。ASK1抑制剂的实例包括但不限于WO 2011/008709(Gilead Sciences)和WO 2013/112741(Gilead Sciences)中描述的抑制剂;

[0962] -布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂:BTK抑制剂的实例包括但不限于(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯啶-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡拉布鲁替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依鲁替尼(ibrutinib)、M-2951(伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(spebrutinib)(CC-292)、TAK-020、维卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12、TAS-5315;

[0963] -分化簇47(CD47)抑制剂:CD47抑制剂的实例包括但不限于抗CD47mAb(Vx-1004)、抗人CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938和TTI-621;

[0964] -周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂:CDK抑制剂包括CDK1、2、3、4、6、7和9的抑制剂,如阿贝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvocidib)(HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、戴那西里(dinaciclib)、艾博兰斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕泊昔布(palbociclib)、利伯西利(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)和TG-02;

[0965] -盘状结构域受体(DDR)抑制剂:DDR抑制剂包括DDR1和/或DDR2的抑制剂。DDR抑制

剂的实例包括但不限于WO 2014/047624(Gilead Sciences)、US 2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical)和WO 2013/034933(Imperial Innovations)中所公开的抑制剂;

[0966] -组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂:HDAC抑制剂的实例包括但不限于阿贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝林诺他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非米斯他(fimepinostat))、恩替诺特(entinostat)、吉韦诺他(givinostat)、莫塞诺他(mocetinostat)、帕比诺他(panobinostat)、普拉诺他(pracinostat)、奎西诺他(quisinostat)(JNJ-26481585)、雷米诺他(resminostat)、瑞科诺他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他(vorinostat)、替诺斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)、恩替诺特(entinostat);

[0967] -吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂:IDO1抑制剂的实例包括但不限于BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米诺他(resminostat)、SBLK-200802、BMS-986205和shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916;

[0968] -Janus激酶(JAK)抑制剂:JAK抑制剂抑制JAK1、JAK2和/或JAK3。JAK抑制剂的实例包括但不限于AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非达替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110(itacitinib)、来他替尼(lestaurtinib)、莫罗替尼(momelotinib)(CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib)(SB1518)、皮非替尼(peficitinib)(ASP015K)、卢佐替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)(先前塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793和XL019;

[0969] -赖氨酰氧化酶样蛋白质(LOXL)抑制剂:LOXL抑制剂包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4和/或LOXL5的抑制剂。LOXL抑制剂的实例包括但不限于WO 2009/017833(Arresto Biosciences)中描述的抗体。LOXL2抑制剂的实例包括但不限于WO 2009/017833(Arresto Biosciences)、WO 2009/035791(Arresto Biosciences)和WO 2011/097513(Gilead Biologics)中描述的抗体;

[0970] -基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂:MMP抑制剂包括MMP1至10的抑制剂。MMP9抑制剂的实例包括但不限于马立马司他(marimastat)(BB-2516)、西马司他(cipemastat)(Ro 32-3555)、GS-5745(安德西单抗(andecaliximab))和WO 2012/027721(Gilead Biologics)中描述的抑制剂;

[0971] -有丝分裂原激活蛋白激酶(MEK)抑制剂:MEK抑制剂包括安奎诺尔(antroquinonol)、毕尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(selumetinib)(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼(trametinib)、PD-0325901、皮马瑟替(pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003、瑞法美替尼(refametinib);

[0972] -磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂:PI3K抑制剂包括PI3K gamma、PI3K delta、

PI3K beta、PI3K alpha和/或泛PI3K的抑制剂。PI3K抑制剂的实例包括但不限于ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY10824391、BEZ235、布帕昔布(buparlisib)(BKM120)、BYL719(艾培昔布(alpelisib))、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-6946)、杜维力丝(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾德斯布(idelalisib)(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼西布(taselisib)、TG100115、TGR-1202(温布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素(wortmannin)、ZSTK474以和WO 2005/113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO 2013/116562(Gilead Calistoga)、WO 2014/100765(Gilead Calistoga)、WO 2014/100767(Gilead Calistoga)和WO 2014/201409(Gilead Sciences)中描述的化合物;

[0973] -酪氨酸-激酶抑制剂(TKI):TKI可以靶向表皮生长因子受体(EGFR)以和纤维母细胞生长因子(FGF)、血小板源生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的受体。TKI的实例包括但不限于阿法替尼(afatinib)、ARQ-087(德赞替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克诺拉尼(crenolanib)、达可替尼(dacomitinib)、达沙替尼(dasatinib)、多韦替尼(dovitinib)、E-6201、厄达替尼(erdafitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib)(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊马替尼(imatinib)、KX2-391(Src)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、米哚妥林(midostaurin)、尼达尼布(nintedanib)、ODM-203、奥希替尼(osimertinib)(AZD-9291)、普纳替尼(ponatinib)、波齐奥替尼(poziotinib)、喹杂替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、罗西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib)(HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)、L-苹果酸法米替尼(famitinib L-malate)(MAC-4)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000和MEDI-575(抗PDGFR抗体)。TKI亦可靶向脾酪氨酸激酶(SYK)。SYK抑制剂的实例包括但不限于6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-(N-吗啉基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib)(PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205AA、R112、R343、塔马替尼(tamatinib)(R406)以和US 8450321(Gilead Connecticut)中所述的抑制剂和U.S.2015/0175616中所述的抑制剂。

[0974] Toll样受体(TLR)调节剂

[0975] 在一个实施方案中,其他治疗剂为TLR调节剂。TLR调节剂可包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12和TLR13的调节剂。

[0976] 在某些实施方案中,本文所述的抗体或抗原结合片段与TLR激动剂组合。TLR激动剂的实例包括但不限于:威沙立德(vesatolimod)(GS-9620)、勒菲妥莫特(lefitolimod)、替索莫德(tilsotolimod)、瑞他立德(rintatolimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、库比莫德(cobitolimod)、AST-008、莫托莫特(motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、特拉莫德(telratolimod)。其他实例包括但不限于美

国专利号8,367,670中描述的化合物和美国专利申请公开号2016/0289229中描述的化合物。在一个实施方案中,本发明的抗体可与TLR7激动剂(如威沙立德)组合。在另一个实施方案中,本发明的抗体可以与TLR8激动剂组合。

[0977] TLR3调节剂的实例包括瑞他立德、聚-ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛(Apoxxim)、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475和ND-1.1。TLR7调节剂的实例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特、雷西莫特(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795,以和US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)中所公开的化合物。TLR8调节剂的实例包括莫托莫特、雷西莫特、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463,和以下所公开的化合物:US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO 2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)。TLR9调节剂的实例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫特(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、利福莫特(leftolimod)(MGN-1703)、利腾莫特(litenimod)和CYT-003-QbG10。

[0978] TLR8抑制剂的实例包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫特、雷西莫特、GS-9688、VTX-1463和VTX-763。

[0979] TLR9抑制剂的实例包括但不限于AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利腾莫特(litenimod)、MGN-1601和PUL-042。

[0980] 化学治疗剂

[0981] 即化学治疗剂的实例包括但不限于:烷基化剂,如噻替派和环磷酰胺(CYTOXAN®);磺酸烷基酯,如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedepa)和乌瑞替派(uredepa);乙烯亚胺和甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三米蜜胺(trimemylolomelamine);多聚乙酰(acetogenin),尤其布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone);喜树碱,包括合成类似物拓扑替康;苔藓虫素(bryostatin)、海洋抑素(callystatin);CC-1065,包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物;念珠藻环肽(cryptophycins),尤其克瑞托欣(cryptophycin)1和克瑞托欣8;海兔毒素(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin),包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI;艾榴塞洛素(eleutherobin);5-氮杂胞苷;盘克斯塔叮(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥,如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、环磷酰胺、葡磷酰胺(glufosfamide)、伊沃酰胺(evofosfamide)、苯达

莫司汀(bendamustine)、雌氮芥、异环磷酰胺、双氯乙基甲胺、双氯乙基甲胺氧化物盐酸盐、美法仑、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(foremustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,如烯二炔抗生素(例如卡奇霉素(calicheamicin),尤其卡奇霉素gammaII和卡奇霉素φI1)、达米辛(dynemicin)(包括达米辛A)、双膦酸盐(如氯屈膦酸盐(clodronate))、埃斯培拉霉素(esperamicin)、新抑癌蛋白发色团和相关色蛋白烯二炔抗生素色素体、阿克拉霉素(aclacinomycins)、放射菌素、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸、博莱霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比辛(carabicin)、卡尼米辛(carrninomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycins)、更生霉素、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-侧氧基-L-正白氨酸、多柔比星(包括(N-吗啉基)-多柔比星、氰基-(N-吗啉基)-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(如丝裂霉素C)、霉酚酸、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非罗霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、奎那霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)和左柔比星(zorubicin);抗代谢物,如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,如迪莫林(demopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)和曲美沙特(trimetrexate);嘌呤类似物,如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)和硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)和氟尿苷(floxuridine);雄激素,如卡鲁睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)和睾内酯(testolactone);抗肾上腺,如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)和曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,如亚叶酸;放射性治疗剂,如镭-223;单端孢霉烯,尤其T-2毒素、弗纳库林A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine);类紫杉醇或紫杉烷,如紫杉醇(TAXOL®)、阿布拉生(abraxane)、多西他赛(docetaxel)(TAXOTERE®)、卡巴他赛(cabazitaxel)、BIND-014、替司他赛(tesetaxel);铂类似物,如顺铂和卡铂、NC-6004奈铂;乙酰葡醛酯;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶;赫布西尔(hestrabucil);比山群(bisantrene);埃达曲克(edatraxate);得弗伐胺(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);艾弗欣(elformthine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);甲酰四氢叶酸(leucovorin);氯尼达明(lonidamine);类美登素(maytansinoids),如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);丙脒腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);二胺硝吖啶

(nitracrine);喷司他汀(pentostatin);凡那明(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);氟嘧啶;醛叶酸;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);多糖-K(PSK);雷佐生(razoxane);根瘤菌素;西索菲兰(sizofiran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);曲贝替定(trabectedin)、三亚氨醌(triaziquone);2,2',2"-特洛米安(2,2',2"-tricUorotriemylamine);氨基甲酸酯;长春地辛(vindesine);达喀尔巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加西托星(gacytosine);阿拉伯糖苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;赛派塔(thiopeta);苯丁酸氮芥(chlorambucil);吉西他滨(gemcitabine)(GEMZAR®);6-硫代鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;长春碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞宾(NAVELBINE®);米托蒽醌;替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);柔红霉素(daunomycin);氨基喋呤(aminopterin);希罗达(xeoloda);伊班膦酸(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DFMO);类视黄素,如视黄酸;卡培他滨(capecitabine);NUC-1031;FOLFOX(5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂(oxaliplatin))方案(例如FOLFOX-4、FOLFOX-6、经改良的FOLFOX-6(mFOLFOX-6)、FOLFOX-7)、FOLFIRI(氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和伊立替康);及以上任一项的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0982] 抗激素剂

[0983] 抗雌激素和SERM的实例包括例如他莫昔芬(包括NOLVADEX™)、雷诺昔芬(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene)(FARESTON®)。

[0984] 芳香酶抑制剂调节肾上腺中的雌激素产生。实例包括4(5)-咪唑、氨鲁米特、乙酸甲地孕酮(MEGACE®)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏罗唑(vorozole)(RIVISOR®)、来曲唑(letrozole)(FEMARA®)和阿那曲唑(anastrozole)(ARIMIDEX®)。

[0985] 抗雄激素的实例包括阿珀鲁胺(apalutamide)、阿比特龙(abiraterone)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、氟他胺(flutamide)、加利特隆(galeterone)、尼鲁胺(nilutamide)、比卡鲁胺、亮丙立德(leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100、ODM-204。

[0986] 孕酮受体拮抗剂的实例包括奥那司酮(onapristone)。

[0987] 抗血管生成剂

[0988] 抗血管生成剂包括但不限于类视黄素酸和其衍生物、2-甲氧雌二醇、ANGIOSTATIN®、ENDOSTATIN®、瑞戈非尼(regorafenib)、尼库拉布(necuparanib)、苏拉明(suramin)、角鲨胺(squalamine)、金属蛋白酶-1的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原激活因子抑制剂-1、纤溶酶原激活因子抑制剂-2、软骨衍生的抑制剂、紫杉醇(白蛋白结合型紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸盐化几丁质衍生物(由雪蟹壳制备)、硫酸盐化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星形孢菌素、基质代谢调节剂(包括脯氨酸类似物,如l-氮杂环丁烷-2-甲酸(LACA)、顺羟基脯氨酸、d,I-

3,4-脱氢脯氨酸、硫脯氨酸)、α,α'-二吡啶基、beta-氨基丙腈反丁烯二酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3h)-恶唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白-血清、金属蛋白酶-3的鸡抑制剂(ChIMP-3)、胰凝乳蛋白酶抑制剂、十四硫酸beta-环糊精、艾尼米欣(eponemycin)、烟霉素(fumagillin)、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺、beta-1-抗胶原酶-血清、alpha-2-抗纤维蛋白溶酶、比山群、氯苯扎利二钠(lobenzarit disodium)、n-2-羧基苯基-4-氯氨基苯甲酸二钠或"CCA"、沙力度胺(thalidomide)、血管生成抑制性类固醇、羧基氨基咪唑、金属蛋白酶抑制剂(如BB-94)、S100A9的抑制剂(如他喹莫德(tasquinimod))。其他抗血管生成剂包括抗体,较佳针对此等血管生成生长因子的单克隆抗体:beta-FGF、alpha-FGF、FGF-5、VEGF同功异型物、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。

[0989] 抗纤维化剂

[0990] 抗纤维化剂包括但不限于如beta-氨基丙腈(BAPN)的化合物,以和关于赖氨酰氧化酶抑制剂和其在治疗与胶原蛋白异常沈积相关的疾病和病状中的用途的US 4965288和关于抑制LOX以治疗各种病理性纤维化状态的化合物的US 4997854中所公开的化合物,该等申请案以引用的方式并入本文中。其他示例性抑制剂描述于与如2-异丁基-3-氟-烯丙胺、2-异丁基-3-氯-烯丙胺或2-异丁基-3-溴-烯丙胺的化合物相关的US 4943593;与2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙胺相关的US 5021456、US 5059714、US 5120764、US 5182297、US 5252608;和US 2004-0248871中,其通过引用并入本文。

[0991] 示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基反应的一级胺且更具体地,在结合羰基后产生共振稳定化产物的一级胺,如以下一级胺:乙二胺(emylenemamine)、肼、苯肼和其衍生物;胺脲和脲衍生物;氨基腈,如BAPN或2-硝基乙胺;不饱和或饱和卤胺,如2-溴基-乙胺、2-氯乙胺、2-三氟乙胺、3-溴丙胺和对卤基苯甲基胺;和硒基高半胱氨酸内酯。

[0992] 其他抗纤维化剂是渗透或不渗透细胞的铜螯合剂。示例性化合物包括阻断来源于通过赖氨酰氧化酶使赖氨酰残基和羟赖氨酰残基氧化脱氨基的醛衍生物的间接抑制剂。实例包括硫醇胺(尤其D-青霉胺)和其类似物,如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰氨基乙基)二硫基)丁酸、对-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基二硫基)丁酸、硫化钠-4-((对-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二硫基)丁烷、2-乙酰氨基乙基-2-乙酰氨基乙硫醇磺酸盐和三水合钠-4-巯基丁烷亚磺酸盐。

[0993] 免疫治疗剂

[0994] 免疫治疗剂包括且不限于适用于治疗患者的治疗性抗体。治疗性抗体的一些实例包括阿巴伏单抗(abagovomab)、ABP-980、阿达木单抗(adecatumumab)、阿夫妥珠单抗(afutuzumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿玛西单抗(amatuximab)、麻安莫单抗(anatumomab)、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐单抗(bevacizumab)、比伐珠单抗(bivatuzumab)、布尔莫单抗(blinatumomab)、贝伦妥单抗(brentuximab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡托莫西单抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠(citatuzumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、昔瓦土单抗(clivatuzumab)、康纳木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛图单抗(dalotuzumab)、达雷木单抗(daratumumab)、地莫单抗(detumomab)、迪奴图单抗(dinutuximab)、德珠单抗

(drozitumab)、杜里土单抗(duligotumab)、杜西吉土单抗(dusigitumab)、依美昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、艾米贝珠单抗(emibetuzumab)、恩斯土昔单抗(ensituximab)、鄂托默单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、伐吐珠单抗(farletuzumab)、费拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、非吉单抗(figitumumab)、法兰土单抗(flanvotumab)、浮土西单抗(futuximab)、加尼图单抗(ganitumab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、吉瑞昔单抗(girentuximab)、格雷巴土木单抗(glembatumumab)、异贝莫单抗(ibritumomab)、伊戈伏单抗(igovomab)、伊姆加土珠单抗(imgatuzumab)、因达西单抗(indatuximab)、伊诺妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY®、MDX-010、BMS-734016和MDX-101)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛瓦土珠单抗(lorvotuzumab)、鲁卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫格利珠单抗(mogamulizumab)、莫昔土莫单抗(moxetumomab)、那莫单抗(naptumomab)、纳纳土单抗(narnatumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺非单抗(nofetumomab)、OBI-833、奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥那组单抗(onartuzumab)、奥普珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨珠单抗(parsatuzumab)、帕苏多托克斯(pasudotox)、帕特里土单抗(patritumab)、潘妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥单抗(pintumomab)、普托木单抗(pritumumab)、拉克莫单抗(racotumomab)、拉德瑞单抗(radretumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)(Cyramza®)、里乐木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、萨马里珠(samalizumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、索利托单抗(solitomab)、辛图珠单抗(simtuzumab)、他卡珠单抗(tacatuzumab)、他普莫单抗(taplitumomab)、泰纳莫单抗(tenatumomab)、泰普洛单抗(teprotumumab)、替加珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土库珠单抗(tucotuzumab)、乌妥昔单抗(ublituximab)、维托珠单抗(veltuzumab)、沃尔希珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎鲁姆单抗(zalutumumab)和3F8。

[0995] 示例性治疗性抗体可以由放射性同位素颗粒(如铟-111、钇-90或碘-131)进一步标记或与其组合。

[0996] 癌症基因疗法和细胞疗法

[0997] 癌症基因疗法和细胞疗法包括将正常基因插入癌细胞中以替换突变或改变的基因;用于使突变基因沉默的基因修饰;用于直接杀伤癌细胞的基因方法;包括输注经设计以替换大部分患者自身免疫系统以增强针对癌细胞的免疫应答的免疫细胞,或激活患者自身免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)以杀伤癌细胞,或发现并杀伤癌细胞;用于修改细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫应答性的基因方法。

[0998] 基因编辑器

[0999] 基因组编辑系统选自下组:CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢

内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统。

[1000] CAR-T细胞疗法和TCR-T细胞疗法

[1001] 将一群免疫效应细胞经工程化改造以表达嵌合抗原受体(CAR),其中CAR包含肿瘤抗原结合结构域。免疫效应细胞为T细胞或NK细胞。TCR-T细胞经工程化改造以靶向肿瘤细胞表面上存在的肿瘤衍生肽。细胞可以是自体或同种异体的。

[1002] 在一些实施方案中,CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。

[1003] 在一些实施方案中,细胞内结构域包含一级信号传导结构域、共刺激结构域或一级信号传导结构域和共刺激结构域两者。

[1004] 在一些实施方案中,一级信号传导结构域包含一种或多种选自下组的蛋白质的功能信号传导结构域:CD3 zeta、CD3 gamma、CD3 delta、CD3 epsilon、共同FcR gamma(FCERIG)、FcR beta(Fc Epsilon Rlb)、CD79a、CD79b、Fcgamma RIIa、DAP10和DAP12。

[1005] 在一些实施方案中,共刺激结构域包含一种或多种选自下组的蛋白质的功能结构域:CD27、CD28、4-1BB(CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-I)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、与CD83特异性结合的配体、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8 alpha、CD8 beta、IL2R beta、IL2R gamma、IL7R alpha、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、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、NKp44、NKp30、NKp46和NKG2D。

[1006] 在一些实施方案中,跨膜结构域包含选自下组的蛋白质的跨膜结构域:T细胞受体的alpha、beta或zeta链、CD28、CD3 epsilon、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1(CD11a、CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM(LIGHTR)、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、CD160、CD19、IL2R beta、IL2R gamma、IL7R u、ITGA1、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、TNFR2、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D和NKG2C。

[1007] 在一些实施方案中,抗原结合结构域结合肿瘤抗原。在一些实施方案中,肿瘤抗原选自下组:CD19;CD123;CD22;CD30;CD171;CS-1(也称为CD2亚组1CRACC、SLAMF7、CD319和19A24);C型凝集素样分子-1(CLL-1或CLECLI);CD33;表皮生长因子受体变异体III(EGFRvlll);神经节苷脂G2(GD2);神经节苷脂GD3(aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer);TNF受体家族成员B细胞成熟(BCMA);Tn抗原((Tn Ag)或(GaINAcu-Ser/Thr));前列腺特异性膜抗原(PSMA);受体酪氨酸激酶样孤立受体1(RORI);Fms样酪氨酸激酶3(FLT3);肿瘤相关糖蛋白72(TAG72);CD38;CD44v6;癌胚抗原(CEA);上皮细胞粘附

分子(EPCAM);B7H3(CD276);KIT(CD117);白介素-13受体亚基alpha-2(IL-13Ra2或CD213A2);间皮素;白介素11受体alpha(IL-11Ra);前列腺干细胞抗原(PSCA);蛋白酶丝氨酸21(Testisin或PRSS21);血管内皮生长因子受体2(VEGFR2);Lewis(Y)抗原;CD24;血小板源生长因子受体beta(PDGFR-beta);阶段特异性胚抗原-4(SSEA-4);CD20;delta样3(DLL3);叶酸受体alpha;受体酪氨酸-蛋白激酶ERBB2(Her2/neu);细胞表面相关粘蛋白1(MUC1);表皮生长因子受体(EGFR);神经细胞粘附分子(NCAM);前列腺酶;前列腺酸磷酸酶(PAP);突变体延伸因子2(ELF2M);肝配蛋白B2;纤维母细胞激活蛋白alpha(FAP);类胰岛素生长因子1受体(IGF-I受体);碳酸酐酶IX(CAIX);蛋白酶体(前体,Macropain)亚基,beta型,9(LMP2);糖蛋白100(gp100);癌基因融合蛋白质(bcr-abl),其由断点簇区域(BCR)和阿贝尔森鼠白血病病毒癌基因同源物1(Abl)组成;酪氨酸酶;肝配蛋白A型受体2(EphA2);岩藻糖基GM1;唾液酸基刘易斯粘附分子(sLe);神经节苷脂GM3(aNeuSAc(2-3)(1-4)bDGlcp(1-1)Cer);转谷氨酰胺酶5(TGS5);高分子量黑素瘤相关抗原(HMWMAA);邻乙酰基-GD2神经节苷脂(OAcGD2);叶酸受体beta;肿瘤内皮标志物1(TEM1/CD248);相关肿瘤内皮标志物7(TEM7R);前列腺六跨膜上皮抗原I(STEAP1);密封蛋白6(CLDN6);促甲状腺激素受体(TSHR);C类G蛋白质偶联受体,第5组,成员D(GPRCSD);X染色体开放阅读框架61(CXORF61);CD97;CD179a;多形性淋巴瘤激酶(ALK);聚唾液酸;胎盘特异性1(PLAC1);globoH糖基神经酰胺的六糖部分(GloboH);乳腺分化抗原(NY-BR-1);尿溶蛋白2(UPK2);A型肝炎病毒细胞受体1(HAVCR1);肾上腺素受体beta 3(ADRB3);泛连接蛋白3(PANX3);G蛋白质偶联受体20(GPR20);淋巴细胞抗原6复合物,基因座K 9(LY6K);Olfactory受体51E2(ORS IE2);替代性阅读框架蛋白质(TARP);威尔姆斯氏肿瘤蛋白质(WT1);癌症/睾丸抗原1(NY-ESO-1);癌症/睾丸抗原2(LAGE-1a);黑素瘤相关抗原1(MAGE-A1);ETS易位变体基因6,位于染色体12p上(ETV6-AML);精子蛋白质17(SPA17);X抗原家族,成员1A(XAGE1);血管生成素结合细胞表面受体2(Tie2);黑素瘤睾丸癌抗原-1(MADCT-1);黑素瘤睾丸癌抗原-2(MAD-CT-2);Fos-相关抗原1;肿瘤蛋白质p53(p53);p53突变体;前列腺蛋白;存活素;端粒酶;前列腺癌肿瘤抗原-1(PCTA-1或半乳凝素8)、由T细胞1识别的黑素瘤抗原(MelanA或MARTI);大鼠肉瘤(Ras)突变体;人类端粒酶逆转录酶(hTERT);肉瘤易位断点;凋亡的黑素瘤抑制剂(ML-IAP);ERG(跨膜蛋白酶,丝氨酸2(TMPRSS2)ETS融合基因);N-乙酰基葡糖氨基-转移酶V(NA17);配对盒蛋白质Pax-3(PAX3);雄激素受体;细胞周期蛋白B1;v-myc禽类髓细胞瘤病病毒癌基因神经母细胞瘤衍生的同源物(MYCN);Ras同源物家族成员C(RhoC);酪氨酸酶相关蛋白质2(TRP-2);细胞色素P450 1B1(CYP IBI);CCCTC结合因子(锌指蛋白质)样(印迹位点的调节因子的BORIS或Brother)、由T细胞3识别的鳞状细胞癌抗原(SART3);配对盒蛋白质Pax-5(PAX5);前顶体素结合蛋白质sp32(OY-TES I);淋巴细胞特异性蛋白质酪氨酸激酶(LCK);A激酶锚蛋白质4(AKAP-4);滑膜肉瘤,X断点2(SSX2);晚期糖化最终产物的受体(RAGE-I);肾泛素1(RUI);肾泛素2(RU2);豆荚蛋白;人乳头状瘤病毒E6(HPV E6);人乳头状瘤病毒E7(HPV E7);肠羧基酯酶;突变体热激蛋白70-2(mut hsp70-2);CD79a;CD79b;CD72;白细胞相关免疫球蛋白样受体1(LAIRI);IgA受体的Fc片段(FCAR或CD89);白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员2(LILRA2);CD300分子样家族成员f(CD300LF);C型凝集素结构域家族12成员A(CLEC12A);骨髓基质细胞抗原2(BST2);含有粘蛋白样激素受体样2的EGF样分子(EMR2);淋巴细胞抗原75(LY75);磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3);Fc受体样5(FCRL5);和免疫球蛋白

lambda样多肽1(IGLL1)。

[1008] 在一些实施方案中,肿瘤抗原选自CD150、5T4、ActRIIA、B7、BMCA、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纤连蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、GD2、GD3、HER1-HER2组合、HER2-HER3组合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11R alpha、IL-13R-alpha2、IL-2、IL-22R-alpha、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1细胞粘附分子、Lewis Y、Ll-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配体、NKG2D配体、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-Rl(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G蛋白偶联受体、甲胎蛋白(AFP)、血管生成因子、外源性同源结合分子(ExoCBM)、癌基因产物、抗叶酸受体、c-Met、癌胚抗原(CEA)、细胞周期蛋白(D1)、肝配蛋白B2、上皮肿瘤抗原、雌激素受体、胚胎乙酰胆碱e受体、叶酸结合蛋白质、gp100、B型肝炎表面抗原、kappa链、kappa轻链、kdr、lambda链、livin、黑素瘤相关抗原、间皮素、小鼠双微小2同源物(MDM2)、粘蛋白16(MUC16)、突变体p53、突变体ras、坏死抗原、癌胚抗原、ROR2、孕酮受体、前列腺特异性抗原、tEGFR、生腱蛋白、P2-微球蛋白、Fc样受体5(FcRL5)。

[1009] 细胞疗法的非限制性实例包括Algenpantucel-L、Sipuleucel-T、(BPX-501)瑞沃赛尔(rivogenlecleucel)US9089520、WO2016100236、AU-105、ACTR-087、激活的同种异体自然杀伤细胞CNDO-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血干细胞、Imilecleucel-T、巴塔赛尔-T(baltaleucel-T)、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、经FT-1050处理的骨髓干细胞疗法、CD4CARNK-92细胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒转导的huCART-内消旋细胞、CART-22细胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞、自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、CSG-005。

[1010] 在某些实施方案中,细胞疗法包含靶向以下的药剂:甲胎蛋白,如ET-1402和AFP-TCR;炭疽病毒素受体1,如抗TEM8 CAR T细胞疗法;B细胞成熟抗原(BCMA),如bb-2121、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、UCART-BCMA、ET-140、P-BCMA-101和AUTO-2(APRIL-CAR);抗CLL-1抗体,如KITE-796;抗PD-L1-CAR tank细胞疗法,如KD-045;B7同源物6,如CAR-NKp30和CAR-B7H6;B-淋巴细胞抗原CD19,如TBI-1501、CTL-119huCART-19T细胞、JCAR-015US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386)、西卡思罗(axicabtagene ciloleucel)(KTE-C19)、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、T替沙津鲁-T(Ttisagenlecleucel-T)(CTL019)、WO2012079000、WO2017049166、CD19CAR-CD28-CD3ζ-EGFRt表达T细胞、CD19/4-1BBL装甲CAR T细胞疗法、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-ζT细胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01和IM19 CAR-T;B-淋巴细胞抗原CD20,如ACTR707+利妥昔单抗(Rituximab);B-淋巴细胞抗原CD22,如JCAR-018(参见WO2016090190);NY-ESO-1,如GSK-3377794和TBI-1301;碳酸酐酶,如DC-Ad-GMCAIX;胱天蛋白酶9自杀基因,如CaspaCIDe

DLI和BPX-501;CCR5,如SB-728;CDw123,如MB-102和UCART-123;CD20m,如CBM-C20.1;CD22,如UCART-22;CD4,如ICG-122;CD30,如CART30(CBM-C30.1);CD33,如CIK-CAR.CD33;CD38,如T-007、UCART-38;CD40配体,如BPX-201;CEACAM蛋白质5调节剂,如MG7-CART;密封蛋白6,如CSG-002;EBV,如CMD-003;MUC16,如自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞;内切核酸酶,如PGN-514和PGN-201;EB病毒特异性T淋巴细胞,如TT-10;神经节苷脂(GD2),如4SCAR-GD2;谷氨酸羧肽酶II,如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGF betaRDN、P-PSMA-101;血红蛋白,如PGN-236;肝细胞生长因子受体,如抗cMet RNA CAR T;人乳头状瘤病毒E7蛋白质,如KITE-439;免疫球蛋白gamma Fc受体III,如ACTR087;IL-12,如DC-RTS-IL-12;IL-12激动剂/粘蛋白16,如JCAR-020;IL-13alpha 2,如MB-101;K-RAS GTP酶,如抗KRAS G12V mTCR细胞疗法;神经细胞粘附分子L1 L1CAM(CD171),如JCAR-023;潜在膜蛋白质1/潜在膜蛋白质2,如经Ad5f35-LMPd1-2转导的自体树突状细胞;黑素瘤相关抗原10,如MAGE-A10C796T MAGE-A10 TCR;黑素瘤相关抗原3/黑素瘤相关抗原6(MAGE A3/A6),如KITE-718;间皮素,如CSG-MESO、TC-210;NKG2D,如NKR-2;Ntrkr1酪氨酸激酶受体,如JCAR-024;PRAME,如BPX-701;gp100抗原,如IMCgp100;威尔姆斯氏肿瘤蛋白质,如JTCR-016和WT1-CTL。

[1011] 癌症类型

[1012] 在一些实施方案中,癌症为伯基特淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)、难治性iNHL、多发性骨髓瘤(MM)、慢性髓样白血病(CML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、B细胞ALL、急性髓样白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓发育不良综合征(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldestrom's macroglobulinemia;WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或边缘区淋巴瘤(MZL)。在一个实施方案中,癌症为微小残留病(MRD)。在其他实施方案中,癌症选自霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)和难治性iNHL。在某一实施方案中,癌症为惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)。在一些实施方案中,癌症为难治性iNHL。在一个实施方案中,癌症为慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。在其他实施方案中,癌症为弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[1013] 在某些实施方案中,癌症为选自下组的实体瘤:胰腺癌;膀胱癌;结肠直肠癌;乳腺癌,包括转移性乳腺癌;前列腺癌,包括雄激素依赖性和非雄激素依赖性前列腺癌;肾脏癌或肾癌,包括例如转移性肾细胞癌;肝细胞癌症;肺癌,包括例如非小细胞肺癌(NSCLC)、细支气管肺泡癌(BAC)和肺部腺癌;卵巢癌,包括例如进行性上皮或原发性腹膜癌;子宫颈癌;胃癌;食道癌;头颈癌,包括例如头颈鳞状细胞癌;黑素瘤;神经内分泌癌症,包括转移性神经内分泌肿瘤;脑瘤,包括例如胶质瘤、间变性少突神经胶质瘤、成年人多形性胶质母细胞瘤和成年人间变性星形细胞瘤;骨癌;和软组织肉瘤、肝癌、直肠癌、阴茎癌、外阴癌、甲状腺癌、唾液腺癌、子宫内膜或子宫癌、肝细胞瘤、肝细胞癌、肝癌、胃部癌症或胃癌(包括胃肠癌)、腹膜癌症、肺部鳞状癌、胃食道癌、胆道癌、胆囊癌、结肠直肠/阑尾癌、鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)。

[1014] 所提供的任何治疗方法可以用于治疗各种阶段的癌症。举例而言,癌症阶段包括但不限于早期、晚期、局部晚期、缓解期、难治性、在缓解的后复发和进行性。

[1015] 受试者

[1016] 所提供的任何治疗方法可以用于治疗已诊断患有或怀疑患有癌症的受试者(例如人类)。如本文所用,受试者是指哺乳动物,包括例如人类。

[1017] 在一些实施方案中,受试者可以是呈现与癌症或过度增生性疾病相关的一种或多种症状的人类。在一些实施方案中,受试者可以是呈现与癌症相关的一种或多种症状的人类。在一些实施方案中,受试者处于癌症早期。在其他实施方案中,受试者处于癌症晚期阶段。

[1018] 在某些实施方案中,受试者可以是具有发展癌症或过度增生性疾病风险或基因上或以其他方式倾向于(例如风险因子)发展癌症或过度增生性疾病且已经诊断或尚未经诊断的人类。如本文中所使用,“有风险的”受试者是有发展癌症的风险的受试者。在进行本文所述的治疗方法的前,受试者可能患有或可能未患有可检测的疾病,且可能显示或可能未显示可检测的疾病。有风险的受试者可以具有一种或多种所谓的风险因子,所述风险因子是与本文所述的癌症的发展相关的可测量的参数。具有一种或多种这些风险因子的受试者比不具有这些风险因子的受试者具有更高的发展癌症的概率。这些风险因子可以包括例如年龄、性别、种族、饮食、先前疾病的病史、前驱疾病的存在、基因(例如遗传)因素和环境暴露。在一些实施方案中,具有癌症风险的受试者包括例如亲戚已经历该疾病的受试者和通过基因或生物化学标志物的分析确定具有风险的受试者。

[1019] 此外,受试者可以是经历一种或多种标准疗法,如化学疗法、放射疗法、免疫疗法、手术或其组合的人类。因此,一种或多种激酶抑制剂可以在化学疗法、放射疗法、免疫疗法、手术或其组合的施用前、施用期间或施用后进行施用。

[1020] 在某些实施方案中,受试者可以是下述人类:(i)实质上对至少一种化学疗法治疗难治,或(ii)在化学疗法治疗后复发,或(i)和(ii)两者。在一些实施方案中,受试者难以用至少两种、至少三种或至少四种化学疗法治疗(包括标准或实验化学疗法)来治疗。

[1021] 淋巴瘤或白血病组合疗法

[1022] 一些化学疗法剂适于治疗淋巴瘤或白血病。这些药剂包括阿地白介素、阿昔迪布、三水合阿米福汀(amifostine trihydrate)、氨基喜树碱(aminocamptothecin)、抗新普拉通A10(antineoplaston A10)、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白质抑制剂ABT-263、beta阿立辛(beta alethine)、BMS-345541、硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®)、硼替佐米(VELCADE®,PS-341)、苔藓虫素1、白消安(bulsulfan)、坎帕斯-1H(campath-1H)、卡铂、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis®)、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净(caspofungin acetate)、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、姜黄素、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、环磷酰胺、环孢灵(cyclosporine)、阿糖胞苷、地尼白介素迪夫托斯(denileukin diftitox)、地塞米松、多西他赛、海兔毒素10、多柔比星、盐酸阿霉素、DT-PACE(地塞米松、沙力度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷)、恩扎妥林(enzastaurin)、阿法依泊汀(epoetin alfa)、依托泊苷、依维莫司(everolimus)(RAD001)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗)、非瑞替尼(fenretinide)、非格司亭(filgrastim)、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、FR(氟达拉滨和利妥昔单抗)、格尔德霉素(geldanamycin)(17AAG)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米

松、甲氨蝶呤和阿糖胞苷)、ICE(异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、干扰素alpha-2b、伊沙匹隆、来那度胺(REVLIMID®,CC-5013)、淋巴因子激活的杀伤细胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼龙)、美法仑、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、奈拉滨(nelarabine)、奥巴克拉(obatoclax)(GX15-070)、奥利默森(oblimersen)、乙酸奥曲肽(octreotide acetate)、omega-3脂肪酸、Omr-IgG-am(WNIG,Omrix)、奥沙利铂、紫杉醇、帕泊昔布(palbociclib)(PD0332991)、派非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇化脂质体盐酸阿霉素、派瑞弗辛(perifosin)、泼尼龙、泼尼松、重组flt3配体、重组人类血小板生成素、重组干扰素alpha、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、R-CHOP(利妥昔单抗和CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗和CVP)、R-FCM(利妥昔单抗和FCM)、R-ICE(利妥昔单抗和ICE)和R-MCP(利妥昔单抗和MCP)、R-罗斯维汀(R-roscovitine)(塞利希布(seliciclib)、CYC202)、沙格司亭(sargramostim)、柠檬酸西地那非(sildenafil citrate)、辛伐他汀(simvastatin)、西罗莫司(sirolimus)、苯乙烯基砜、他克莫司(tacrolimus)、坦螺旋霉素(tanespimycin)、坦罗莫司(temsirolimus)(CCl-779)、沙力度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替派、替吡法尼(tipifarnib)、长春新碱、硫酸长春新碱、酒石酸氢长春瑞宾、SAHA(辛二酰苯胺异羟肟酸,或辛二酰基、苯胺和氧肟酸)、维罗非尼(Zelboraf®)、维奈托克(ABT-199)。

[1023] 一种经修改的方法为放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒,如铟-111、钇-90和碘-131组合。组合疗法的实例包括但不限于碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN®)和BEXXAR®与CHOP。

[1024] 上述疗法可以补充有干细胞移植或治疗或与其组合。治疗性规程包括外周血液干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身照射、干细胞输注、在干细胞支持下的骨髓消融、经体外处理的外周血液干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60gamma射线疗法、博莱霉素、常规手术、放射疗法和非清髓性同种异体造血干细胞移植。

[1025] 非霍奇金淋巴瘤组合疗法

[1026] 非霍奇金淋巴瘤(NHL),尤其B细胞来源的非霍奇金淋巴瘤的治疗包括使用单克隆抗体、标准化学治疗方法(例如CHOP、CVP、FCM、MCP和其类似方法)、放射免疫疗法和其组合,尤其抗体疗法与化学疗法的整合。

[1027] 用于NHL/B细胞癌症的治疗的未缀合的单克隆抗体的实例包括利妥昔单抗、阿仑单抗、人或人源化抗CD20抗体、卢米西单抗(lumiliximab)、抗TNF相关凋亡诱导配体(抗TRAIL)、贝伐单抗(bevacizumab)、加利昔单抗(galiximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、SGN-40和抗CD74。

[1028] 用于NHL/B细胞癌症的治疗的实验抗体药剂的实例包括奥伐木单抗、ha20、PRO131921、阿仑单抗、加利昔单抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠单抗、卢米西单抗、阿泊珠单抗(apolizumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)和贝伐单抗。

[1029] 用于NHL/B细胞癌症的化学疗法的标准方案的实例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP、R-FCM、R-CVP和R MCP。

[1030] 用于NHL/B细胞癌症的放射免疫疗法的实例包括钇-90布突默单抗泰泽坦(ibritumomab tiuxetan)(ZEVALIN®®)和碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)。

[1031] 套细胞淋巴瘤组合疗法

[1032] 用于套细胞淋巴瘤(MCL)的治疗性治疗包括组合化学疗法,如CHOP、hyperCVAD和FCM。这些方案也可以补充有单克隆抗体利妥昔单抗以形成组合疗法R-CHOP、hyperCVAD-R和R-FCM。上述疗法的任一项可以与干细胞移植或ICE组合以治疗MCL。

[1033] 治疗MCL的替代性方法为免疫疗法。一种免疫疗法使用如利妥昔单抗的单克隆抗体。另一种方法使用癌症疫苗,如GTOP-99,其基于个体患者的肿瘤的基因组成。

[1034] 用于治疗MCL的修改的方法为放射免疫疗法,其中将单克隆抗体与放射性同位素颗粒组合,如碘-131托西莫单抗(BEXXAR®)和钇-90布突默单抗泰泽坦(ZEVALIN®)。在另一个实例中,BEXXAR®用于与CHOP依序治疗。

[1035] 用于治疗MCL的其他方法包括与高剂量化学疗法偶联的自体干细胞移植、施用如硼替佐米(VELCADE®或PS-341)的蛋白酶体抑制剂或施用如沙力度胺的抗血管生成剂,尤其与利妥昔单抗组合。

[1036] 另一治疗方法为施用引起Bcl-2蛋白质降解且增加癌细胞对化学疗法的敏感性的药物,如奥利默森(oblimersen),与其他化学治疗剂组合。

[1037] 其他治疗方法包括施用mTOR抑制剂,其可以引起细胞生长的抑制和甚至细胞死亡。非限制性实例为西罗莫司、坦罗莫司(TORISEL®,CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309(必米力丝(bimiralisib))、沃塔力丝(voxtalisib)、GSK-2126458以和坦罗莫司与RITUXAN®、VELCADE®或其他化学治疗剂的组合。

[1038] 已公开用于MCL的其他近期疗法。此类实例包括夫拉平度、帕泊昔布(PD0332991)、R-罗斯维汀(塞利希布,CYC202)、苯乙烯基砜、奥巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受体DR4和DR5抗体、坦罗莫司(TORISEL®,CCl-779)、依维莫司(RAD001)、BMS-345541、姜黄素、SAHA、沙力度胺、来那度胺(REVLIMID®,CC-5013)和格尔德霉素(17-AAG)。

[1039] 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症组合疗法

[1040] 用于治疗瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)的治疗剂包括阿地白介素、阿仑单抗、阿昔迪布、三水合阿米福汀、氨基喜树碱、抗新普拉通A10、抗新普拉通AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、自体人类肿瘤衍生的HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白质抑制剂ABT-263、beta阿立辛、硼替佐米(VELCADE®)、苔藓虫素1、白消安、坎帕斯-1H、卡铂、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、CC-5103、顺铂、氯法拉滨、环磷酰胺、环孢灵、阿糖胞苷、地尼白介素迪夫托斯、地塞米松、多西他赛、海兔毒素10、盐酸多柔比星、DT-PACE、恩扎妥林、阿法依泊汀、依帕珠单抗(hLL2-抗CD22人源化抗体)、依托泊苷、依维莫司、非瑞替尼、非格司亭、氟达拉宾、异环磷酰胺、铟-111单克隆抗体MN-14、碘-131托西莫单抗、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴激素激活的杀伤细胞、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、单克隆抗体CD19(如替沙津鲁-T、CART-19、CTL-019)、单克隆抗体CD20、莫特沙芬钆、霉酚酸吗啉乙酯、奈拉滨、奥利默森、乙酸奥曲肽、omega-3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、派非格司亭、聚乙二醇化脂质体盐酸多

柔比星、喷司他汀、哌立福新(perifosine)、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素alpha、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸西地那非(VIAGRA®)、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、坦螺旋霉素、沙力度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、噻替派、替吡法尼、托西莫单抗、维托珠单抗、硫酸长春新碱、长春瑞宾酒石酸氢盐、伏立诺他、WT1 126-134肽疫苗、WT-1模拟肽疫苗、钇-90替伊莫单抗、钇-90人源化依帕珠单抗和其任何组合。

[1041] 用于治疗WM的治疗性规程的实例包括外周血液干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身照射、干细胞输注、在干细胞支持下的骨髓消融、经体外处理的外周血液干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60gamma射线疗法、博莱霉素、常规手术、放射疗法和非清髓性同种异体造血干细胞移植。

[1042] 弥漫性大B细胞淋巴瘤组合疗法

[1043] 用于治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的治疗剂包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、抗CD20单克隆抗体、依托泊苷、博莱霉素、所列用于WM的许多药剂,和其任何组合,如ICE和R ICE。

[1044] 慢性淋巴细胞性白血病组合疗法

[1045] 用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的治疗剂的实例包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氟达拉宾、喷司他汀、克拉屈滨、多柔比星、长春新碱、泼尼松、泼尼龙、阿仑单抗、所列用于WM的许多药剂,和组合化学疗法和化学免疫疗法,包括以下常用组合方案:CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR和FR。

[1046] 骨髓纤维化组合疗法

[1047] 骨髓纤维化抑制剂包括但不限于刺猬抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。刺猬抑制剂的非限制性实例为萨瑞德吉和维莫德吉。

[1048] HDAC抑制剂的实例包括但不限于普拉诺他和帕比诺他。

[1049] 酪氨酸激酶抑制剂的非限制性实例为来他替尼、伯舒替尼、伊马替尼、吉列替尼、拉多替尼和卡博替尼。

[1050] 过度增生性病症组合疗法

[1051] 吉西他滨、白蛋白结合型紫杉醇和吉西他滨/白蛋白结合型紫杉醇可以与CD73抑制剂和/或TGF beta抑制剂一起用于治疗过度增生性病症。

[1052] 膀胱癌组合疗法

[1053] 用于治疗膀胱癌的治疗剂包括阿特珠单抗、卡铂、顺铂、多西他赛、多柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、伊多米德(idosfamide)、干扰素alpha-2b、甲氨蝶呤、丝裂霉素、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇、培美曲塞(pemetrexed)、噻替派、长春碱和其任何组合。

[1054] 乳腺癌组合疗法

[1055] 用于治疗乳腺癌的治疗剂包括白蛋白结合型紫杉醇、阿那曲唑、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、伊沙匹隆、拉帕替尼、来曲唑、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕妥珠单抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥珠单抗、长春瑞宾和其任何组合。

[1056] 三阴性乳腺癌组合疗法

[1057] 用于治疗三阴性乳腺癌的治疗剂包括环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、表柔比星、

氟尿嘧啶、紫杉醇和其组合。

[1058] 结肠直肠癌组合疗法

[1059] 用于治疗结肠直肠癌的治疗剂包括贝伐单抗、卡培他滨、西妥昔单抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、帕尼单抗、ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept)和其任何组合。

[1060] 去势抵抗性前列腺癌组合疗法

[1061] 用于治疗去势抗性前列腺癌的治疗剂包括阿比特龙、卡巴他赛、多西他赛、恩杂鲁胺、泼尼松、西普亮塞-T和其任何组合。

[1062] 食道和食道胃连接部癌症组合疗法

[1063] 用于治疗食道和食道胃连接部癌症的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥珠单抗和其任何组合。

[1064] 胃癌组合疗法

[1065] 用于治疗胃癌的治疗剂包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥珠单抗和其任何组合。

[1066] 头颈癌组合疗法

[1067] 用于治疗头颈癌的治疗剂包括阿法替尼、博莱霉素、卡培他滨、卡铂、西妥昔单抗、顺铂、多西他赛、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、长春瑞宾和其任何组合。

[1068] 肝胆癌症组合疗法

[1069] 用于治疗肝胆癌的治疗剂包括卡培他滨、顺铂、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉米他宾(gemecitabine)、奥沙利铂、索拉非尼和其任何组合。

[1070] 肝细胞癌组合疗法

[1071] 用于治疗肝细胞癌的治疗剂包括卡培他滨、多柔比星、吉西他滨、索拉非尼和其任何组合。

[1072] 非小细胞肺癌组合疗法

[1073] 用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗剂包括阿法替尼、白蛋白结合型紫杉醇、艾乐替尼、贝伐单抗、贝伐单抗、卡博替尼、卡铂、顺铂、克卓替尼(crizotinib)、达拉菲尼、多西他赛、埃罗替尼、依托泊苷、吉西他滨、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、培美曲塞、雷莫芦单抗、曲美替尼、曲妥珠单抗、凡德他尼、维罗非尼、长春碱、长春瑞宾和其任何组合。

[1074] 小细胞肺癌组合疗法

[1075] 用于治疗小细胞肺癌(SCLC)的治疗剂包括苯达莫司汀、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、吉西他滨、伊匹单抗(ipillimumab)、伊立替康、纳武单抗、紫杉醇、替莫唑胺、拓扑替康、长春新碱、长春瑞宾和其任何组合。

[1076] 黑素瘤组合疗法

[1077] 用于治疗黑素瘤癌症的治疗剂包括白蛋白结合型紫杉醇、卡铂、顺铂、克比替尼(cobiemtinib)、达拉菲尼、达拉巴嗪(dacrabazine)、IL-2、伊马替尼、干扰素alpha-2b、伊匹单抗、亚硝基脲、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、皮利木单抗(pilimumab)、替莫唑胺、曲美

替尼、维罗非尼、长春碱和其任何组合。

[1078] 卵巢癌组合疗法

[1079] 用于治疗卵巢癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合型紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、贝伐单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西他赛、多柔比星、依托泊苷、依西美坦、吉西巴宾(gemcibabine)、异环磷酰胺、伊立替康、来曲唑、乙酸亮丙立德(leuprolide acetate)、脂质体多柔比星、乙酸甲地孕酮、美法仑、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕唑帕尼(Pazopanib)、培美曲塞、他莫昔芬、拓扑替康、长春瑞宾和其任何组合。

[1080] 胰腺癌组合疗法

[1081] 用于治疗胰腺癌的治疗剂包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合型紫杉醇、卡培他滨、顺铂、多西他赛、埃罗替尼、氟嘧啶、吉西他滨、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇和其任何组合。

[1082] 肾细胞癌组合疗法

[1083] 用于治疗肾细胞癌的治疗剂包括阿西替尼(axitinib)、贝伐单抗、卡博替尼、埃罗替尼、依维莫司、乐瓦替尼(levantinib)、纳武单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、坦罗莫司和其任何组合。

[1084] 5.6产生抗CD73抗体的多核苷酸、载体和方法

[1085] 在另一方面,本文提供了包含编码特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原的本文所述的抗体或其片段(例如轻链可变区和/或重链可变区)的核苷酸序列的多核苷酸,以及载体,例如用于在宿主细胞(例如大肠杆菌和哺乳动物细胞)中重组表达的包含此类多核苷酸的载体。本文提供了包含编码本文提供的任一抗体的多肽(例如重链和/或轻链)的核苷酸序列的多核苷酸,以及包含此类多核苷酸序列的载体,例如在宿主细胞,例如哺乳动物细胞中有效表达的表达载体。

[1086] 如本文所用,“分离的”多核苷酸或核酸分子是与核酸分子的天然来源中(例如,小鼠或人类中)存在的其他核酸分子分离的多核苷酸或核酸分子。此外,“分离的”核酸分子,例如cDNA分子,当通过重组技术产生时基本上不含其他细胞物质或培养基,或者当化学合成时基本上不含化学前体或其他化学物质。例如,措辞“基本上不含”包括具有少于约15%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1%(具体地说,少于约10%)的其他物质(例如细胞物质、培养基、其他核酸分子、化学前体和/或其他化学物质)的多核苷酸或核酸分子制剂。在一个具体的实施方案中,编码本文所述的抗体的核酸分子是分离或纯化的。

[1087] 在具体方面,本文提供了包含编码特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)多肽并包含如本文所述的氨基酸序列的抗体以及与此类抗体竞争结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)多肽(例如以剂量依赖性方式)或结合于与此类抗体所结合相同的表位的抗体的核苷酸序列的多核苷酸。

[1088] 在某些方面,本文提供了多核苷酸,其包含编码本文所述的抗体的多肽(例如轻链或重链)的核苷酸序列。多核苷酸可以包含编码包含本文所述的抗体的VL FR和CDR(参见例如表1)的轻链的核苷酸序列或编码包含本文所述的抗体的VH FR和CDR(参见例如表1)的重链的核苷酸序列。

[1089] 本文还提供了编码抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的多核苷酸,其例如通过密码子/RNA优化、用异源信号序列置换和消除mRNA不稳定元件来优化。通过引入密码

子变化和/或消除mRNA中的抑制区域来产生编码抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段(例如轻链、重链、VH结构域或VL结构域,任选地与配体结合部分连接)的优化核酸以进行重组表达的方法可以通过采用例如美国专利号5,965,726;6,174,666;6,291,664;6,414,132;和6,794,498(相应地,其全部以其整体通过引用并入本文)中所述的优化方法进行。例如,RNA内的潜在剪接位点和不稳定元件(例如富含A/T或A/U的元件)可以在不改变由核酸序列编码的氨基酸的情况下突变以提高RNA对于重组表达的稳定性。所述改变利用遗传密码的简并,例如将替代密码子用于一致氨基酸。在某些实施方案中,可能需要改变一个或多个密码子以编码保守突变,例如与原始氨基酸具有类似化学结构和特性和/或功能的类似氨基酸。此类方法可以使抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的表达相对于由未进行优化的多核苷酸编码的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的表达增加至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍或100倍或更多。

[1090] 在某些实施方案中,编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段(例如VL结构域和/或VH结构域)的优化的多核苷酸序列可以与编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段(例如VL结构域和/或VH结构域)的未优化的多核苷酸序列的反义(例如互补)多核苷酸杂交。在具体的实施方案中,编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的优化的核苷酸序列在高严格性条件下与编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的未优化的核苷酸序列的反义多核苷酸杂交。在一个具体的实施方案中,编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的优化的核苷酸序列在高严格性、中等或较低严格性杂交条件下与编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的未优化的核苷酸序列的反义多核苷酸杂交。已经描述关于杂交条件的信息,参见例如美国专利申请公开号US 2005/0048549(例如段落72-73),其以其整体通过引用并入本文。

[1091] 通过本领域中已知的任何方法,可以获得多核苷酸,并且测定多核苷酸的核苷酸序列。编码本文所述的抗体(例如表1中所述的抗体)和这些抗体的修饰形式的核苷酸序列可以使用本领域中众所周知的方法测定,即已知编码特定氨基酸的核苷酸密码子以产生编码抗体的核酸的方式装配。编码抗体的此类多核苷酸可以由化学合成的寡核苷酸装配(例如如Kutmeier G et al.,(1994),BioTechniques 17:242-6中所述,以其整体通过引用并入本文),简单来说,其涉及合成含有编码抗体的序列的部分的重叠寡核苷酸,退火和连接那些寡核苷酸,并且然后通过PCR来扩增连接的寡核苷酸。

[1092] 或者,编码本文所述的抗体的多核苷酸可以使用本领域中众所周知的方法(例如PCR和其他分子克隆方法)从来自合适来源(例如杂交瘤)的核酸产生。例如,使用可与已知序列的3'和5'末端杂交的合成引物的PCR扩增可以使用从产生所关注抗体的杂交瘤细胞获得的基因组DNA进行。此类PCR扩增方法可以用于获得包含编码抗体的轻链和/或重链的序列的核酸。此类PCR扩增方法可以用于获得包含编码抗体的可变轻链区和/或可变重链区的序列的核酸。扩增的核酸可以克隆至用于在宿主细胞中表达和用于进一步克隆的载体中,例如以产生嵌合和人源化抗体。

[1093] 如果含有编码特定抗体的核酸的克隆不可用,但已知抗体分子的序列,那么编码免疫球蛋白的核酸可以化学合成,或者通过使用可与序列的3'和5'末端杂交的合成引物进

行PCR扩增或通过使用对于特定基因序列具有特异性的寡核苷酸探针进行克隆以鉴别例如来自编码抗体的cDNA文库的cDNA克隆而从合适来源(例如抗体cDNA文库或由表达抗体的任何组织或细胞,如被选择用以表达本文所述的抗体的杂交瘤细胞产生的cDNA文库,或由其分离的核酸,优选聚A+RNA)获得。通过PCR产生的扩增的核酸然后可以使用本领域中众所周知的任何方法克隆至可复制克隆载体中。

[1094] 编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的DNA容易使用常规程序(例如通过使用能够特异性结合于编码抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)分离和测序。杂交瘤细胞可以充当此类DNA的来源。一旦分离,DNA就可以放至表达载体中,然后被转染至例如大肠杆菌细胞、猿COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(例如来自CHO GS System™(Lonza)的CHO细胞)或不另外产生免疫球蛋白的骨髓瘤细胞等宿主细胞中,实现重组宿主细胞中抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的合成。

[1095] 为了产生全抗体,包括VH或VL核苷酸序列、限制位点和保护限制位点的侧接序列的PCR引物可以用于扩增scFv克隆中的VH或VL序列。利用本领域技术人员已知的克隆技术,通过PCR扩增的VH结构域可以克隆至表达重链恒定区(例如人gamma 1或人gamma 4恒定区)的载体中,并且通过PCR扩增的VL结构域可以克隆至表达轻链恒定区(例如人κ或λ恒定区)的载体中。在某些实施方案中,用于表达VH或VL结构域的载体包含EF-1α启动子、分泌信号、用于可变区的克隆位点、恒定域和选择标志物(如新霉素(neomycin))。VH和VL结构域也可以克隆至表达必需恒定区的一个载体中。接着使用本领域技术人员已知的技术将重链转换载体和轻链转换载体共转染至细胞系中,产生表达全长抗体,例如IgG的稳定或瞬时细胞系。

[1096] DNA也可以例如通过用人类重链和轻链恒定域的编码序列替代鼠序列或者通过共价接合非免疫球蛋白多肽的全部或部分编码序列至免疫球蛋白编码序列进行修饰。

[1097] 还提供了在高严格性、中等或较低严格性杂交条件下与编码本文所述的抗体的多核苷酸杂交的多核苷酸。在具体的实施方案中,本文所述的多核苷酸在高严格性、中等或较低严格性杂交条件下与编码本文所提供的VH结构域和/或VL结构域的多核苷酸杂交。

[1098] 杂交条件已经在本领域中描述并且是本领域技术人员已知的。例如,在严格条件下的杂交可以包括在约45℃下在6×氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中与过滤器结合的DNA杂交,随后在约50-65℃下在0.2×SSC/0.1%SDS中一次或多次洗涤;在高度严格条件下的杂交可以包括在约45℃下在6×SSC中与过滤器结合的核酸杂交,随后在约68℃下在0.1×SSC/0.2%SDS中一次或多次洗涤。在其他严格杂交条件下的杂交是本领域技术人员已知的并且已经予以描述,参见例如Ausubel FM et al.,eds.,(1989)Current Protocols in Molecular Biology,Vol.I,Green Publishing Associates,Inc.and John Wiley&Sons,Inc.,New York at pages 6.3.1-6.3.6 and 2.10.3,其以其整体通过引用并入本文。

[1099] 在某些方面,本文提供了表达(例如以重组方式)特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的本文所述的抗体的细胞(例如宿主细胞)和相关多核苷酸和表达载体。本文提供了包括包含编码抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或片段的核苷酸序列的多核苷酸的载体(例如表达载体),用于在宿主细胞中,优选在哺乳动物细胞(例如CHO细胞)重组表达。本文还提供了包含此类载体以重组表达本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴

CD73)抗体(例如人源或人源化抗体)的宿主细胞。在一个具体的方面,本文提供了用于产生本文所述的抗体的方法,其包含从宿主细胞表达此类抗体。

[1100] 本文所述的特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体(例如全长抗体、抗体的重链和/或轻链或本文所述的任选地包含配体结合部分的单链抗体)的重组表达一般涉及含有编码所述抗体的多核苷酸的表达载体的构建。在获得编码本文所述的抗体、抗体的多肽(例如重链和/或轻链)或其片段(例如重链和/或轻链可变区)的多核苷酸后,用于产生抗体的载体可以通过重组DNA技术使用本领域中众所周知的技术产生。因此,本文中描述了通过表达含有编码抗体或抗体片段(例如轻链或重链)的核苷酸序列的多核苷酸制备蛋白质的方法。本领域技术人员众所周知的方法可以用于构建含有抗体或抗体片段(例如轻链或重链)编码序列和适宜的转录和翻译控制信号的表达载体。这些方法包括例如体外重组DNA技术、合成技术和体内基因重组。还提供了包含可操作地连接于启动子的编码本文所述的抗体、抗体的多肽(例如重链或轻链)、抗体或其片段的重链或轻链可变区或者重链或轻链CDR的核苷酸序列的可复制载体。此类载体可以例如包括编码抗体分子的恒定区的核苷酸序列(参见例如国际公开号WO 86/05807和WO 89/01036;以及美国专利号5,122,464,其以其整体通过引用并入本文),并且抗体的可变区可以克隆至此类载体中用于表达整个多肽(例如整个重链或整个轻链)或整个重链和轻链两条链。

[1101] 表达载体可以通过常规技术转移至细胞(例如宿主细胞)并且所得细胞然后可以通过常规技术培养以产生本文所述的抗体或其片段。因此,本文提供了含有编码本文所述的抗体或其片段、或其重链或轻链或其片段、或本文所述的单链抗体的多核苷酸的宿主细胞,所述多核苷酸可操作地连接于用于在宿主细胞中表达此类序列的启动子。在某些实施方案中,为了表达双链抗体,单独地编码重链和轻链两条链的载体可以在宿主细胞中共表达以表达整个免疫球蛋白分子,如以下所详述。在某些实施方案中,宿主细胞含有包含编码本文所述的抗体或其片段的重链和轻链两条链的多核苷酸的载体。在具体的实施方案中,宿主细胞含有两个不同载体,第一载体包含编码本文所述的抗体或其片段的重链或重链可变区的多核苷酸,并且第二载体包含编码本文所述的抗体或其片段的轻链或轻链可变区的多核苷酸。在其他实施方案中,第一宿主细胞包括包含编码本文所述的抗体或其片段的重链或重链可变区的多核苷酸的第一载体,并且第二宿主细胞包括包含编码本文所述的抗体的轻链或轻链可变区的多核苷酸的第二载体。在具体的实施方案中,由第一细胞表达的重链/重链可变区与第二细胞的轻链/轻链可变区缔合,形成本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体。在某些实施方案中,本文提供了包含此类第一宿主细胞和此类第二宿主细胞的宿主细胞群体。

[1102] 在一个具体的实施方案中,本文提供了包含第一载体和第二载体的载体群体,所述第一载体包含编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的轻链/轻链可变区的多核苷酸,所述第二载体包含编码本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的重链/重链可变区的多核苷酸。

[1103] 多种宿主表达载体系统可以用于表达本文所述的抗体(参见例如美国专利号5,807,715,其以其整体通过引用并入本文)。此类宿主表达系统代表可以产生所关注的编码序列并且随后纯化的媒介物,而且代表在用适宜的核苷酸编码序列转化或转染时可以原位表达本文所述的抗体分子的细胞。这些包括但不限于用例如含有抗体编码序列的重组噬菌

体DNA、质粒DNA或粘粒DNA表达载体转化的微生物,如细菌(例如大肠杆菌和枯草芽孢杆菌(B.subtilis));用例如含有抗体编码序列的重组酵母表达载体转化的酵母(例如毕赤酵母(Saccharomyces Pichia));用例如含有抗体编码序列的重组病毒表达载体(例如杆状病毒)感染的昆虫细胞系统;用例如重组病毒表达载体(例如花椰菜花叶病毒,CaMV;烟草花叶病毒,TMV)感染的或用例如含有抗体编码序列的重组质粒表达载体(例如Ti质粒)转化的植物细胞系统(例如绿藻,如莱茵衣藻(Chlamydomonas reinhardtii));或携带例如含有衍生自哺乳动物细胞基因组的启动子(例如金属硫蛋白启动子)或衍生自哺乳动物病毒的启动子(例如腺病毒晚期启动子;牛痘病毒7.5K启动子)的重组表达构建体的哺乳动物细胞系统(例如COS(例如COS1或COS)、CHO、BHK、MDCK、HEK 293、NS0、PER.C6、VERO、CRL7030、HsS78Bst、HeLa和NIH 3T3、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20和BMT10细胞)。在一个具体的实施方案中,用于表达本文所述的抗体的细胞是中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,例如来自CHO GS System™(Lonza)的CHO细胞。在某些实施方案中,由CHO细胞产生的抗体的多肽(例如重链和/或轻链)可以使N端谷氨酰胺或谷氨酸残基被焦谷氨酸置换。在一个具体的实施方案中,用于表达本文所述的抗体的细胞是人细胞,例如人细胞系。在一个具体的实施方案中,哺乳动物表达载体是pOptiVEC™或pcDNA3.3。在一个具体的实施方案中,尤其用于表达完整重组抗体的细菌细胞如大肠杆菌或真核细胞(例如哺乳动物细胞)用于表达重组抗体。例如,与载体(如来自人巨细胞病毒的主要中早期基因启动子元件)结合的哺乳动物细胞(如CHO细胞)是抗体的有效表达系统Foecking MK&Hofstetter H(1986)Gene 45:101-5;和Cockett MI et al.,(1990)Biotechnology 8(7):662-7,其每一篇以其整体通过引用并入本文)。在某些实施方案中,本文所述的抗体由CHO细胞或NSO细胞产生。在一个具体的实施方案中,编码本文所述的特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体的核苷酸序列的表达由组成型启动子、诱导型启动子或组织特异性启动子调控。

[1104] 在细菌系统中,多种表达载体可以有利地取决于所表达抗体预期的用途来选择。例如,当待产生大量的此类抗体用于生成抗体的药物组合物时,指导高水平的容易纯化的融合蛋白产物的表达的载体可能是所希望的。此类载体包括但不限于大肠杆菌表达载体pUR278(Ruether U&Mueller-Hill B(1983)EMBO J 2:1791-1794),其中抗体编码序列可以单独地与lac Z编码区同框连接至载体中,从而产生融合蛋白;pIN载体Inouye S&Inouye M(1985)Nuc Acids Res 13:3101-3109;Van Heeke G&Schuster SM(1989)J Biol Chem 24:5503-5509;等,其全部以其整体通过引用并入本文)。例如,pGEX载体也可以用于将外源多肽作为与谷胱甘肽5-转移酶(GST)的融合蛋白表达。一般来说,此类融合蛋白是可溶性的并且可以通过吸附和结合基质谷胱甘肽琼脂糖珠从裂解的细胞纯化,随后在游离谷胱甘肽的存在下洗脱。pGEX载体被设计为包括凝血酶或因子Xa蛋白酶裂解位点以使得克隆的靶基因产物可以从GST部分释放。

[1105] 在昆虫系统中,例如苜蓿银纹夜蛾(Autographa californica)核多角体病毒(AcNPV)可以用作表达外源基因的载体。病毒在草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞中生长。抗体编码序列可以单独地克隆至病毒的非必需区(例如多角体蛋白基因)中并且放在AcNPV启动子(例如多角体蛋白启动子)的控制下。

[1106] 在哺乳动物宿主细胞中,可以使用多种基于病毒的表达系统。在腺病毒用作表达

载体的情况下,所关注的抗体编码序列可以连接至腺病毒转录/翻译控制复合物,例如晚期启动子和三联体前导序列。这一嵌合基因然后可以通过体外或体内重组插入腺病毒基因组中。在病毒基因组的非必需区(例如E1或E3区)中的插入将产生活的并且能够在感染的宿主中表达抗体的重组病毒(例如参见Logan J&Shenk T(1984)PNAS 81(12):3655-9,其以其整体通过引用并入本文)。特定的起始信号也可能是插入的抗体编码序列的高效翻译所需的。这些信号包括ATG起始密码子和相邻序列。此外,起始密码子必须与所需编码序列的阅读框同相以确保整个插入片段的翻译。这些外源翻译控制信号和起始密码子可以是多种来源的,天然的和合成的。表达的效率可以通过包括适宜的转录增强子元件、转录终止子等增强(参见例如Bitter G et al.,(1987)Methods Enzymol.153:516-544,其以其整体通过引用并入本文)。

[1107] 另外,可以选择调节所插入序列的表达或以所需特定方式修饰并加工基因产物的宿主细胞品系。蛋白质产物的此类修饰(例如糖基化)和加工(例如裂解)对于蛋白质的功能来说可能是重要的。不同的宿主细胞具有用于蛋白质和基因产物的翻译后加工和修饰的特征性并且特定的机制。可以选择适宜的细胞系或宿主系统以确保所表达的外源蛋白的正确修饰和加工。为此,可以使用具有用于初级转录物的适当加工、基因产物的糖基化和磷酸化的细胞机制的真核宿主细胞。此类哺乳动物宿主细胞包括但不限于CHO、VERO、BHK、Hela、MDCK、HEK 293、NIH 3T3、W138、BT483、Hs578T、HTB2、BT20和T47D、NSO(不内源地产生任何免疫球蛋白链的鼠骨髓瘤细胞系)、CRL7030、COS(例如COS1或COS)、PER.C6、VERO、HsS78Bst、HEK-293T、HepG2、SP210、R1.1、B-W、L-M、BSC1、BSC40、YB/20、BMT10和HsS78Bst细胞。在某些实施方案中,本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体在哺乳动物细胞,例如CHO细胞中产生。

[1108] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体具有降低的岩藻糖含量或没有岩藻糖含量。此类抗体可以使用本领域技术人员已知的技术产生。例如,抗体可以在岩藻糖基化能力缺陷或缺乏的细胞中表达。在一个具体的实例中,敲除α1,6-岩藻糖基转移酶的两个等位基因的细胞系可以用于产生具有减少的岩藻糖含量的抗体。系统(Lonza)是可以用于产生具有减少的岩藻糖含量的抗体的此类系统的一个实例。

[1109] 对于重组蛋白的长期、高产率的产生,可以生成稳定表达细胞。例如,稳定表达本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体的细胞系可以经工程化。在具体的实施方案中,本文所提供的细胞稳定表达轻链/轻链可变区和重链/重链可变区,其缔合形成本文所述的抗体,任选地其中轻链/轻链可变区和重链/重链可变区的至少一个与配体结合部分连接。

[1110] 在某些方面,替代使用含有病毒复制起点的表达载体,宿主细胞可以用通过适宜的表达控制元件(例如启动子、增强子、序列、转录终止子、多腺苷酸化位点等)控制的DNA和可选标志物转化。在引入外源DNA/多核苷酸之后,可以允许工程化的细胞在富集培养基中生长1-2天,并且然后换成选择培养基。重组质粒中的可选标志物赋予对选择的抗性并且允许细胞稳定地整合质粒至其染色体中和生长形成基因座,其随后可以克隆和扩增至细胞系中。此方法可以有利地用于将表达本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗体或其片段的细胞系工程化。此类工程化的细胞系尤其可用于筛选和评估直接或间接地与抗体相互作用的组合物。

[1111] 可以使用多种选择系统,包括但不限于分别在tk-、hgprt-或aprt-细胞中的单纯疱疹病毒胸苷激酶Wigler M et al.,(1977)Cell 11(1):223-32)、次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖基转移酶(Szybalska EH&Szybalski W(1962)PNAS 48(12):2026-2034)和腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(Lowy I et al.,(1980)Cell 22(3):817-23)基因,其全部以其整体通过引用并入本文。此外,抗代谢物抗性可以用作以下基因的选择基础:dhfr,其赋予对甲氨蝶呤的抗性(Wigler M et al.,(1980)PNAS 77(6):3567-70;O'Hare K et al.,(1981)PNAS 78:1527-31);gpt,其赋予对霉酚酸的抗性(Mulligan RC&Berg P(1981)PNAS 78(4):2072-6);neo,其赋予对氨基糖苷G-418的抗性(Wu GY&Wu CH(1991)Biotherapy 3:87-95;Tolstoshev P(1993)Ann Rev Pharmacol Toxicol 32:573-596;Mulligan RC(1993)Science 260:926-932;和Morgan RA&Anderson WF(1993)Ann Rev Biochem 62:191-217;Nabel GJ&Felgner PL(1993)Trends Biotechnol 11(5):211-5);和hygro,其赋予对潮霉素的抗性(Santerre RF et al.,(1984)Gene 30(1-3):147-56),其全部以其整体通过引用并入本文。重组DNA技术领域中通常已知的方法可以常规地应用于选择所需的重组克隆并且此类方法描述于例如Ausubel FM et al.,(eds.),Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,NY(1993);Kriegler M,Gene Transfer and Expression,A Laboratory Manual,Stockton Press,NY(1990);and in Chapters 12and 13,Dracopoli NC et al.,(eds.),Current Protocols in Human Genetics,John Wiley&Sons,NY(1994);Colbère-Garapin F et al.,(1981)J Mol Biol 150:1-14中,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1112] 抗体的表达水平可以通过载体扩增提高(关于综述,参见Bebbington CR&Hentschel CCG,The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning,Vol.3(Academic Press,New York,1987),其以其整体通过引用并入本文)。当表达抗体的载体系统中的标志物是可扩增的时,宿主细胞培养物中存在的抑制剂水平的提高将增加标志物基因的拷贝数。因为扩增的区域与抗体基因相关,所以抗体的产生也增加(Crouse GF等人,(1983)《分子细胞生物学(Mol Cell Biol)》3:257-66,其以其整体通过引用并入本文)。

[1113] 宿主细胞可以与本文所述的两种或更多种表达载体共转染,第一载体编码重链获得的多肽并且第二载体编码轻链获得的多肽。两种载体可以含有一致的可选标志物,这使得能够等同地表达重链和轻链衍生的多肽。宿主细胞可以用不同量的两种或更多种表达载体共转染。例如,宿主细胞可以用以下比率中的任一比率的第一表达载体与第二表达载体转染:约1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:12、1:15、1:20、1:25、1:30、1:35、1:40、1:45或1:50。

[1114] 可替代地,可以使用编码并且能够表达重链和轻链多肽两者的单一载体。在此类情况下,轻链应当放在重链之前以避免过量的毒性游离重链(Proudfoot NJ(1986)Nature 322:562-565;和KöhlerG(1980)PNAS 77:2197-2199,其每一篇以其整体通过引用并入本文)。重链和轻链的编码序列可以包含cDNA或基因组DNA。表达载体可以是单顺反子的或多顺反子的。多顺反子的核酸构建体可以编码2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个基因/核苷酸序列或者2-5、5-10或10-20个范围内的基因/核苷酸序列。例如,双顺反子的核酸构建体可以按以下顺序包含启动子、第一基因(例如本文所述的抗体的重链(任选地与配体结合部分

连接))和第二基因(例如本文所述的抗体的轻链(任选地与配体结合部分连接))。在此类表达载体中,两个基因的转录可以由启动子驱动,而来自第一基因的mRNA的翻译可以是通过帽依赖性(cap-dependent)的扫描机制并且来自第二基因的mRNA的翻译可以是通过非帽依赖性的机制,例如通过IRES。

[1115] 在本文所述的抗体已经通过重组表达产生时,其可以通过本领域已知用于免疫球蛋白分子纯化的任何方法进行纯化,例如通过色谱法(例如离子交换色谱法、亲和色谱法,特别是通过蛋白A后对特定抗原的亲和力,和尺寸排阻柱色谱法)、离心、差异溶解度或通过任何其他用于蛋白质纯化的标准技术。此外,本文所述的抗体可以与本文所述的或本领域中另外已知的异源多肽序列融合以促进纯化。

[1116] 在具体的实施方案中,分离或纯化本文所述的抗体。一般来说,分离的抗体是基本上不含具有与分离的抗体不同的抗原特异性的其他抗体的抗体。例如,在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体的制剂基本上不含细胞物质和/或化学前体。措辞"基本上不含细胞物质"包括其中抗体与分离的或以重组方式产生的细胞的细胞组分分离的抗体的制剂。因此,基本上不含细胞物质的抗体包括具有少于约30%、20%、10%、5%、2%、1%、0.5%或0.1%(以干重计)的异源蛋白质(本文中也称为"污染蛋白质")和/或抗体的变体,例如抗体的不同翻译后修饰形式或抗体的其他不同形式(例如抗体片段)的抗体制剂。当抗体重组产生时,它通常也基本上不含培养基,即培养基占蛋白质制剂体积的少于约20%、10%、2%、1%、0.5%或0.1%。当抗体通过化学合成产生时,它通常基本上不含化学前体或其他化学物质,即它与参与蛋白质合成的化学前体或其他化学物质分离。因此,此类抗体制剂具有少于约30%、20%、10%或5%(以干重计)的除所关注抗体以外的化学前体或化合物。在一个具体的实施方案中,分离或纯化本文所述的抗体。

[1117] 特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体或其片段可以通过本领域中已知的用于合成抗体的任何方法,例如通过化学合成或通过重组表达技术来产生。除非另有指示,否则本文所述的方法采用分子生物学、微生物学、遗传分析、重组DNA、有机化学、生物化学、PCR、寡核苷酸合成和修饰、核酸杂交以及本领域技术范围内的相关领域的常规技术。这些技术描述于例如本文所引用的参考文献中并在文献中有充分说明。参见例如Maniatis T et al.,(1982)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook J et al.,(1989),Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Second Edition,Cold Spring Harbor Laboratory Press;Sambrook J et al.,(2001)Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY;Ausubel FM et al.,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons(1987and annual updates);Current Protocols in Immunology,John Wiley&Sons(1987and annual updates)Gait(ed.)(1984)Oligonucleotide Synthesis:A Practical Approach,IRL Press;Eckstein(ed.)(1991)Oligonucleotides and Analogues:A Practical Approach,IRL Press;Birren B et al.,(eds.)(1999)Genome Analysis:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1118] 在一个具体的实施方案中,本文所述的抗体是通过涉及DNA序列产生(例如经由合成)、基因工程的任何方式制备、表达、产生或分离的抗体(例如重组抗体)。在某些实施方案

中,此类抗体包含不天然存在于动物或哺乳动物(例如人)体内的抗体胚系谱中的序列(例如DNA序列或氨基酸序列)。

[1119] 在一方面,本文提供了一种制造特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体的方法,其包含培养本文所述的细胞或宿主细胞。在一个实施方案中,所述方法体外进行。在某一方面,本文提供了一种制造特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的抗体的方法,其包含使用本文所述的细胞或宿主细胞(例如包含编码本文所述的抗体的多核苷酸的细胞或宿主细胞)表达(例如以重组方式表达)抗体。在一个具体的实施方案中,细胞是分离的细胞。在一个具体的实施方案中,外源多核苷酸已经被引入细胞中。在一个具体的实施方案中,所述方法进一步包含纯化从细胞或宿主细胞获得的抗体的步骤。

[1120] 用于产生多克隆抗体的方法是本领域中已知的(参见例如Chapter 11in:Short Protocols in Molecular Biology,(2002)5th Ed.,Ausubel FM et al.,eds.,John Wiley and Sons,New York,其以其整体通过引用并入本文)。

[1121] 单克隆抗体可以使用本领域中已知的各种技术制备,包括使用杂交瘤、重组和噬菌体展示技术或其组合。例如,单克隆抗体可以使用杂交瘤技术产生,包括本领域中已知的和例如在Harlow E&Lane D,Antibodies:A Laboratory Manual,(Cold Spring Harbor Laboratory Press,2nd ed.1988);Hammerling GJ et al.,in:Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563 681(Elsevier,N.Y.,1981)中传授的那些,其每一篇以其整体通过引用并入本文。如本文所用的术语“单克隆抗体”不限于通过杂交瘤技术产生的抗体。例如,单克隆抗体可以从外源表达本文所述的抗体的多肽或其片段(例如此类抗体的轻链和/或重链)的宿主细胞重组产生。

[1122] 在具体的实施方案中,如本文所用,“单克隆抗体”是由单细胞(例如产生重组抗体的杂交瘤或宿主细胞)产生的抗体,其中如例如通过ELISA或本领域中或本文提供的实例中已知的其他抗原结合或竞争性结合分析所测定,所述抗体特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)。在具体实施方案中,单克隆抗体可以是嵌合抗体或人源化抗体。在某些实施方案中,单克隆抗体是单价抗体或多价(例如二价)抗体。在具体实施方案中,单克隆抗体是单特异性或多特异性抗体(例如双特异性抗体)。例如,本文所述的单克隆抗体可以例如通过如Kohler G&Milstein C(1975)Nature 256:495中所述的杂交瘤方法产生,或可以例如使用如本文所述的技术从噬菌体文库分离。克隆细胞系和由此表达的单克隆抗体的其他制备方法是本领域中众所周知的(参见例如Chapter 11in:Short Protocols in Molecular Biology,(2002)5th Ed.,Ausubel FM et al.,同上)。

[1123] 如本文所用,当抗体包含至少两个(例如两个或更多个)单价结合结构域时,抗体多价(例如双价)结合于抗原,各单价结合结构域能够结合于抗原上的表位。各单价结合结构域可以结合于抗原上的相同或不同表位。

[1124] 使用杂交瘤技术产生和筛选特异性抗体的方法是常规的和本领域中众所周知的。例如,在杂交瘤方法中,小鼠或其他适宜的宿主动物,例如绵羊、山羊、兔、大鼠、仓鼠或猕猴,进行免疫接种,以引发淋巴细胞产生或能够产生用于免疫接种的特异性结合于蛋白质(例如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73))的抗体。可替代地,淋巴细胞可以体外免疫接种。然后使用合适的融合剂(如聚乙二醇)将淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤细胞(Goding JW(Ed),Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,pp.59-103

(Academic Press,1986),其以其整体通过引用并入本文)。另外,RIMMS(多位点重复免疫)技术可以用于对动物进行免疫接种(Kilpatrick KE et al.,(1997)Hybridoma16:381-9,其以其整体通过引用并入本文)。

[1125] 在某些实施方案中,小鼠(或其他动物,如大鼠、猴、驴、猪、绵羊、仓鼠或狗)可以用抗原(例如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73))免疫接种并且在检测到免疫反应时,例如在小鼠血清中检测到对抗原具有特异性的抗体时,收获小鼠脾脏并且分离脾细胞。然后脾细胞通过众所周知的技术与任何合适的骨髓瘤细胞融合,例如与来自可从美国典型培养物保藏(American Type Culture Collection,ATCC®)(Manassas,VA)获得的细胞系SP20的细胞融合,形成杂交瘤。选择杂交瘤并且通过有限稀释法克隆。在某些实施方案中,收集已免疫接种的小鼠的淋巴结并将其与NSO骨髓瘤细胞融合。

[1126] 如此制备的杂交瘤细胞在优选含有抑制未融合的亲本骨髓瘤细胞的生长或存活的一种或多种物质的合适培养基中接种和生长。例如,如果亲本骨髓瘤细胞缺乏酶次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT或HPRT),那么杂交瘤的培养基通常将包括次黄嘌呤、氨基喋呤(aminopterin)和胸苷(HAT培养基),这些物质防止HGPRT缺陷型细胞的生长。

[1127] 具体的实施方案采用有效融合,通过所选择的产抗体细胞支持稳定的高水平抗体产生,并且对例如HAT培养基等培养基敏感的骨髓瘤细胞。在这些骨髓瘤细胞系中有鼠骨髓瘤系,如NSO细胞系,或来源于可从Salk Institute Cell Distribution Center,San Diego,CA,USA获得的MOPC-21和MPC-11小鼠肿瘤的骨髓瘤细胞系,以及可从美国典型培养物保藏,Rockville,MD,USA获得的SP-2或X63-Ag8.653细胞。也已经描述人骨髓瘤和小鼠-人杂交骨髓瘤细胞系用于产生人类单克隆抗体(Kozbor D(1984)《免疫学杂志》133:3001-5;Brodeur等人,《单克隆抗体产生技术和应用(Kozbor D(1984)J Immunol 133:3001-5;Brodeur et al.,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,pp.51-63(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987),其每一篇以其整体通过引用并入本文)。

[1128] 测定使杂交瘤细胞生长的培养基的针对CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的单克隆抗体的产生。由杂交瘤细胞产生的单克隆抗体的结合特异性通过本领域中已知的方法,例如免疫沉淀来测定,或通过体外结合测定法,如放射免疫测定法(RIA)或酶联免疫吸附测定法(ELISA)来测定。

[1129] 在鉴定了产生具有所期望的特异性、亲和力和/或活性的抗体的杂交瘤细胞之后,克隆可以通过有限稀释程序进行亚克隆并通过标准方法生长(Goding JW(Ed),Monoclonal Antibodies:Principles and Practice,同上)。用于达成这一目的合适的培养基包括例如D-MEM或RPMI 1640培养基。另外,杂交瘤细胞可以在动物中作为腹水瘤在体内生长。

[1130] 可以通过常规免疫球蛋白纯化程序,例如蛋白质A-琼脂糖凝胶、羟磷灰石色谱法、凝胶电泳、透析或亲和色谱法,将亚克隆分泌的单克隆抗体与培养基、腹水液或血清适当地分离。

[1131] 本文所述的抗体包括例如识别特异性CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)并且可以通过本领域技术人员已知的任何技术产生的抗体片段。例如,本文所述的Fab和$F(ab')_2$片段可以使用酶,如木瓜蛋白酶(用以产生Fab片段)或胃蛋白酶(用以产生$F(ab')_2$片段),通过免疫球蛋白分子的蛋白水解裂解产生。Fab片段对应于抗体的两个相同臂之一并且含有与重链的VH和CH1结构域配对的完整轻链。$F(ab')_2$片段含有通过铰链区中的二硫键连接的

抗体的两个抗原结合臂。

[1132] 此外,本文所述的抗体还可以使用本领域中已知的各种噬菌体展示方法产生。在噬菌体展示方法中,功能性抗体结构域展示在携带编码其的多核苷酸序列的噬菌体颗粒的表面上。具体来说,编码VH和VL结构域的DNA序列从动物cDNA文库(例如受影响组织的人或鼠cDNA文库)扩增。编码VH和VL结构域的DNA通过PCR与scFv连接子重组在一起并且克隆至噬粒载体中。将载体在大肠杆菌中电穿孔并用辅助噬菌体感染大肠杆菌。用于这些方法中的噬菌体典型地是丝状噬菌体,包括fd和M13,并且VH和VL结构域通常与噬菌体基因III或基因VIII重组融合。表达结合于特定抗原的抗原结合结构域的噬菌体可以用抗原,例如使用标记的抗原或者结合或捕获至固体表面或珠粒的抗原进行选择或鉴别。可以用于制备本文所述的抗体的噬菌体展示方法的实例包括Brinkman U et al.,(1995)J Immunol Methods 182:41-50;Ames RS et al.,(1995)J Immunol Methods 184:177-186;Kettleborough CA et al.,(1994)Eur J Immunol 24:952-958;Persic L et al.,(1997)Gene 187:9-18;Burton DR&Barbas CF(1994)Advan Immunol 57:191-280;PCT申请号PCT/GB91/001134;国际公开号WO 90/02809、WO 91/10737、WO 92/01047、WO 92/18619、WO 93/11236、WO 95/15982、WO 95/20401和WO 97/13844;以及美国专利号5,698,426、5,223,409、5,403,484、5,580,717、5,427,908、5,750,753、5,821,047、5,571,698、5,427,908、5,516,637、5,780,225、5,658,727、5,733,743和5,969,108中公开的那些,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1133] 另外,也可以使用单独的特异性免疫方法或与本领域已知的噬菌体展示技术组合来产生本文所述的抗体。例如,最近已经报道了DNA免疫是一种有效的疫苗接种策略。参见Bolhassani and Yazdi(2009)Avicenna J Med Biotechnol.1:71-88,Liu et al.(2016)Emerg Microbes Infect.5:e33和van der Woning et al.(2016)MAbs.8:1126-1135,其每一篇以其整体通过引用并入本文。可以使用与使用蛋白质本身的传统动物免疫方法相似的方法,用编码感兴趣的蛋白质的DNA对动物进行免疫,并且可以包括相似的初始免疫和加强步骤。DNA免疫后,可以制备杂交瘤细胞。可替代地或另外地,可以从经免疫的动物的组织(例如脾)中分离核酸分子(例如RNA)以产生用于抗体淘选和筛选的相展示文库。

[1134] 如以上参考文献中所描述,在噬菌体选择之后,来自噬菌体的抗体编码区可以分离并用于产生全抗体(包括人类抗体),或任何其他所需抗原结合片段,并且在任何所需宿主(包括哺乳动物细胞、昆虫细胞、植物细胞、酵母和细菌)中表达,例如如下文所描述。重组产生抗体片段如Fab、Fab'和$F(ab')_2$片段的技术也可以使用本领域中已知的方法来利用,如以下中公开的那些方法:PCT公开号WO 92/22324;Mullinax RL et al.,(1992)BioTechniques 12(6):864-9;Sawai H et al.,(1995)Am J Reprod Immunol 34:26-34;和Better M et al.,(1988)Science 240:1041-1043,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1135] 在某些实施方案中,为了产生全抗体,包括VH或VL核苷酸序列、限制位点和保护限制位点的侧接序列的PCR引物可以用于从模板(例如scFv克隆)扩增VH或VL序列。利用本领域技术人员已知的克隆技术,通过PCR扩增的VH结构域可以克隆至表达VH恒定区的载体中,并且通过PCR扩增的VL结构域可以克隆至表达VL恒定区(例如人κ或λ恒定区)的载体中。VH和VL结构域也可以克隆至表达必需恒定区的一个载体中。接着使用本领域技术人员已知的技术将重链转换载体和轻链转换载体共转染至细胞系中,产生表达全长抗体,例如IgG的稳

定或瞬时细胞系。

[1136] 嵌合抗体是抗体的不同部分来源于不同免疫球蛋白分子的分子。例如,嵌合抗体可以含有与人类抗体的恒定区融合的小鼠或大鼠单克隆抗体的可变区。产生嵌合抗体的方法是本领域中已知的。参见例如Morrison SL(1985)Science 229:1202-7;Oi VT&Morrison SL(1986)BioTechniques 4:214-221;Gillies SD et al.,(1989)J Immunol Methods 125:191-202;和美国专利号5,807,715、4,816,567、4,816,397和6,331,415,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1137] 人源化抗体能够结合于预定抗原并且包含基本上具有人免疫球蛋白的氨基酸序列的框架区和基本上具有非人免疫球蛋白(例如鼠免疫球蛋白)的氨基酸序列的CDR。在具体实施方案中,人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区((Fc)的至少一部分,典型地人免疫球蛋白的恒定区的一部分。抗体还可以包括重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。人源化抗体可以选自免疫球蛋白的任何类别,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,和任何同种型,包括IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。人源化抗体可以使用本领域中已知的多种技术产生,包括但不限于CDR-移植(欧洲专利号EP 239400;国际公开号WO 91/09967;和美国专利号5,225,539、5,530,101和5,585,089)、镶嵌(veneering)或表面重塑(resurfacing)(欧洲专利号EP592106和EP 519596;Padlan EA(1991)Mol Immunol 28(4/5):489-498;Studnicka GM et al.,(1994)Prot Engineering 7(6):805-814;和Roguska MA et al.,(1994)PNAS 91:969-973)、链改组(美国专利号5,565,332)和例如美国专利号6,407,213、美国专利号5,766,886、国际公开号WO 93/17105;Tan P et al.,(2002)J Immunol 169:1119-25;Caldas C et al.,(2000)Protein Eng.13(5):353-60;Morea V et al.,(2000)Methods 20(3):267-79;Baca M et al.,(1997)J Biol Chem 272(16):10678-84;Roguska MA et al.,(1996)Protein Eng 9(10):895 904;Couto JR et al.,(1995)Cancer Res.55(23Supp):5973s-5977s;Couto JR et al.,(1995)Cancer Res 55(8):1717-22;Sandhu JS(1994)Gene 150(2):409-10and Pedersen JT et al.,(1994)J Mol Biol 235(3):959-73中公开的技术,其全部以其整体通过引用并入本文。还参见美国申请公开号US 2005/0042664A1(2005年2月24日),其以其整体通过引用并入本文。

[1138] 已经描述了制造多特异性抗体(例如双特异性抗体)的方法,参见例如美国专利号7,951,917;7,183,076;8,227,577;5,837,242;5,989,830;5,869,620;6,132,992和8,586,713,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1139] 单域抗体,例如缺乏轻链的抗体,可以通过本领域中众所周知的方法产生。参见Riechmann L&Muyldermans S(1999)J Immunol 231:25-38;Nuttall SD et al.,(2000)Curr Pharm Biotechnol 1(3):253-263;Muyldermans S,(2001)J Biotechnol 74(4):277-302;美国专利号6,005,079;和国际公开号WO 94/04678、WO 94/25591和WO 01/44301,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1140] 此外,特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原的抗体又可以使用本领域的技术人员众所周知的技术用以产生“模拟”抗原的抗个体基因型抗体。参见例如Greenspan NS&Bona CA(1989)FASEB J 7(5):437-444;and Nissinoff A(1991)J Immunol 147(8):2429-2438,其每一篇以其整体通过引用并入本文。

[1141] 在具体实施方案中,结合于与本文所述的抗CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗

体相同的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)表位的本文所述的抗体是人类抗体。在具体实施方案中,竞争性阻断(例如以剂量依赖性方式)本文所述的任一抗体结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的本文所述的抗体是人类抗体。人类抗体可以使用本领域中已知的任何方法产生。例如,可以使用不能表达功能性内源免疫球蛋白,但是可以表达人类免疫球蛋白基因的转基因小鼠。具体来说,人重链和轻链免疫球蛋白基因复合物可以随机地或通过同源重组引入小鼠胚胎干细胞中。可替代地,除了人重链和轻链基因之外,还可以将人可变区、恒定区和多样性区域引入小鼠胚胎干细胞中。可以与通过同源重组引入人免疫球蛋白基因座分开或同时,使小鼠重链和轻链免疫球蛋白基因不具功能性。具体来说,J_H区的纯合缺失阻止内源抗体产生。使经修饰的胚胎干细胞扩增并显微注射至囊胚中以产生嵌合小鼠。接着饲养嵌合小鼠以产生表达人类抗体的纯合子代。以正常方式,用所选抗原,例如抗原(例如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73))的全部或一部分对转基因小鼠进行免疫接种。可以使用常规杂交瘤技术,从进行免疫接种的转基因小鼠获得针对所述抗原的单克隆抗体。转基因小鼠所携带的人免疫球蛋白转基因在B细胞分化期间重排,并且随后经历类别转换和体细胞突变。因此,使用此类技术,有可能产生治疗上有用的IgG、IgA、IgM和IgE抗体。关于用于产生人类抗体的这种技术的综述,参见Lonberg N&Huszar D(1995)Int Rev Immunol 13:65-93,以其整体通过引用并入本文。关于用于产生人类抗体和人类单克隆抗体的这种技术和用于产生此类抗体的方案的详细论述,参见例如国际公开号WO 98/24893、WO 96/34096和WO 96/33735;和美国专利号5,413,923、5,625,126、5,633,425、5,569,825、5,661,016、5,545,806、5,814,318和5,939,598,其全部以其整体通过引用并入本文。能够产生人类抗体的小鼠的实例包括Xenomouse™(Abgenix,Inc.;美国专利号6,075,181和6,150,184)、HuAb-Mouse™(Mederex,Inc./Gen Pharm;美国专利号5,545,806和5,569,825)、Trans Chromo Mouse™(Kirin)和KM Mouse™(Medarex/Kirin),其全部以其整体通过引用并入本文。

[1142] 特异性结合于CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)的人类抗体可以通过包括上述噬菌体展示方法在内的本领域中已知的多种方法,使用来源于人免疫球蛋白序列的抗体文库来制备。还参见美国专利号4,444,887、4,716,111和5,885,793;以及国际公开号WO 98/46645、WO 98/50433、WO 98/24893、WO 98/16654、WO 96/34096、WO 96/33735和WO 91/10741,其全部以其整体通过引用并入本文。

[1143] 在某些实施方案中,人类抗体可以使用小鼠-人杂交瘤产生。例如,用EB病毒(EBV)转化的人外周血淋巴细胞可以与小鼠骨髓瘤细胞融合以产生分泌人类单克隆抗体的小鼠-人杂交瘤,并且可以对这些小鼠-人杂交瘤进行筛选以确定分泌特异性结合于靶抗原(例如CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73))的人类单克隆抗体的小鼠-人杂交瘤。此类方法是已知的并且本领域中予以描述,参见例如Shinmoto H et al.,(2004)Cytotechnology 46:19-23;Naganawa Y et al.,(2005)Human Antibodies 14:27-31,其每一篇以其整体通过引用并入本文。

[1144] 5.7试剂盒

[1145] 还提供了试剂盒,其包含本文所述的一种或多种抗体或其药物组合物或缀合物。在一个具体的实施方案中,本文提供了一种药包或试剂盒,其包含一个或多个容器,所述一个或多个容器填充有本文所述的药物组合物的成分中的一种或多种,如本文所提供的一种

或多种抗体。在某些实施方案中,试剂盒含有本文所述的药物组合物和任何预防剂或治疗剂,如本文所述的那些。在某些实施方案中,试剂盒可以含有T细胞有丝分裂原,例如植物血细胞凝集素(PHA)和/或佛波醇肉豆蔻乙酸酯(phorbol myristate acetate,PMA),或TCR复合物刺激抗体,如抗CD3抗体和抗CD28抗体。任选地与所述容器相关联的可以是呈由管理医药或生物产品的制造、使用或销售的政府机构规定的形式的注意事项,所述注意事项反映了所述机构批准制造、使用或销售供人施用。

[1146] 还提供了可以用于以上方法的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒在一个或多个容器中包含本文所述的抗体,优选纯化的抗体。在一个具体的实施方案中,本文所述的试剂盒含有基本上分离的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原作为对照。在另一个具体的实施方案中,本文所述的试剂盒进一步包含不与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原反应的对照抗体。在另一个具体的实施方案中本文所述的试剂盒含有用于检测抗体与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原的结合的一个或多个元件(例如抗体可以缀合于可检测底物,例如荧光化合物、酶底物、放射性化合物或发光化合物,或识别第一抗体的第二抗体可以缀合于可检测底物)。在具体的实施方案中,本文提供的试剂盒可以包括重组产生或化学合成的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原。试剂盒中提供的CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原还可以附接至固体载体。在一个更具体的实施方案中,上述试剂盒的检测装置包括附接CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原的固体载体。此类试剂盒还可以包括非附接的报告物标记的抗人抗体或抗小鼠/大鼠抗体。在此实施方案中,抗体与CD73(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)抗原的结合可以通过所述报告物标记的抗体的结合来检测。在一个实施方案中,本发明涉及本发明的试剂盒的用途,其用于体外分析和/或检测生物样品中的CD73抗原(例如人、小鼠或食蟹猴CD73)。

[1147] 6.实施例

[1148] 本节(即第6节)中的实施例是作为示例而非限制来提供的。

[1149] 6.1实施例1:抗CD73抗体的表征

[1150] 本实施例描述了与CD73(例如人CD73、食蟹猴CD73或小鼠CD73)结合的抗体的产生和表征。具体而言,本实施例描述了特异性结合人CD73、抑制人CD73的酶活性,并在结合后介导人CD73内化的鼠和嵌合抗体。

[1151] 6.1.1抗CD73抗体的生成

[1152] 通过用重组人CD73蛋白或编码人CD73的DNA免疫小鼠,扩增编码来自经免疫的小鼠的脾B细胞的重链可变区和轻链可变区的核酸序列(例如RNA或互补DNA序列),将这些序列组装成载体以形成专有的噬菌体展示文库,并选择产生对人CD73(NCBI参考序列:AAH65937,SEQ ID NO:129,R&D Systems,5795EN)具有结合亲和力的抗体的噬菌体克隆来鉴定抗CD73抗体。进一步表征了三种选择的抗体,命名为BA010、BA011和BA012。BA010、BA011和BA012的重链可变区和轻链可变区氨基酸序列分别示于SEQ ID NOs:19和33;20和34;和21和35中。将恒定区与这些可变区融合以形成本文所述的抗体。例如,鼠抗体BA012包含Igκ轻链(SEQ ID NO:92)和具有N297A取代的IgG2a重链(SEQ ID NO:64)(根据EU编号系统编号)。

[1153] 通过将BA010、BA011和BA012的重链和轻链的可变区分别移植到具有N297A取代的人IgG_1重链的恒定区(根据EU编号系统进行编号)和人Igκ轻链的恒定区来产生嵌合抗体。

所得的源自BA010、BA011和BA012的嵌合抗体命名为BA013、BA014和BA015,关于其重链和轻链,分别如SEQ ID NO:65和94、67和95、70和96中所示。类似地,通过将BA012的重链和轻链的可变区移植到各种人恒定区来产生其他嵌合抗体。例如,如SEQ ID NO:71(重链)和96(轻链)中所示的BA016包含人IgG_2恒定结构域。如SEQ ID NO:73(重链)和96(轻链)中所示的BA017包含人IgG_1-A330S-P331S/IgG_2杂合恒定结构域。如SEQ ID NO:75(重链)和96(轻链)中所示的BA018包含人IgG_1-N297A/IgG_2杂合恒定结构域。

[1154] 6.1.2抗CD73抗体与重组CD73的结合

[1155] 表面等离子体共振(SPR)用于使用BIAcore®T200系统(GE Healthcare)确定BA013、BA014和BA015与重组CD73的亲和力。具体而言,使用处于10μl/min的流速的15秒注射以达到约80个共振单位(RU),在S系列传感器芯片蛋白A(Series S Sensor Chip Protein A)(GE Healthcare Ltd,cat#29-1275-56)上捕获2μg/ml稀释于运行缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl,3mM EDTA和0.05%表面活性剂P20)中的抗体。将与稀释于运行缓冲液中的6xHis标签融合的重组人、食蟹猴或小鼠CD73蛋白(分别为R&D Systems,5795EN;Sino Biological,90192-C08H;和R&D Systems,4488EN)(浓度为约0.14至33nM)以30μl/min的流速流经芯片表面(具有5分钟的缔合阶段和20分钟的解离阶段)。在循环之间通过10mM甘氨酸,pH 1.5的30秒注射来再生传感器芯片。使用BiaEvaluation 3.1软件的全局数据分析选项,评估了传感图并将其拟合到简单的Langmuir 1:1相互作用模型。通过目视检查偏差和曲线拟合以及通过评估Rmax、Chi2和Tc的参数来验证数据质量。由传感图分析确定结合动力学(K_a、K_d和K_D),并显示在表7和8中。两种参照抗CD73抗体(称为参照抗体1(“RA001”)和参照抗体2(“RA002”))用于比较。

[1156] 表7.抗CD73抗体的基于SPR的亲和力测量

[1157]

	人CD73			食蟹猴CD73			小鼠CD73		
克隆	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)
BA013	1.0E+06	2.9E-03	**2.8**	3.0E+05	2.0E-04	**0.7**	4.2E+04	6.1E-04	**14.5**
BA014	4.6E+07	4.2E-04	**0.010**	5.0E+04	3.0E-05	**0.6**	2.5E+04	2.3E-04	**9.4**
BA015	2.8E+07	4.1E-04	**0.015**	3.1E+05	8.7E-05	**0.3**	6.1E+04	6.0E-04	**10**

[1158] 表8.BA015和参照抗CD73抗体之间的亲和力比较

[1159]

	人CD73			食蟹猴CD73		
克隆	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)
BA015	2.27E+06	2.00E-04	**0.088**	1.14E+06	8.30E-05	**0.07**
RA001	7.73E+05	3.49E-05	**0.045**	6.81E+05	2.04E-07	**0.03**
RA002	1.07E+06	1.99E-04	**0.186**	4.55E+05	1.52E-05	**0.3**

[1160] 6.1.3抗CD73抗体与表达CD73的细胞的结合

[1161] 通过评估抗CD73抗体BA013、BA014和BA015与异位表达全长人、食蟹猴或小鼠CD73的细胞的结合,来确定其对膜缔合的CD73的亲和力。简而言之,用包含在CMV启动子的控制

下的小鼠、食蟹猴或人CD73编码序列的慢病毒载体转导中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,并通过抗生素选择产生稳定的CHO-CD73细胞。使用阳性对照抗体通过流式细胞术验证CD73的表达。使稳定的CHO-CD73细胞在补充有10%热失活的FBS的RPMI培养基中于37℃和5%CO_2在悬浮培养中生长。为了进行结合分析,将稳定的CHO-CD73细胞与从0.005至10μg/ml稀释于FACS缓冲液(PBS,2mM EDTA,0.5%BSA,pH 7.2)中的八点剂量滴定的测试或同种型对照抗体在4℃下温育30分钟。使用具有Igλ轻链的RA001进行比较。将细胞在FACS缓冲液中洗涤两次,并与FITC缀合的小鼠抗人kappa检测抗体(用于BA013、BA014和BA015;Life Technologies,HP6062,在FACS缓冲液中以1:100稀释)或FITC缀合的山羊抗-人lambda检测抗体(用于参照抗体1;BD Biosciences,644139,在FACS缓冲液中以1:100稀释)在4℃下温育30分钟。然后将细胞洗涤两次并使用LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences)进行分析。使用FACS DIVA和WEHI Weasel软件分析FACS数据,并使用Graphpad Prism软件绘图。

[1162] 如图1中所示,BA013、BA014、BA015和RA001各自显示出与小鼠、食蟹猴和人CD73的剂量依赖性结合。

[1163] 6.1.4抗CD73抗体对CD73酶活性的抑制

[1164] 在异位表达人CD73的活细胞上评估了抗CD73抗体抑制CD73的酶活性的能力。简而言之,用包含在EF1a启动子的控制下的人CD73编码序列的慢病毒载体转导Jurkat细胞或CHO细胞。通过荧光激活细胞分选(FACS ARIA Fusion)生成稳定的细胞系,并使用阳性对照抗CD73抗体RA001通过流式细胞术验证CD73的表达。使细胞在补充有10%热失活的FBS的RPMI培养基中于37℃和5%CO_2在悬浮培养物中生长。为了进行酶活性分析,将CHO或Jurkat细胞以每孔5×10^4个细胞的密度接种在平底组织培养板上。将八点剂量滴定的抗CD73抗体或同种型对照抗体从0.005至10μg/ml添加到细胞中,以达到50μl/孔的最终体积。一小时温育后,向每个孔中添加25μl的300μM单磷酸腺苷(AMP),以允许CD73于37℃和5%CO_2水解AMP 20分钟。然后将细胞沉淀,并在白色平底组织培养板中将约75μl的上清液与25μl的12μM三磷酸腺苷(ATP)混合。之后立即将100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega)添加到每个孔中,并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。

[1165] 发光水平与每个样品中的CD73活性相关,因为AMP抑制了萤光素酶反应,而CD73对AMP水解则减轻了抑制。因此,如图2A中所示,BA013、BA014、BA015和RA001各自抑制在Jurkat细胞上表达的CD73的酶活性。表9中呈现了图2A中抗CD73抗体计算的曲线下面积(AUC)值。使用表达CD73的CHO细胞观察到BA015的相似的抑制(图2B)。

[1166] 表9.图2A中抗CD73的AUC值

[1167]

抗体	AUC
BA013	215.2
BA015	239
BA014	260
RA001	407.9

[1168] 6.1.5 CD73结合后抗CD73抗体的内化

[1169] 使用细胞毒性测定法分析抗CD73抗体进入细胞的内化,并使用活细胞成像方法评估抗体介导的CD73的内化。

[1170] 细胞毒性测定法采用抗体-药物缀合物αHFc-NC-MMAE(与一甲基澳瑞他汀E(MMAE)缀合的抗人IgG Fc抗体,具有不可裂解的接头,Moradec LLC),其可以在内化后将细胞毒性有效载荷MMAE转运到细胞质中。简而言之,如第6.1.4节中所述,异位表达人CD73的Jurkat细胞系以每孔2×10^4的密度铺板在白色平底组织培养板上。将八点剂量滴定的抗CD73抗体或同种型对照抗体从0.005至10μg/ml和与该抗体相同浓度的αHFc-NC-MMAE一起添加到细胞,以达到100μl/孔的最终体积。在37℃和5%CO_2下温育72小时后,向每个孔中添加90μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录代表细胞存活力的发光。

[1171] 如图3A中所示,与BA015、RA001或RA002以及αHFc-NC-MMAE一起温育,以剂量依赖的方式引起了表达CD73的Jurkat细胞的细胞死亡。表10中呈现了图3A中抗CD73抗体的计算的AUC值。该结果表明,BA015、RA001和RA002在CD73结合后得以内化。

[1172] 表10.图3A中抗CD73的AUC值

[1173]

抗体	AUC
BA015	20.81
RA002	30.92
RA001	35.98

[1174] 通过共聚焦荧光显微镜对活细胞的成像显示了CD73的内化。具体而言,首先将异位表达HaloTag®-CD73融合蛋白的Jurkat细胞(通过如第6.1.4节中所述的方法生成)与1μM CellTrace远红细胞增殖染料(Life Technologies)于37℃和5%CO_2温育30分钟以标记细胞体。然后将细胞在PBS中洗涤,并用不透膜的HaloTag® Alexa Fluor™ 488配体(Promega,1μM)于37℃和5%CO_2染色15分钟,以在细胞表面标记HaloTag®-CD73融合蛋白。将标记的细胞以每孔15,000个细胞的密度重悬于384孔显微镜平板中的新鲜培养基中,并与10μg/ml的抗CD73抗体或同种型对照抗体一起温育。使用ImageXpress微共聚焦高视野显微镜(Molecular Devices)于37℃和5%CO_2收集实时图像,并在6小时的过程中每小时在Cy5通道(CellTrace远红细胞增殖染料)和FITC通道(HaloTag® Alexa Fluor™ 488)中采集图像)。总之,对于每个时间点的每种条件,均获取了四张图像(放大40倍),从而平均分析了648个细胞(±87个细胞,标准差)。使用MetaXpress分析软件(Molecular Devices)进行图像分析以定量被内化的CD73的量。

[1175] 如图3B(代表性图像)和3C(成像数据的定量)中所示,BA015和RA001各自促进快速的CD73内化,如由胞质溶胶中的Alexa Fluor™ 488的荧光所证明的。

[1176] 6.2实施例2:人源化抗CD73抗体的生成和表征

[1177] 本实施例描述了特异性结合CD73(例如,人CD73、食蟹猴CD73和小鼠CD73)的人源化抗体的生成和表征。

[1178] 6.2.1人源化抗CD73抗体的生成

[1179] 通过将BA012的重链和轻链CDR序列移植到人抗体框架区中来产生BA012的人源化变体。示例性的人源化变体BA019包括包含SEQ ID NO:77的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在人框架区中,变体在重链可变区(V_H)中掺入了氨基酸取

代G24A/R98S,和/或在轻链可变区(V_L)中掺入了F71Y。另外,变体在CDR中掺入了氨基酸取代,如CDRH2中的N55S/N61S或N55A/N61A,以及CDRL1中的N31I/Y32S。表1-4中公开了人源化抗体BA019-BA034的序列。具体而言,命名为BA020的人源化抗CD73抗体包括包含SEQ ID NO:79的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。命名为BA025的另一人源化抗CD73抗体包括包含SEQ ID NO:85的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。

[1180] 6.2.2人源化和嵌合抗CD73抗体与重组CD73的结合

[1181] 使用第6.1.2节中所述的方法通过SPR测定一些人源化抗CD73抗体(BA019-BA022和BA024-BA030)对人或食蟹猴CD73的亲和力。BA012、RA001和RA002用作对照。由结合曲线测定的结合动力学(K_a、K_d和K_D)示于表11中。

[1182] 表11.通过SPR所测量的抗CD73抗体与CD73的亲和力

[1183]

克隆	人CD73			食蟹猴CD73		
	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (nM)
RA001	7.39E+05	1.24E-05	**0.02**	3.38E+05	2.96E-05	**0.09**
RA002	4.14E+05	7.19E-05	**0.17**	3.57E+05	7.49E-05	**0.21**
BA012	1.46E+06	6.17E-05	**0.04**	1.47E+06	7.23E-05	**0.05**
BA019	1.21E+06	1.21E-04	**0.1**	9.88E+05	1.28E-04	**0.13**
BA020	1.12E+06	7.35E-05	**0.06**	1.06E+06	9.83E-05	**0.09**
BA021	9.82E+05	1.66E-04	**0.17**	9.38E+05	1.82E-04	**0.19**
BA022	1.07E+06	8.57E-05	**0.08**	1.01E+06	1.05E-04	**0.1**
BA024	1.09E+06	7.43E-04	**0.68**	9.20E+05	6.45E-04	**0.7**
BA025	1.22E+06	2.29E-04	**0.19**	1.14E+06	2.60E-04	**0.23**
BA026	1.13E+06	1.85E-04	**0.17**	1.05E+06	2.16E-04	**0.21**
BA027	1.23E+06	9.40E-04	**0.76**	1.16E+06	9.83E-04	**0.85**
BA028	1.13E+06	1.20E-03	**1.1**	1.06E+06	1.29E-03	**1.2**
BA029	1.20E+06	4.42E-04	**0.37**	1.13E+06	4.70E-04	**0.42**
BA030	1.08E+06	3.63E-04	**0.34**	1.02E+06	3.95E-04	**0.39**

[1184] 类似地,嵌合(鼠可变结构域+人恒定结构域)抗体BA016和BA018的结合动力学示于表12中。具体而言,将RA001和RA002的不同Fc变体以及鼠抗体BA012用于比较。

[1185] 表12.具有不同Fc区的抗CD73抗体之间的亲和力比较

[1186]

克隆	Fc	人CD73	食蟹猴CD73	小鼠CD73

[1187]

		K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)
BA012	IgG1-N297A	1.47E+06	8.11E-05	**0.06**	1.36E+06	9.46E-05	**0.07**	8.90E+06	7.07E-03	**0.79**
BA016	IgG2	1.33E+06	3.38E-04	**0.25**	1.29E+06	3.27E-04	**0.25**	3.15E+06	7.85E-03	**2.50**
BA018	IgG1/IgG2 hybrid	1.40E+06	1.51E-04	**0.10**	1.41E+06	1.65E-04	**0.01**	8.37E+06	1.58E-02	**1.90**
RA001	IgG1-N297A	3.16E+05	1.89E-05	**0.06**	2.95E+05	1.66E-05	**0.06**	8.88E+04	2.19E-05	**0.25**
	IgG2	4.17E+05	8.85E-05	**0.21**	3.39E+05	1.09E-04	**0.32**	1.50E+05	9.95E-05	**0.70**
	IgG1/IgG2 hybrid	3.25E+05	1.30E-05	**0.04**	3.08E+05	2.48E-05	**0.09**	1.40E+05	4.36E-06	**0.03**
RA002	IgG1-N297A	3.71E+05	7.37E-05	**0.20**	3.89E+05	8.19E-05	**0.21**	NB	NB	NB
	IgG4-S228P	4.14E+05	7.19E-05	**0.17**	3.57E+05	7.49E-05	**0.21**	NB	NB	NB

[1188] NB:无结合

[1189] 6.2.3人源化抗CD73抗体与表达CD73的细胞的结合

[1190] 确定了人源化的抗CD73抗体对膜缔合的CD73的亲和力。具体而言,使用如实施例6.1.3中所述的方法,生成异位表达全长人或食蟹猴CD73的CHO细胞,并检查抗体与细胞的结合。还检查了BA015、RA001和RA002用于比较。

[1191] 如图4A-4P和5A-5P中所示,每种测试的人源化抗体BA019-BA030以及嵌合抗体BA015和两种参照抗体而非同种型对照,表现出与食蟹猴CD73(图4A-4P)和人CD73(图5A-5P)的剂量依赖性的结合。表13和表14分别呈现了图4B-4P和图5B-5P中抗CD73抗体的计算的AUC值。

[1192] 表13.图4B-4P中抗CD73抗体的AUC值

[1193]

抗体	AUC
RA001	1848

[1194]

抗体	AUC
BA026	1881
BA030	1920
RA002	2054
BA028	2178
BA021	2196
BA027	2212
BA029	2267
BA023	2285
BA024	2340
BA022	2386
BA019	2421
BA015	2441
BA020	2486
BA025	2827

[1195] 表14.图5B-5P中抗CD73抗体的AUC值

[1196]

抗体	AUC
RA002	61111
BA030	68786
BA026	72777
RA001	77155
BA028	90740
BA023	97165
BA029	97805
BA024	99898
BA027	101503
BA019	102780
BA025	103903
BA021	108065

[1197]

抗体	AUC
BA015	112756
BA020	113013
BA022	123732

[1198] 6.2.4抗CD73抗体对CD73酶活性的抑制

[1199] 使用与实施例6.1.4中所述相同的方法评估人源化抗CD73抗体抑制CD73的酶活性的能力。还检查了BA015、RA001和RA002用于比较。

[1200] 如图6A-6P中所示,每种测试的人源化抗体BA019-BA030以及嵌合抗体BA015和两种参照抗体,而非同种型对照,抑制Jurkat细胞上表达的CD73的酶活性。表15中呈现了图6B-6P中抗CD73抗体的计算的AUC值。

[1201] 表15.图6B-6P中抗CD73抗体的AUC值

[1202]

抗体	AUC
BA021	301.6
BA025	317.5
BA015	327.5
BA019	329.2
BA024	360.8
BA028	368.4
BA020	377.8
RA002	384.4
BA022	385.8
BA026	386.6
BA023	386.7
BA030	396.9
BA029	400.5
RA001	436.4
BA027	442.2

[1203] 另外,使用生化测定法评估了人源化抗体抑制CD73酶活性的能力。具体而言,将与6xHis标签融合的重组人CD73(R&D Systems,5795EN)在测定缓冲液(25mM Tris,pH 7.5,5mM $MgCl_2$和0.005%Tween-20)中与白色镍包被的96孔板于4℃交联过夜。将孔轻轻洗涤两次,并以50μl/孔的最终体积从0.005至10μg/ml添加八点剂量滴定的抗CD73抗体或同种型对照抗体。将样品于37℃和5%CO_2温育1小时,并向每个孔中加入50μl的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo®(Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。还检查了BA015、RA001和RA002用于比较。

[1204] 类似于上述基于细胞的测定法,在该生化测定法中,发光水平与每个样品中的CD73活性相关,因为AMP抑制了萤光素酶反应,并且CD73对AMP的水解减轻了抑制。因此,如

图7A-7P中所示,每种测试的人源化抗体BA019-BA030以及嵌合抗体BA015和两种参照抗CD73抗体,而非同种型对照,抑制重组CD73的酶活性。表16中呈现了图7B-7P中抗CD73抗体的计算的AUC值。

[1205] 表16.图7B-7P中抗CD73抗体的AUC值

[1206]

抗体	AUC
BA025	66.11
BA021	71.93
BA022	82.64
RA001	85.1
BA027	85.87
BA029	88.63
BA015	91.2
BA026	95.04
BA020	95.3
BA019	98.11
BA024	110.8
BA023	116
BA030	116.1
BA028	124.5

[1207]

抗体	AUC
RA002	171.3

[1208] 6.2.5抗CD73抗体介导CD73内化

[1209] 使用如第6.1.5节中所述的细胞毒性测定法分析人源化抗CD73抗体进入细胞的内化。

[1210] 如图8A-8M中所示,与BA019-BA027和BA030的每一个以及αHFc-NC-MMAE一起温育,以剂量依赖的方式引起表达CD73的Jurkat细胞的细胞死亡。该结果表明在CD73结合后这些抗CD73抗体的剂量依赖性内化。

[1211] 6.3实施例3:抗CD73-TGFβ陷阱(Trap)融合蛋白的生成和表征

[1212] 该实施例描述了包含CD73结合部分和TGFβ结合部分(“TGFβ陷阱”)的抗体的生成和表征。在本实施例和实施例4中,这些抗体也称为抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白。

[1213] 6.3.1抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白的生成

[1214] 示例性的抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白包含第一多肽,所述第一多肽从N端到C端包

含本文所述的抗CD73抗体的重链、肽接头和TGFβR2的细胞外结构域;以及第二多肽,所述第二多肽包含抗CD73抗体的轻链。表6中公开了示例性肽接头、“TGFβ陷阱”部分和抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白的序列。

[1215] 具体而言,命名为BA035的抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白包括包含SEQ ID NO:113的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列的轻链。命名为BA036的另一抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白包括包含SEQ ID NO:114的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。命名为BA037的第三示例性抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白包括包含SEQ ID NO:115的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:97的氨基酸序列的轻链。在本实施例和实施例4中检查了BA035和BA037。在以下实验中,另外两种抗体用于比较:(i)BA012(具有与BA035的抗CD73部分相同的序列的抗CD73抗体)用于代表BA035的CD73结合部分的活性;(ii)同种型-TGFβ陷阱(包含肽接头和TGFβR2的细胞外结构域的同种型对照抗体)用于代表BA035和BA037的TGFβ结合部分的活性。没有肽接头或TGFβR2的细胞外结构域的同种型对照抗体用于代表基线。BA035和相应的同种型对照以小鼠IgG2a形式,在重链恒定区具有N297A取代。BA037和相应的对照是具有N297A突变的人IgG1形式的人源化抗体。

[1216] 6.3.2抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白与CD73的结合

[1217] 使用BIAcore® T200系统(GE Healthcare)通过表面等离子体共振(SPR)确定BA037对重组CD73的结合亲和力。使用芯片固定化的小鼠抗人IgG(GE Healthcare,人抗体捕获试剂盒,BR100839)在CM5传感器芯片(GE Healthcare,Series Sensor Chip CM5,29-1496-03)上捕获了BA037(人抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白)、BA025(与BA037的抗CD73部分具有相同序列的抗CD73抗体)或同种型TGFβ陷阱。具体而言,使用处于10μl/min的流速的30秒注射捕获稀释于运行缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl,3mM EDTA和0.05%表面活性剂P20)中的抗体,以达到对于动力学分析的最佳捕获水平(对于BA025为约55RU,且对于BA037和同种型TGFβ陷阱为约60RU)。对于每个实验分别确定达到最佳捕获水平的抗体浓度。将以约0.098至100nM的浓度稀释于运行缓冲液中的重组人、食蟹猴或小鼠CD73蛋白(分别为R&D Systems,5795EN;Sino Biological,90192-C08H;和Sino Biological,50231-M08H)以100μl/min的流速施加于芯片表面(具有3分钟的缔合阶段和20分钟的解离阶段)。在循环之间用3M $MgCl_2$的30秒注射来再生传感器芯片。使用BIAcore® T200评估软件v3.0(GE Healthcare)用Langmuir 1:1结合模型确定动力学参数。该分析假定抗体的每个Fab臂与一个二聚体CD73分子相互作用。通过目视检查偏差和曲线拟合以及通过评估U值、Rmax、Chi2和Tc的参数来验证数据质量。由传感图分析确定结合动力学(K_a、K_d和K_D),并显示在表17中。值是三个实验的几何平均值。对于小鼠CD73,未观察到与BA037或BA025的可测量的结合。对于CD73,未观察到与同种型-TGFβ陷阱的可测量的结合。

[1218] 表17.BA025和BA037结合CD73的基于SPR的亲和力测量

[1219]

	人CD73			食蟹猴CD73		
克隆	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D (nM)
BA037	4.79E+06	3.31E-04	**0.069**	1.97E+06	2.40E-04	**0.122**
BA025	3.87E+06	3.23E-04	**0.083**	1.64E+06	2.33E-04	**0.143**

[1220] 6.3.3抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白与TGFβ的结合

[1221] 使用BIAcore® T200系统(GE Healthcare)通过表面等离子体共振(SPR)确定BA037对重组TGFβ的结合亲和力。使用芯片固定化的小鼠抗人IgG(GE Healthcare,人抗体捕获试剂盒,BR100839)在CM5传感器芯片(GE Healthcare,Series Sensor Chip CM5,29-1496-03)上捕获了BA037、BA025或同种型TGFβ陷阱。具体而言,使用处于10μl/min的流速的30秒注射捕获稀释于运行缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl,3mM EDTA和0.05%表面活性剂P20)中的抗体,以达到对于动力学分析的最佳捕获水平(对于BA025为约110RU,且对于BA037和同种型TGFβ陷阱为约120RU)。对于每个实验分别确定达到最佳捕获水平的抗体浓度。在该实施例中使用重组人TGFβ1、TGFβ2或TGFβ3蛋白(分别为Peprotech,AF-100-21C;Peprotech,100-35B;Peprotech,AF-100-36E)。将以约0.0312至32nM的浓度稀释于运行缓冲液中的每种TGFβ以100μl/min的流速流经芯片表面(具有3分钟的缔合阶段和20分钟的解离阶段)。在循环之间用3M $MgCl_2$的30秒注射来再生传感器芯片。使用BIAcore® T200评估软件v3.0(GE Healthcare)用Langmuir 1:1结合模型确定动力学参数。分析假定抗体的每个Fab臂与一个二聚体CD73分子相互作用。通过目视检查偏差和曲线拟合以及通过评估U值、Rmax、Chi2和Tc的参数来验证数据质量。由传感图分析确定结合动力学(K_a、K_d和K_D),并显示在表18中。值是三个实验的几何平均值。

[1222] 表18.BA037和BA025结合TGFβ的基于SPR的亲和力测量

[1223]

	人TGFβ1			人TGFβ2			人TGFβ3		
克隆	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D	K_a (1/Ms)	K_d (1/s)	K_D
BA037	9.66E+07	2.05E-04	**2.1 pM**	5.54E+07	8.85E-02	**1.6 nM**	5.00E+07	2.09E-04	**4.2 pM**
同种型-TGFβ陷阱	7.01E+07	9.63E-05	**1.4 pM**	5.67E+07	1.78E-01	**1.5 nM**	6.16E+07	1.40E-04	**2.3 pM**

[1224] 6.3.4抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白与表达CD73的细胞的结合

[1225] 评估了BA035对膜缔合的CD73的亲和力。具体而言,用包含在CMV启动子的控制下的全长小鼠CD73编码序列的慢病毒载体转导CHO细胞,并通过抗生素选择产生稳定的CHO-muCD73细胞。使用阳性对照抗体通过流式细胞术验证了小鼠CD73的表达。使稳定的CHO-muCD73细胞在补充有10%热失活的FBS的RPMI培养基中于37℃和5%CO_2在悬浮培养物中生

长。为了进行结合分析,将稳定的CHO-muCD73细胞与从0.005至10μg/ml稀释于FACS缓冲液(PBS,2mM EDTA,0.5%BSA,pH 7.2)中的八点剂量滴定的BA035、BA012、同种型-TGFβ陷阱或同种型对照抗体在4℃下温育30分钟。将细胞在FACS缓冲液中洗涤两次,并与FITC缀合的小鼠抗人kappa检测抗体(Life Technologies,HP6062,在FACS缓冲液中以1:100稀释)在4℃下温育30分钟。然后将细胞洗涤两次并使用LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences)进行分析。使用FACS DIVA和WEHI Weasel软件分析FACS数据,并使用Graphpad Prism软件绘图。

[1226] 如图9A中所示,BA035保留了其与CD73结合的能力,这表明与TGFβ陷阱的融合并没有消除抗CD73抗体的CD73结合能力。

[1227] 在存在TGFβ的情况下,进一步评估了BA035对CD73的结合亲和力。具体而言,将从0.002至40μg/ml的十点剂量滴定的重组人TGFβ1(Peprotech)与10μg/ml的BA035、BA012或同种型对照抗体一起加入到稳定的CHO-muCD73细胞中。于37℃和5%CO_2温育30分钟后,将细胞在FACS缓冲液中洗涤两次,并与FITC缀合的小鼠抗人kappa检测抗体(Life Technologies,HP6062,在FACS缓冲液中以1:100稀释)在4℃下温育30分钟。然后将细胞洗涤两次并使用LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences)进行分析。使用FACS DIVA和WEHI Weasel软件分析FACS数据,并使用Graphpad Prism软件绘图。

[1228] 如图9B中所示,在存在TGFβ的情况下,BA035保留了其结合CD73的能力。

[1229] 在单独的实验中,分析了BA037对来自原代人、食蟹猴或小鼠$CD8^+$ T细胞的膜缔合的CD73的亲和力(对于小鼠细胞,使用阳性对照抗体通过流式细胞术验证了小鼠CD73的表达)。具体而言,将冷冻保存的PBMC和脾细胞在RPMI-1640培养基中融化。为了进行结合分析,将PBMC或脾细胞于4℃与从0.004至666nM稀释于测定缓冲液(PBS,0.5%BSA,1:100 Trustain FcX™)中的十二点剂量滴定的BA037、BA025、同种型-TGFβ陷阱或同种型对照抗体(各自与PE缀合)温育30分钟。还用Zombie NIR™、荧光标记的抗CD3和荧光标记的抗CD8对细胞进行染色,以鉴定活的$CD8^+$ T细胞。然后将细胞洗涤两次并使用LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences)进行分析。使用WEASEL软件分析FACS数据,并使用Graphpad Prism软件绘图。图13A和13B显示了从该实验获得的人和食蟹猴T细胞结合数据。

[1230] 如图13A和13B中所示,BA037表现出与人和食蟹猴$CD8^+$ T细胞的剂量依赖性结合,这与对于BA025(BA037的抗CD73组分)所观察到的大致相似。BA037与人和食蟹猴$CD8^+$ T细胞的结合曲线彼此相当,其中平均细胞EC_{50}值分别为2.57和9.67nM。相反,未观察到同种型对照抗体的结合(有或没有TGFβRII陷阱融合)。未观察到BA037与小鼠$CD8^+$ T细胞的结合(数据未显示)。

[1231] 6.3.5抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白对CD73酶活性的抑制

[1232] 使用生化测定法评估了BA035抑制CD73酶活性的能力。具体而言,将与6xHis标签融合的重组人、食蟹猴或小鼠CD73蛋白(分别为R&D Systems,5795EN;Sino Biological,90192-C08H;或R&D Systems,4488EN)在测定缓冲液(25mM Tris,pH 7.5,5mM $MgCl_2$和0.005%Tween-20)中与从0.005至10μg/ml的八点剂量滴定的BA035、BA012、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体混合以在白色组织培养处理的板中达到50μl/孔的最终体积。将样品于37℃和5%CO_2温育1小时,并向每个孔中加入50μl的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo®(Promega),并在5分钟

后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1233] 如图9C和9D中所示,BA035保留了其抑制CD73活性的能力,这表明与TGFβ陷阱的融合并没有消除抗CD73抗体的CD73抑制功能。

[1234] 在存在TGFβ的情况下,进一步评估了BA035抑制CD73活性的能力。具体而言,将40μg/ml的重组人TGFβ1(Peprotech)与0.3μg/ml的重组小鼠CD73蛋白和从0.009到6.6μg/ml的八点剂量滴定的BA035、BA012、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体混合以达到50μl/孔的最终体积(最终TGFβ1浓度为20μg/ml)。将样品于37℃和5%CO_2温育30分钟,并向每个孔中加入50μl的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1235] 如图9E中所示,在存在TGFβ1的情况下,BA035保留了其抑制CD73活性的能力。

[1236] 在单独的实验中,还评估了BA037抑制板结合的CD73酶活性的能力。具体而言,将50μL的300ng/ml融合有6xHis标签的重组人、食蟹猴或小鼠CD73蛋白(分别为R&D Systems,5795EN;Sino Biological,90192-C08H;或Sino Biological,50231-M08H)在Ni包被的白色平底96孔板的每个孔中于37℃温育2小时。洗涤两次后,将50μL/孔的BA037、BA025、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体添加到每个孔中。对于人和食蟹猴CD73,使用测定缓冲液中抗体从0.001至20nM的十点浓度曲线。对于小鼠CD73,使用测定缓冲液中抗体从0.01至20nM的八点浓度曲线。将样品于37℃和5%CO_2温育60分钟,然后向每个孔中加入50μL的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1237] 使用生化测定法评估了BA037抑制可溶性CD73酶活性的能力。具体而言,将0.3μg/ml的融合有6xHis标签的重组人、食蟹猴或小鼠CD73蛋白(分别为R&D Systems,5795EN;Sino Biological,90192-C08H;或Sino Biological,50231-M08H)在测定缓冲液(25mM Tris,pH 7.5,5mM $MgCl_2$)中与从0.005至100nM的十一点剂量滴定的BA037、BA025、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体混合以在白色组织培养处理的板中达到50μl/孔的最终体积。将样品于37℃和5%CO_2温育60分钟,并向每个孔中加入50μl的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1238] 还评估了BA037抑制细胞表达的CD73酶活性的能力。在该实验中使用表达人CD73的Jurkat细胞(或不表达CD73的对照细胞)。将浓度为1x 10^6个细胞/mL的细胞以50μL/孔的体积铺板在平底透明96孔细胞培养板中。然后将50μL/孔的BA037、BA025、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体在测定缓冲液中以从0.001至20nM的抗体的十点浓度曲线添加到每个孔中。将样品于37℃和5%CO_2温育60分钟,并向每个孔中加入50μl的200μM AMP和6μM ATP。于37℃和5%CO_2温育20分钟后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1239] 如图14A、14B、15A和15B中所示,BA037显示了对板结合形式的人和食蟹猴重组

CD73的酶活性的剂量依赖性抑制,其中平均IC_{50}值分别为0.518nM和0.707nM。BA025类似地抑制跨物种的CD73酶活性,而同种型对照抗体和同种型-TGFβ陷阱融合蛋白则不抑制,因此证实受BA037影响的抑制完全归因于分子的抗CD73部分。如预期的,BA037由于其对小鼠CD73的低亲和力而没有阻断小鼠重组CD73的酶活性(数据未显示)。相反,抗小鼠CD73抗体(克隆TY/11.8)以剂量依赖性方式抑制重组小鼠CD73活性(数据未显示)。

[1240] 如图14C、14D、15C和15D中所示,BA037显示了对可溶性形式的人和食蟹猴重组CD73两者的酶活性的剂量依赖性抑制,其中平均IC_{50}值分别为0.99nM和0.623nM。

[1241] 如图16A和16B中所示,BA037还抑制了经工程化改造以过表达人CD73的Jurkat细胞产生的人CD73的酶活性,其中平均IC_{50}值为0.235nM。

[1242] 6.3.6抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白对TGFβ信号传导和间充质抗原表达的中和

[1243] 使用异位表达的报告物系统和内源报告物系统评估BA035损害TGFβ诱导的信号传导的能力。

[1244] 异位表达的报告物是在商业HEK293细胞系(BPS Biosciences)中包含SMAD结合元件(SBE)控制下的萤光素酶编码序列的载体。简而言之,用该载体转染HEK293细胞,从而生成HEK293-SMAD报告细胞。将HEK293-SMAD报告细胞以3.5×10^4个细胞/孔的密度铺板,并在白色平底组织培养板中的100μl生长培养基(补充有10%FBS的MEM培养基)中于37℃和5%CO_2过夜培养。用测定培养基(补充有0.5%FBS的MEM培养基)替换生长培养基,并将细胞于37℃和5%CO_2培养4.5小时。将从0.009至20μg/ml的八点剂量滴定的BA035、BA012、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体与20ng/ml的重组人TGFβ(Peprotech)一起添加到细胞,并将细胞于37℃和5%CO_2温育过夜。为了检测TGFβ诱导的萤光素酶活性,向每个孔中加入100μl的重构的Bio-Glo™(Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录发光。

[1245] 如图10A中所示,在HEK293-SMAD报告细胞中,BA035和同种型-TGFβ陷阱两者而非BA012显示出对TGFβ诱导的萤光素酶表达的剂量依赖性抑制。

[1246] 在单独的实验中,针对TGFβ1、TGFβ2和TGFβ3同等型,分别进行从0.0003至20nM的十一点剂量滴定的BA037、BA025、同种型-TGFβ陷阱或同种型对照抗体。否则使用与上述相同的方案。如图17A-17C中所示,在HEK293-SMAD报告细胞中,BA037和同种型-TGFβ陷阱两者而非BA025显示出对β1和β3同等型的TGFβ诱导的萤光素酶表达的剂量依赖性抑制。

[1247] 为了确定这些分子对肿瘤细胞系中上皮至间充质转化(EMT)的作用,将红色荧光蛋白(RFP)编码序列插入到肺癌A549细胞(ATCC®CCL-185EMT™)基因组中的波形蛋白基因的内源性开放阅读框的3'末端。通过测量来自与波形蛋白蛋白质的C端融合的RFP的荧光,该A549-波形蛋白-RFP细胞报告物系统允许检测TGFβ诱导的波形蛋白(EMT的标志物)的表达。简而言之,A549-波形蛋白-RFP细胞在补充有10%热失活的FBS的F-12K培养基中于37℃和5%CO_2在悬浮培养物中生长,并与10μg/ml BA035、BA012、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体在存在或不存在2.5ng/ml TGFβ1的情况下温育48小时。将细胞在FACS缓冲液(PBS,2mM EDTA,0.5%BSA,pH 7.2)中洗涤两次,并使用LSRFortessa™流式细胞仪(BD Biosciences)进行分析。使用FACS DIVA和WEHI Weasel软件分析FACS数据,并使用Graphpad Prism软件绘图。

[1248] 如图10B中所示,BA035和同种型-TGFβ陷阱而非BA012或同种型对照,抑制了TGFβ1诱导的波形蛋白表达水平的上调。

[1249] 在单独的一组实验中,针对TGFβ1、TGFβ2和TGFβ3同等型,分别进行从0.0028至165nM的十一点剂量滴定的BA037、BA025、同种型-TGFβ陷阱或同种型对照抗体。如上所述培养和制备A549-波形蛋白-RFP细胞。将TGFβ与抗体在室温下预温育20分钟(图18A-18F)或于37℃预温育30分钟(图18G-18I)。然后将抗体和TGFβ添加到细胞中,并于37℃温育24小时。用PBS洗涤细胞,并使用BD FACSCanto II™流式细胞仪通过流式细胞术进行分析。使用FACS DIVA软件分析FACS数据,并用Graphpad Prism软件绘图。如图18A-18I中所示,BA037和同种型-TGFβ陷阱而非BA025或同种型对照抑制了TGFβ1和TGFβ3诱导的波形蛋白表达水平的上调。

[1250] 6.3.7 CD73结合后抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白的内化

[1251] 使用细胞毒性测定法分析了抗CD73-TGFβ陷阱BA037或对照抗体进入表达CD73的细胞的内化。细胞毒性测定法采用抗体-药物缀合物αHFc-NC-DM1(与美登木素生物碱DM1(DM1)缀合的抗人IgG Fc抗体,具有不可裂解的接头,Moradec LLC),其可以在内化后将细胞毒性有效载荷DM1转运到细胞质中。简而言之,如第6.1.4节中所述,异位表达人CD73的Jurkat细胞系以每孔1×10^4的密度铺板在白色平底组织培养板中。将七点剂量滴定的抗CD73抗体或同种型对照抗体从0.03至20nM和与该抗体相同浓度的αHFc-NC-DM1一起添加到细胞,以达到100μl/孔的最终体积。在37℃和5%CO_2下温育72小时后,向每个孔中添加100μl的重构的CellTiter Glo® (Promega)。5分钟后,使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录代表细胞存活力的发光。

[1252] 如图19A和19B中所示,与BA025或BA037以及αHFc-NC-DM1一起温育,以剂量依赖的方式引起表达CD73的Jurkat细胞的细胞死亡。如图19C和19D中所示,没有αHFc-NC-DM1的对照实验没有导致细胞死亡。该结果表明BA037中TGFβ细胞因子陷阱部分的存在不影响其CD73介导的内化。

[1253] 6.3.8抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白不激活FcγR

[1254] 使用经工程化改造以表达FcγRIIA(H131)或FcγRIIIA(V158)以及由NFAT启动子驱动的下游萤光素酶2(luc2)报告基因的Jurkat报告细胞系,在存在表达CD73的细胞的情况下,测量了抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白(BA037)或对照抗体对高亲和力同种型FcγRIIA(H131)或FcγRIIIA(V158)的激活。简而言之,将25μL的表达CD73的CHO细胞(CHO-CD73,以2.4 x 10^6个细胞/mL)分配到96孔平底白色测定板的孔中,导致每孔6.0 x 10^4个细胞。将十点剂量滴定(从0.0005至10nM)的BA037、BA025、Fc活性的抗CD73、同种型TGFβ陷阱或同种型对照抗体添加到细胞。接下来,将25μL的Jurkat FcγRIIA(H131)或Jurkat FcγRIIIA(V158)报告细胞悬浮液(以6 x 10^6个细胞/mL,导致1.5 x 10^5个细胞/孔)添加到孔中。在37℃和5%CO_2下温育20小时后,向每个孔中添加75μl的重构的CellTiter Glo® (Promega),并在5分钟后使用Envision仪器(Perkin Elmer)记录代表细胞存活力的发光。

[1255] 在这些实验中,BA037和BA025在靶标衔接后没有显示出明显的高亲和力FcγRIIA(H131)或FcγRIIIA(V158)信号传导的激活(图20A和20B,深色圆圈和正方形)。相比之下,Fc活性的抗CD73抗体(人IgG1λ)诱导强烈的报告基因激活(图20A和20B,深色菱形)。这些发现与BA037缺乏相关的Fc介导的效应细胞活性一致。

[1256] 6.4实施例4:抗CD73抗体的体内活性

[1257] 本实施例描述了在各种肿瘤生长和转移模型中抗CD73抗体(包括抗CD73-TGFβ陷

阱融合蛋白)的抗肿瘤活性。

[1258] 6.4.1抗CD73抗体损害肿瘤生长和转移

[1259] 在结肠癌和肿瘤转移的动物模型中测试了抗CD73抗体的抗肿瘤功能。

[1260] 在结肠癌模型中,在第0天向6-8周龄的雌性Balb/c小鼠皮下注射5×10^4个CT26肿瘤细胞,并用200μg的BA012(包含RA001的可变结构域和包含N297A突变的鼠IgG2a恒定结构域的抗体(命名为RA001-IgG2a-N207A))或同种型对照抗体在第5、9和14天进行腹膜内处理。每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积。

[1261] 如图11A中所示,BA012比RA001的嵌合变体更有效力地抑制肿瘤生长。

[1262] 在肿瘤转移模型中,在第0天向6-8周龄的雌性Balb/c小鼠静脉内注射表达高水平内源性CD73的2×10^4个EMT6乳腺癌细胞。在同一天(第0天)和第3天腹膜内施用200μg的BA012或同种型对照抗体。在第14天对小鼠进行安乐死,并通过在PBS中洗涤组织来评估肺中的转移性结节,使用4%的印度墨水进行染色用于对比,并在室温下使用Fekete溶液(乙醇、甲醛和乙酸的水溶液)固定。手动计数白色转移结节,并用Graphpad Prism软件绘图。

[1263] 如图11B中所示,相对于同种型对照,BA012抑制了EMT6肿瘤细胞向肺的侵入,这表明抗CD73抗体抑制了肿瘤转移。

[1264] 在平行实验中,在第0天向6-8周龄的雌性Balb/c小鼠静脉内注射2×10^4个EMT6乳腺癌细胞。在同一天(第0天)和第3天腹膜内施用400μg的BA012、400μg同种型对照抗体或492μg(与BA012和同种型对照等摩尔)的BA035。在第14天对小鼠进行安乐死,并通过在PBS中洗涤组织来评估肺中的转移性结节,使用4%的印度墨水进行染色用于对比,并在室温下使用Fekete溶液(乙醇、甲醛和乙酸的水溶液)固定。手动计数白色转移结节,并用Graphpad Prism软件绘图。

[1265] 如图21中所示,相对于BA012和同种型对照,BA035抑制了EMT6肿瘤细胞向肺的侵入,这证明了抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白能够抑制肿瘤转移。

[1266] 6.4.2抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白在抑制肿瘤中表现出CD73拮抗和TGFβ中和之间的协同作用

[1267] 在两种肿瘤生长的动物模型中测试了抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白的功能。

[1268] 在第一个模型中,在第0天向6-8周龄的雌性C57BL/6小鼠皮下注射2×10^5个HPV16-E6/7$^+$c-Ha-ras$^+$TC1小鼠肺癌细胞。在第5天对荷瘤小鼠进行随机化分组,并在第5、8和11天用200μg的BA012或同种型对照抗体或者246μg的BA035或同种型TGFβ陷阱进行腹膜内处理,每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积,并用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1269] 如图12A中所示,BA035而非单独的BA012或同种型-TGFβ陷阱抑制肿瘤生长。

[1270] 第二个模型(LLC Lewis肺癌)中,向野生型雌性C57BL/6小鼠植入0.5×10^6个LLC肿瘤细胞(ATCC编号CRL-1642)。当肿瘤达到75-100mm^{3}时就开始给药,这在第4天发生。在第4、7和11天,对小鼠施用200μg同种型对照抗体、246μg的BA035、200μg的BA012或246μg的同种型TGFβ陷阱。每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积,并用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1271] 如图22中所示,BA035在抑制肿瘤生长方面比单独的BA012或同种型-TGFβ陷阱融

合蛋白更有效。

[1272] 在第三个模型中,采用了已知对TGFβ抑制敏感的Detroit562小鼠异种移植模型(参见Koopman et al.,Cancer Res.68,561-569(2008))。具体而言,将Detroit562肿瘤细胞皮下施用于6-8周龄的雌性裸鼠(Foxn1^{nu})(1x10^{6}个细胞/小鼠)。在肿瘤植入后第8、11和15天,用246μg的BA035、200μg的BA012、246μg的同种型TGFβ陷阱、200μg的BA012和246μg的同种型TGFβ陷阱的组合或200μg的同种型对照腹膜内(i.p.)处理荷瘤小鼠(n=8-10只小鼠/组)。每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积,并用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1273] 如图23中所示,所有包含TGFβ陷阱部分的处理在该模型中均有效。

[1274] 在第四个模型中,在第0天向6-8周龄的雌性Balb/c小鼠皮下注射4×10^{5}个EMT6肿瘤细胞。对荷瘤小鼠随机化分组并在第5、8和11天用246μg的BA035、200μg的BA012、246μg的同种型TGFβ陷阱、200μg的BA012和246μg的同种型TGFβ陷阱的组合或200μg的同种型对照抗体进行腹膜内处理。每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积,并用Graphpad Prism软件绘制数据。

[1275] 如图12B中所示,除同种型对照抗体外,每种抗体处理均抑制肿瘤生长。与BA012和同种型TGFβ陷阱的组合相比,BA035显示出更强的抗肿瘤活性,表明当在单个复合物中提供两种活性时,CD73拮抗和TGFβ中和之间具有协同作用。

[1276] 6.4.3抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白与其他癌症治疗有效组合

[1277] 在两种肿瘤生长的动物模型中测试了抗CD73-TGFβ陷阱融合蛋白增强其他癌症治疗功效的能力。

[1278] 使用上述EMT6模型,用BA012、同种型对照、BA035、同种型-TGFβ陷阱或BA012加同种型-TGFβ陷阱处理小鼠的组。在第7、10、14和17天给药抗体。然后用多柔比星或抗PD-1抗体处理小鼠。对照组未接受组合处理。在第7和14天以每注射400μg静脉内施用多柔比星。抗PD-1抗体(克隆RMP1-14,BioXcell)在与其他抗体相同的时间点以每注射200μg施用。

[1279] 如图24A-24D中所示,相对于同种型对照,所有处理均显示出在抑制肿瘤生长方面的一些作用。值得注意的是,如图24B中所示,BA035与抗PD-1抗体的组合在抑制肿瘤生长方面比抗PD-1抗体与BA012或同种型-TGFβ陷阱的组合更有效。类似地,如图24C和24D中所示,BA035与多柔比星的组合在抑制肿瘤生长方面比多柔比星与BA012或同种型-TGFβ陷阱的组合更有效。

[1280] 在结肠癌模型中,在第0天向6-8周龄的雌性Balb/cJ小鼠皮下注射5×10^{4}个CT26肿瘤细胞。一旦肿瘤的平均大小达到75-100mm^{3},就在注射后第13、17和20天用200μg BA012、200μg的同种型对照抗体、246μg的同种型TGFβ陷阱、246μg BA035或200μg BA012加200μg的同种型TGFβ陷阱腹膜内处理小鼠。在第12和19天,还向小鼠腹膜内注射800μg的依托泊苷。每两周使用数字卡尺监测肿瘤的生长。使用体积=高度×宽度×宽度×0.52的公式计算肿瘤体积。一旦肿瘤达到1000mm^{3},对小鼠进行安乐死。

[1281] 如图25中所示,BA035和依托泊苷的组合在抑制肿瘤生长方面比单独的依托泊苷、依托泊苷和BA012的组合或依托泊苷和任一同种型对照的组合更有效。融合蛋白BA035与依托泊苷的组合也比BA012和同种型-TGFβ陷阱与依托泊苷的组合更有效。

[1282] 6.5实施例5:表位定位(epitope mapping)

[1283] 本实施例描述了由BA037结合的CD73的部分。

[1284] 6.5.1通过HDX进行表位定位

[1285] 通过HDX质谱法研究了人CD73与BA037的Fab片段(BA037-Fab)的相互作用。这些数据用于鉴定人CD73上由BA037-Fab结合的表位区域。使用以下方法评估CD73与BA037-Fab的相互作用。

[1286] CD73与抗人CD73 Fab的相互作用

[1287] 将20μL重组人CD73(8μg;R&D Systems,Cat.No.5795-EN)或20μL重组人CD73和BA037-Fab混合物(8μg:24μg)与110μL氧化氘标记缓冲液(处于pD7.4的50mM磷酸钠,100mM氯化钠)于20℃一起温育0秒、10秒、60秒、600秒或3600秒。通过加入130μL的4M盐酸胍、0.85M TCEP缓冲液(最终pH 2.5)并将混合物在20℃下温育3分钟来淬灭氢/氘交换。随后,如下所述,将淬灭的样品进行柱上胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化和LC-MS分析。质谱以仅MS模式记录。

[1288] 胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化和LC-MS

[1289] 使用内部包装的胃蛋白酶/蛋白酶XIII(w/w,1:1)柱对每种CD73或CD73:BA037-Fab混合物进行柱上胃蛋白酶/蛋白酶XIII消化,并使用由Waters Acquity UPLC和Q Exactive™混合四极杆Orbitrap质谱仪(Thermo)联用组成的UPLC-MS系统分析所得的肽。在50mm x 1mm C8柱上以16.5分钟的梯度从2-30%的溶剂A(水中0.2%甲酸)中的溶剂B(乙腈中0.2%甲酸)分离肽。通过用Mascot搜索针对人CD73序列的MS/MS数据来进行肽鉴定。前体离子和产物离子的质量公差分别为7ppm和0.02Da。

[1290] HDX数据分析

[1291] 使用HDX WorkBench软件处理原始MS数据,以分析H/D交换MS数据。使用氘代肽与其天然形式(t_0)之间的平均质量差计算氘水平。为了计算氘的掺入,在提取的离子色谱峰上合并给定肽的质谱图,并计算加权平均m/z。从天然肽的质量(0分钟)到加权平均质量的质量增加对应于氘掺入的水平。

[1292] 抗人CD73 Fab的表位结合

[1293] 当BA037-Fab与CD73结合时,通过保护免受氘交换来鉴定出有助于表位的残基。该段中的所有残基均根据SEQ ID NO:99编号。由残基144-170(IKAKGPLASQISGLYLPYKVLPVGDEV,SEQ ID NO:90)组成的一个区域在人CD73与BA037-Fab结合时经历了强的氘保护。因此,该区域对应于CD73上BA037的表位或其部分。由残基195-213(DEITALQPEVDKLKTLNVN,SEQ ID NO:91)组成的另一个区域在人CD73与BA037-Fab结合时也经历了强的氘保护。因此,该区域也对应于CD73上BA037的表位或其部分。两个区域(SEQ ID NO:129的残基144-170和195-213)也可以被共同认为是CD73上BA037的表位或其部分。

[1294] 6.5.2通过CD73突变进行表位定位

[1295] 如表19和表20中所述,使用一系列CD73突变体进一步研究了BA037和RA001与人和小鼠CD73的结合。基于人和小鼠CD73序列之间的差异或基于人CD73的晶体结构(PDB参考号4H2F)的考虑选择CD73残基进行诱变。

[1296] 使用BIAcore®T200系统(GE Healthcare)通过SPR确定BA037和参照抗CD73抗体RA001对重组CD73蛋白的亲和力。使用芯片固定化的小鼠抗人IgG(GE Healthcare,人抗体捕获试剂盒,BR100839)在CM5传感器芯片(GE Healthcare,Series Sensor Chip CM5,29-

1496-03)上捕获了BA037、RA001或同种型对照TGFβ陷阱。具体而言,使用10μl/min的流速捕获稀释于运行缓冲液(10mM HEPES,150mM NaCl和0.05%表面活性剂P20)中的抗体,以达到对于动力学分析的最佳捕获水平。达到最佳捕获水平的抗体浓度固定为1.5μg/ml。在本实施例中使用的重组CD73是内部生产的。对于内部CD73和商业重组CD73(Sino Biological Cat.No.10904-H08H),与人野生型CD73的结合是相似的(数据未显示)。连续稀释CD73,并且每个突变体以50μl/min的流速流经芯片表面(具有2分钟的缔合阶段和10分钟的解离阶段)。在循环之间用3M $MgCl_2$的一个90秒注射来再生传感器芯片。使用BIAcore® T200评估软件v3.0(GE Healthcare)用Langmuir 1:1结合模型确定动力学参数。

[1297] CD73突变对BA037和RA001的最大结合的影响显示在表19中。在60nM测量了最大结合。Y161A表现出BA037结合的部分丧失,四重人至鼠突变(Y158F、Y161S、P165S、D168G)也是如此。当相同的四个残基突变为丙氨酸(Y158A、Y161A、P165A、D168A)时,另外的BA037结合丧失。相反,RA001与所有测试的CD73突变体以相似的水平结合。

[1298] 与先前的观察一致,未观察到与野生型小鼠CD73的BA037有显著结合。但是,小鼠CD73中的残基163、167和170突变为相应的人残基(即,小鼠至人突变S163Y、S167P、G170D)导致BA037结合的恢复(如表19中所示)或结合亲和力的部分恢复(如表20中所示)。此外,将小鼠CD73中的残基109、111、154、160、163、167、170、200、298和299突变为相应的人残基(即,小鼠至人突变I109A、G111R、H154S、F160Y、S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R)导致结合(如表19中所示)和结合亲和力(如表20中所示)两者的恢复。RA001以与人CD73相似的水平与小鼠CD73结合。

[1299] 表19.CD73突变对最大BA037和RA001结合的影响

[1300]

CD73变体	SEQ ID NO:	BA037	RA001
人WT	99	+	+
Y158A	59	+	+
Y161A	60	+/-	+
T198A	61	+	+
K274A	62	+	+
S269A	132	+	+
Y158A、Y161A、P165A、D168A	133	-	+
Y158F、Y161S、P165S、D168G (人至小鼠)	134	+/-	+
S152H、Y158F、Y161S (人至小鼠)	135	+	+
P165S、D168G (人至小鼠)	136	+	+
小鼠WT	102	-	+
I109A、G111R、H154S、F160Y、	137	+	+

[1301]

S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R (小鼠至人)			
S163Y、S167P、G170D (小鼠至人)	138	+	+

[1302] +:相对于与人野生型CD73的最大结合,至少为70%

[1303] +/-:相对于与人野生型CD73的最大结合,小于70%且至少20%

[1304] -:相对于与人野生型CD73的最大结合,小于20%

[1305] 表20中显示了前述CD73突变对BA037和RA001结合的K_A(结合亲和力)的影响。在该实验中,确定BA037和RA001与野生型人CD73结合的K_A值分别为$7.35\times10^9M^{-1}$和$3.21\times10^9M^{-1}$。

[1306] 表20.CD73突变对BA037和RA001结合的K_A的影响

[1307]

CD73变体	SEQ ID NO:	BA037	RA001
人WT	99	+	+
Y158A	59	+/-	+
Y161A	60	-	+
T198A	61	+	+
K274A	62	+	+
S269A	132	+	+
Y158A、Y161A、P165A、D168A (人至小鼠)	133	-	+
Y158F、Y161S、P165S、D168G (人至小鼠)	134	-	+
S152H、Y158F、Y161S (人至小鼠)	135	-	+
P165S、D168G (人至小鼠)	136	-	+
小鼠WT	102	-	+
I109A、G111R、H154S、F160Y、	137	+	+

[1308]

S163Y、S167P、G170D、S200T、D298E、K299R (小鼠至人)			
S163Y、S167P、G170D (小鼠至人)	138	+/-	+

[1309] +:相对于对人野生型CD73的亲和力,亲和力低不超过4倍

[1310] +/-:相对于对人野生型CD73的亲和力,亲和力低4至10倍

[1311] -:相对于对人野生型CD73的亲和力,至少低10倍

[1312] 如表19和20中所示,残基Y158、Y161、P165和/或D168中的一个或多个的突变降低了BA037对人CD73的最大结合和亲和力。BA037对残基T198、S269或K274的单一突变不敏感。RA001的结合不受任何测试的突变的影响。这些结果表明BA037经由包含残基Y158,Y161,P165和/或D168的一个或多个表位与人CD73结合。这些结果还表明BA037的表位与参照抗体RA001的表位不同。

[1313] 本发明的范围不受本文所述的具体实施方案的限制。实际上,根据前面的描述和

附图,除了所描述的之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见。此类修改旨在落入所附权利要求的范围内。

[1314] 本文引用的所有参考文献(例如,公开或专利或专利申请)以其整体通过引用并出于所有目的并入本文中,并入程度如同每个单独的参考文献(例如,公开或专利或专利申请)明确地并且单独地指示出于所有目的以其整体通过引用并入本文那样。

[1315] 其他实施方案在所附权利要求书之内。

序列表

<110> 艾吉纳斯公司

<120> 抗CD73抗体及其使用方法

<130> 610542: AGBW-125PC

<140>
<141>

<150> 62/640,850
<151> 2018-03-09

<160> 158

<170> PatentIn version 3.5

[0001]

<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: 合成肽"

<400> 1
Asn Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 2

Ser Ser Trp Ile Asn
1 5

<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 3
Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

[0002]

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 4
Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 5
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

<400> 5
Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0003]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

<400> 6
Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 7
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成

肽"

<400> 7
Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 8
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

[0004]

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 9
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Ser Leu Asn
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 10
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 11
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

[0005]

<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: 合成肽"

<400> 12
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ser或Asn

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> Ser或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Ile或Met

[0006]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Asn或His

<400> 13
Xaa Xaa Trp Xaa Xaa
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Arg或Thr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asn, Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn, Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Gly或Gln

[0007]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Asp或Gly

<400> 14
Xaa Ile Tyr Pro Arg Xaa Xaa Asp Thr Asn Tyr Xaa Xaa Lys Phe Lys
1 5 10 15

Xaa

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成

肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Asn, Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Asn, Ala或Ser

<400> 15
Arg Ile Tyr Pro Arg Xaa Gly Asp Thr Asn Tyr Xaa Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

[0008]

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Asn或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Tyr或Ser

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Xaa Xaa Leu Asn
1 5 10

<210> 17
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Leu或Trp

<400> 17
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Xaa Thr
[0009] 1 5

<210> 18
<211> 98
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 18
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 19
<211> 117
<212> PRT
<213> 小鼠

[0010]
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 19
Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> 小鼠

[0011]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 20
Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 117
<212> PRT
<213> 小鼠

[0012]
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 21
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 98
<212> PRT
<213> 人

<400> 22
[0013] Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Thr Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 23
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 23
[0014] Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0015]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 24
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0016]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 25
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

[0017]
<210> 26
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 26
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
[0018] 115

<210> 27
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 27
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0019]

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 28
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0020]

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 29
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

[0021]

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 30
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

[0022]

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Leu Ser Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> Gly或Ala

[0023] <220>
<221> MOD_RES
<222> (55)..(55)
<223> Asn, Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (61)..(61)
<223> Asn, Ala或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (98)..(98)
<223> Arg或Ser

<400> 31
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Xaa Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Xaa Gly Asp Thr Asn Tyr Xaa Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Xaa Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

[0024]

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 95
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro
85 90 95

<210> 33
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 33
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

[0025]

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0026]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 35
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 35
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

[0027]

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 36
<211> 96
<212> PRT
<213> 人

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile 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 Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Pro
85 90 95

<210> 37
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0028]

<400> 37
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 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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 38
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0029]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Ser
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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 39
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0030]

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ile Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0031]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 41
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成

多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> Asn或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (32)..(32)
<223> Tyr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (71)..(71)
<223> Phe或Tyr

<400> 41
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0032]

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Xaa Xaa
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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Xaa Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(32)
<223> 该区域可以涵盖"Asn Tyr"或"Ile Ser"

<220>
<221> MOD_RES
[0033] <222> (71)..(71)
<223> Phe或Tyr

<400> 42
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 Asp Ile Ser Xaa Xaa
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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Xaa Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 43
<211> 330
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 43
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

[0034]

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

[0035]

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn

290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 44
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0036] <400> 44
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

[0037] Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
325

<210> 45
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

[0038]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 45
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
130 135 140

[0039] Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

[0040] Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
325 330

<210> 46
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 46
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu
50 55 60

Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys
100 105 110

[0041]

Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp
145 150 155 160

Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg
165 170 175

Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln
180 185 190

His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn
195 200 205

Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly
210 215 220

Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met
245 250 255

Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu
260 265 270

Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe
275 280 285

Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn
290 295 300

[0042]

Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
305 310 315 320

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
325

<210> 47
<211> 330
<212> PRT
<213> 人

<400> 47
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

[0043] 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

[0044] 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> 48
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 48
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

[0045] 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 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
[0046] 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
325

<210> 49
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 49
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

[0047]

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 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

[0048] 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> 50
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 50
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

[0049]

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 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

[0050]

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
325

<210> 51
<211> 326
<212> PRT
<213> 人

<400> 51
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

[0051] 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

[0052] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 52
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
[0053] 多肽"

<400> 52
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

[0054] Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165 170 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

[0055]

<210> 53
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 53
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

[0056]

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

[0057]

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 54
<211> 325
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 54
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

[0058] Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

[0059] Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 55
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 55
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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

[0060] Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

[0061] Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 56
<211> 325
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 56
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

[0062]

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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115 120 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130 135 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145 150 155 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala
165 170 175

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
180 185 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
195 200 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210 215 220

[0063] Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225 230 235 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 57
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 57
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

[0064]

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

[0065]

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

<210> 58
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0066] <400> 58
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

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

[0067] 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> 59
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

[0068]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 59
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Ala Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

[0069] Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

[0070] Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
[0071] 500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 60
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 60
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

[0072] Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Ala Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

[0073] Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

[0074] Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 61
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

[0075]

<400> 61
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn

85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ala Ala Leu Gln Pro
165 170 175

[0076]

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly

260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

[0077]

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val

435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

[0078]

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 62
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 62
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

[0079] Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Ala Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

[0080] Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

[0081] Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 63
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

[0082]
<400> 63
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

[0083]

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp

260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

[0084]

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 64
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 64

[0085]

Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

[0086] Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

[0087] Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly
435 440 445

<210> 65
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 65
Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0088] Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0089] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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
[0090] 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 66
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 66
Xaa Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

[0091]

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Thr Ile Tyr Pro Arg Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

[0092] Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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

[0093] 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 67
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 67
Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0094]

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

[0095]

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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

[0096]

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 68
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Gln或焦谷氨酸

<400> 68
Xaa Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

[0097]

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

[0098] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

[0099]

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 69
<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
多肽"

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 69
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

[0100] Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

[0101] 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[0102] 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 70
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0103] Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

[0104] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

[0105]

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 71
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 71
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

[0106]

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
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 Asn

180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

[0107]

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

[0108]

<210> 72
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 72
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

[0109]

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
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 Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
260 265 270

[0110] Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

[0111]
<210> 73
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 73
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

[0112]

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 Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

[0113] Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 74
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

[0114] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 74
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

[0115] 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 Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

[0116] Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 75
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0117]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 75
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
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

[0118]

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 Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro

225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

[0119]

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 76
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

[0120]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 76
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
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

[0121] 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 Asn
180 185 190

Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
275 280 285

Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
290 295 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305 310 315 320

[0122] Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
325 330 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
340 345 350

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
355 360 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
370 375 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385 390 395 400

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
405 410 415

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
420 425 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 77
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
[0123] <222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 77
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0124] 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

[0125] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 78
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 78
[0126] Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0127]

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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

[0128] Pro Ser Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 79
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 79
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

[0129]

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0130]

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

[0131]

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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 80

<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 80
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

[0132]

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0133] Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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

[0134]

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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 81
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 81
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

[0135] Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

[0136] Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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
[0137] 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 82
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 82
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0138]

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

[0139] Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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

[0140] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 83
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 83
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

[0141]

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

[0142]

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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

[0143]

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 84
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 84
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

[0144] Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

[0145] 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
[0146] 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 85
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 85
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0147] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

[0148] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
[0149] 435 440 445

<210> 86
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 86
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0150] Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

[0151] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

[0152]

<210> 87
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 87
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

[0153]

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

[0154]

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

[0155]

<210> 88
<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
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 88
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ser Gly Asp Thr Asn Tyr Ser Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

[0156] Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

[0157] Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly
435 440 445

<210> 89
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠

[0158]

<400> 89
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 90
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 90
Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu
1 5 10 15

[0159] Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
20 25

<210> 91
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 91
Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu
1 5 10 15

Asn Val Asn

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0160]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

[0161]

<210> 93
<211> 107
<212> PRT
<213> 人

<400> 93
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> 94
<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
多肽"

<400> 94
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

[0162]

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly 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

[0163]

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> 95
<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
多肽"

<400> 95
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

[0164] Thr Phe Gly Gly 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> 96
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
[0165] 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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
[0166] 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> 97
<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
多肽"

<400> 97

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 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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0167] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

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> 98
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0168]

<400> 98
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 Asp Ile Ser Ile Ser
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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu

85 90 95

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

[0169]

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> 99
<211> 574
<212> PRT
<213> 人

<400> 99
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

[0170] Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

[0171] Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

[0172] Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile
485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
565 570

<210> 100
<211> 524
<212> PRT
<213> 人

<400> 100
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
20 25 30

[0173]

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile

115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

[0174]

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His

290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
370 375 380

[0175]

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly
405 410 415

Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro
420 425 430

Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro
435 440 445

Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu
450 455 460

Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr

465 470 475 480

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile
485 490 495

Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe
500 505 510

Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
515 520

<210> 101
<211> 574
<212> PRT
<213> 猕猴

<400> 101
[0176] Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Ala Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

[0177] Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

[0178] Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile
485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
[0179] 530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Phe Cys Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
565 570

<210> 102
<211> 576
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 102
Met Arg Pro Ala Ala Ala Lys Val Pro Lys Trp Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Ser Ala Leu Leu Pro Gln Trp Pro Ala Ala Ser Ala Trp Glu Leu Thr

20 25 30

Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Asp
35 40 45

Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val Gly Gly Val Ala
50 55 60

Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu Glu Pro Asn Val
65 70 75 80

Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr
85 90 95

Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn Ile Leu Gly Tyr
100 105 110

[0180]

Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly
115 120 125

Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala
130 135 140

Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile Ser Gly Leu Phe
145 150 155 160

Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val Val Gly Ile Val
165 170 175

Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn
180 185 190

Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys

195 200 205

Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly
210 215 220

Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Ile
225 230 235 240

Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro
245 250 255

Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ala Asp
260 265 270

Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr
275 280 285

[0181]

Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly Asn Val Ile Thr
290 295 300

Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Ala
305 310 315 320

Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr
325 330 335

Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Thr
340 345 350

Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp
355 360 365

Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu Met Phe Trp Asn

370 375 380

His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile
385 390 395 400

Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val
405 410 415

Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr
420 425 430

Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr
435 440 445

Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Ile Asn
450 455 460

[0182]

Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val Leu Cys Thr Lys
465 470 475 480

Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp Lys Val Tyr Lys
485 490 495

Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met
500 505 510

Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Ser
515 520 525

Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val Tyr Pro Ala Val
530 535 540

Glu Gly Arg Ile Lys Phe Ser Ala Ala Ser His Tyr Gln Gly Ser Phe

545 550 555 560

Pro Leu Val Ile Leu Ser Phe Trp Ala Met Ile Leu Ile Leu Tyr Gln
565 570 575

<210> 103
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 103
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

[0183]

Gly Gly Gly Ser Gly
20

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 104
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 105
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

<400> 105
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 106
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

[0184]
<400> 106
Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 107
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
肽"

<400> 107
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
1 5 10

<210> 108
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 108
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
1 5 10

<210> 109
<211> 161
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
[0185] <223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<400> 109
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln Lys
1 5 10 15

Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu Arg
20 25 30

His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys
35 40 45

Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp
50 55 60

Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu
65 70 75 80

Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn
85 90 95

Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp
100 105 110

Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys
115 120 125

Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu
130 135 140

Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro
145 150 155 160

Asp

[0186]

<210> 110
<211> 169
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 110
Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp Val Glu Met Glu Ala Gln
1 5 10 15

Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn Arg Thr Ala His Pro Leu
20 25 30

Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val

35 40 45

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
50 55 60

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
65 70 75 80

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
85 90 95

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
100 105 110

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
115 120 125

[0187]

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
130 135 140

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
145 150 155 160

Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln
165

<210> 111
<211> 136
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 111
Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

[0188] Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
130 135

<210> 112
<211> 144
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 112
Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val
1 5 10 15

Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys
20 25 30

Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn
35 40 45

Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala
50 55 60

[0189] Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His
65 70 75 80

Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser
85 90 95

Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe
100 105 110

Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser
115 120 125

Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln
130 135 140

<210> 113
<211> 597
<212> PRT

<213> 小鼠

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 113
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

[0190] Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

[0191] Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

[0192]

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Pro Pro
450 455 460

His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn
465 470 475 480

Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
485 490 495

Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr
500 505 510

Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
515 520 525

Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
530 535 540

Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile
545 550 555 560

Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys
565 570 575

Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
[0193] 580 585 590

Thr Ser Asn Pro Asp
595

<210> 114
<211> 603
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 114
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0194] Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

[0195] Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

[0196] His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met
465 470 475 480

Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys
485 490 495

Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met
500 505 510

Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys
515 520 525

Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val
530 535 540

Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala
545 550 555 560

Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr
565 570 575

Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile
580 585 590

Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600

[0197]

<210> 115
<211> 603
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 115
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

[0198]

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

[0199]

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

[0200]

Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met
465 470 475 480

Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys
485 490 495

Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met
500 505 510

Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys
515 520 525

Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val
530 535 540

Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala

545 550 555 560

Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr
565 570 575

Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile
580 585 590

Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600

<210> 116
<211> 588
<212> PRT
<213> 人工序列

[0201]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 116
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

[0202] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

[0203] 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
450 455 460

Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
465 470 475 480

[0204] Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
485 490 495

Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val
500 505 510

Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
515 520 525

Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
530 535 540

Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
545 550 555 560

Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
565 570 575

Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
580 585

<210> 117
<211> 588
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 117
[0205] Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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

[0206]

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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

[0207] Pro Ser Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp
450 455 460

Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys
465 470 475 480

Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys
485 490 495

Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val
500 505 510

Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr
515 520 525

Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp
[0208] 530 535 540

Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu
545 550 555 560

Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile
565 570 575

Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
580 585

<210> 118
<211> 594
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 118
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

[0209]

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

[0210]

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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

[0211] Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Ala Glu
435 440 445

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ile Pro Pro His Val Gln
450 455 460

Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
465 470 475 480

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
485 490 495

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
500 505 510

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
515 520 525

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
530 535 540

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
545 550 555 560

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
565 570 575

[0212]

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
580 585 590

Pro Asp

<210> 119
<211> 594
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 119
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0213]

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

[0214]

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

[0215]

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Glu
435 440 445

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ile Pro Pro His Val Gln
450 455 460

Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
465 470 475 480

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
485 490 495

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
500 505 510

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu

515 520 525

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
530 535 540

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
545 550 555 560

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
565 570 575

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
580 585 590

Pro Asp

[0216]

<210> 120
<211> 594
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 120
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0217] Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

[0218] Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Ser
435 440 445

[0219]

Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe Ile Pro Pro His Val Gln
450 455 460

Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
465 470 475 480

Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
485 490 495

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
500 505 510

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
515 520 525

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
530 535 540

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
545 550 555 560

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
565 570 575

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
580 585 590

Pro Asp

<210> 121
<211> 594
<212> PRT
<213> 人工序列

[0220] <220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 121
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

[0221] Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

[0222] 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe Ile Pro Pro His Val Gln
450 455 460

Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val
465 470 475 480

[0223] Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys
485 490 495

Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys
500 505 510

Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu
515 520 525

Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His
530 535 540

Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu
545 550 555 560

Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp
565 570 575

Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn
580 585 590

Pro Asp

<210> 122
<211> 100
<212> PRT
<213> 人

<400> 122
Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu
1 5 10 15

Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val
20 25 30

[0224]

Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr
35 40 45

Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe
50 55 60

Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu
65 70 75 80

Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg
85 90 95

Gln Thr Asn Thr
100

<210> 123

<211> 556
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 123
Xaa Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

[0225]

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

[0226] Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

[0227] Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr
[0228] 545 550 555

<210> 124
<211> 556
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 124
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

[0229] Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

[0230] Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445

[0231] Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr
545 550 555

<210> 125
<211> 556
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 125
[0232] Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

[0233]

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser
245 250 255

Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
260 265 270

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln
275 280 285

Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Ala Ser Thr Leu Arg Val Val Ser
290 295 300

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro
340 345 350

[0234] Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met
355 360 365

Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn
370 375 380

Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn
405 410 415

Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu
420 425 430

His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys
515 520 525

[0235] Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr
545 550 555

<210> 126
<211> 556
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)

<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 126
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0236]

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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

[0237]

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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 Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

[0238]

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys

515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr
545 550 555

<210> 127
<211> 556
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

[0239]

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或焦谷氨酸

<400> 127
Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

[0240] 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 Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala 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

[0241] Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln 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 Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ser Asp Thr Gly Arg Pro Phe Val
450 455 460

Glu Met Tyr Ser Glu Ile Pro Glu Ile Ile His Met Thr Glu Gly Arg
465 470 475 480

Glu Leu Val Ile Pro Cys Arg Val Thr Ser Pro Asn Ile Thr Val Thr
485 490 495

Leu Lys Lys Phe Pro Leu Asp Thr Leu Ile Pro Asp Gly Lys Arg Ile
500 505 510

[0242]

Ile Trp Asp Ser Arg Lys Gly Phe Ile Ile Ser Asn Ala Thr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ile Gly Leu Leu Thr Cys Glu Ala Thr Val Asn Gly His Leu Tyr
530 535 540

Lys Thr Asn Tyr Leu Thr His Arg Gln Thr Asn Thr
545 550 555

<210> 128
<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

多肽"

<400> 128
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 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 Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0243]

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110

Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly
115 120 125

Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile
130 135 140

Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu
145 150 155 160

Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr
180 185 190

Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210

<210> 129
<211> 574
<212> PRT
<213> 人

<400> 129
[0244] Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

[0245] Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

[0246] Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Thr Phe Trp Asn His Val
370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile
485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
[0247] 530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
565 570

<210> 130
<211> 524
<212> PRT
<213> 人

<400> 130
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Thr Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Gly Ala Val Leu Trp Pro Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu

20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

[0248]

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys

195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

[0249]

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val

370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly
405 410 415

Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro
420 425 430

Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro
435 440 445

Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu
450 455 460

[0250]

Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile
485 490 495

Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu Ile Phe
500 505 510

Leu Ser Leu Trp Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
515 520

<210> 131
<211> 574
<212> PRT
<213> 食蟹猴

<400> 131
Met Cys Pro Arg Ala Ala Arg Ala Pro Ala Lys Leu Leu Leu Ala Val
1 5 10 15

Gly Ala Leu Leu Trp Ser Ala Ala Gly Ala Trp Glu Leu Thr Ile Leu
20 25 30

His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu Gln Thr Ser Glu Asp Ser
35 40 45

Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met Gly Gly Val Ala Arg Leu
50 55 60

Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala Glu Pro Asn Val Leu Leu
65 70 75 80

[0251] Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr Ile Trp Phe Thr Val Tyr
85 90 95

Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn Ala Leu Arg Tyr Asp Ala
100 105 110

Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn Gly Val Glu Gly Leu Ile
115 120 125

Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro Ile Leu Ser Ala Asn Ile
130 135 140

Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile Ser Gly Leu Tyr Leu Pro
145 150 155 160

Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val Val Gly Ile Val Gly Tyr
165 170 175

Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn Pro Gly Thr Asn Leu Val
180 185 190

Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro Glu Val Asp Lys Leu Lys
195 200 205

Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu Gly His Ser Gly Phe Glu
210 215 220

Thr Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg Gly Val Asp Val Val Val
225 230 235 240

Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr Gly Asn Pro Pro Ser Lys
245 250 255

[0252]

Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile Val Thr Ser Asp Asp Gly
260 265 270

Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala Phe Gly Lys Tyr Leu Gly
275 280 285

Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly Asn Val Ile Ser Ser His
290 295 300

Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile Pro Glu Asp Pro Ser Ile
305 310 315 320

Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys Leu Asp Asn Tyr Ser Thr
325 330 335

Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu Asp Gly Ser Ser Gln Ser
340 345 350

Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn Leu Ile Cys Asp Ala Met
355 360 365

Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Ala Asp Glu Met Phe Trp Asn His Val
370 375 380

Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile Arg Ser Pro Ile Asp Glu
385 390 395 400

Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn Leu Ala Ala Val Leu Pro
405 410 415

Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu Lys Gly Ser Thr Leu Lys
420 425 430

[0253] Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr Gly Gln Ser Thr Gly Glu
435 440 445

Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val Tyr Asp Leu Ser Arg Lys
450 455 460

Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val Leu Cys Thr Lys Cys Arg
465 470 475 480

Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp Glu Ile Tyr Lys Val Ile
485 490 495

Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp Gly Phe Gln Met Ile Lys
500 505 510

Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ile Asn Val Val
515 520 525

Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile Tyr Pro Ala Val Glu Gly
530 535 540

Arg Ile Lys Phe Ser Thr Gly Ser His Cys His Gly Ser Phe Ser Leu
545 550 555 560

Ile Phe Leu Ser Phe Cys Ala Val Ile Phe Val Leu Tyr Gln
565 570

<210> 132
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
[0254] 多肽"

<400> 132
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

[0255] Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

[0256] Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

[0257]

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 133
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 133
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu

1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

[0258]

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Ala Leu Pro Ala Lys Val Leu Ala Val Gly Ala Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu

180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

[0259]

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile

355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

[0260]

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly

530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 134
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 134
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

[0261]

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

[0262] Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

[0263] Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

[0264] Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 135
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 135
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

[0265] Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala His Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ser Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

[0266] Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

[0267] Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 136
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 136
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
[0268] 35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

[0269]

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

[0270] Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

[0271]

<210> 137
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 137
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr

50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

[0272]

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile

225 230 235 240

Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

[0273]

Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr

405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp
450 455 460

Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

[0274]

Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 138
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 138
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

[0275]

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ile Leu Gly Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Phe Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

[0276] Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly
260 265 270

Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

[0277] Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp
450 455 460

Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 139
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成多肽"

[0278]

<400> 139
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Ala Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

[0279] Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

[0280] Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

[0281] Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 140
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 140

Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

[0282] Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro
100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Ala Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

[0283] Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

[0284] Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp
450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 141
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 141
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

[0285]

Gln Thr Ser Glu Asp Ser Ser Lys Cys Val Asn Ala Ser Arg Cys Met
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Arg Ala
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Ala Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Glu Pro Leu Leu Lys Glu Ala Lys Phe Pro

100 105 110

Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Lys Gly Pro Leu Ala Ser Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Tyr Leu Pro Tyr Lys Val Leu Pro Val Gly Asp Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Thr Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

[0286]

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Val Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ser Asp Asp Gly Arg Lys Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Ile Glu Phe Asp Glu Arg Gly
260 265 270

Asn Val Ile Ser Ser His Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile

275 280 285

Pro Glu Asp Pro Ser Ile Lys Ala Asp Ile Asn Lys Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Lys Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Ser Gln Ser Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Thr Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Leu Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

[0287]

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Arg Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Leu Ser Arg Lys Pro Gly Asp Arg Val Val Lys Leu Asp Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ser Tyr Asp Pro Leu Lys Met Asp

450 455 460

Glu Val Tyr Lys Val Ile Leu Pro Asn Phe Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Arg His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Asn Val Val Ser Thr Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Ile
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

[0288]

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 142
<211> 553
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成
多肽"

<400> 142
Trp Glu Leu Thr Ile Leu His Thr Asn Asp Val His Ser Arg Leu Glu
1 5 10 15

Gln Thr Ser Asp Asp Ser Thr Lys Cys Leu Asn Ala Ser Leu Cys Val
20 25 30

Gly Gly Val Ala Arg Leu Phe Thr Lys Val Gln Gln Ile Arg Lys Glu
35 40 45

Glu Pro Asn Val Leu Phe Leu Asp Ala Gly Asp Gln Tyr Gln Gly Thr
50 55 60

Ile Trp Phe Thr Val Tyr Lys Gly Leu Glu Val Ala His Phe Met Asn
65 70 75 80

Ile Leu Gly Tyr Asp Ala Met Ala Leu Gly Asn His Glu Phe Asp Asn
85 90 95

Gly Val Glu Gly Leu Ile Asp Pro Leu Leu Arg Asn Val Lys Phe Pro
100 105 110

[0289] Ile Leu Ser Ala Asn Ile Lys Ala Arg Gly Pro Leu Ala His Gln Ile
115 120 125

Ser Gly Leu Phe Leu Pro Ser Lys Val Leu Ser Val Gly Gly Glu Val
130 135 140

Val Gly Ile Val Gly Tyr Thr Ser Lys Glu Thr Pro Phe Leu Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Asn Leu Val Phe Glu Asp Glu Ile Ser Ala Leu Gln Pro
165 170 175

Glu Val Asp Lys Leu Lys Thr Leu Asn Val Asn Lys Ile Ile Ala Leu
180 185 190

Gly His Ser Gly Phe Glu Met Asp Lys Leu Ile Ala Gln Lys Val Arg
195 200 205

Gly Val Asp Ile Val Val Gly Gly His Ser Asn Thr Phe Leu Tyr Thr
210 215 220

Gly Asn Pro Pro Ser Lys Glu Val Pro Ala Gly Lys Tyr Pro Phe Ile
225 230 235 240

Val Thr Ala Asp Asp Gly Arg Gln Val Pro Val Val Gln Ala Tyr Ala
245 250 255

Phe Gly Lys Tyr Leu Gly Tyr Leu Lys Val Glu Phe Asp Asp Lys Gly
260 265 270

Asn Val Ile Thr Ser Tyr Gly Asn Pro Ile Leu Leu Asn Ser Ser Ile
275 280 285

[0290] Pro Glu Asp Ala Thr Ile Lys Ala Asp Ile Asn Gln Trp Arg Ile Lys
290 295 300

Leu Asp Asn Tyr Ser Thr Gln Glu Leu Gly Arg Thr Ile Val Tyr Leu
305 310 315 320

Asp Gly Ser Thr Gln Thr Cys Arg Phe Arg Glu Cys Asn Met Gly Asn
325 330 335

Leu Ile Cys Asp Ala Met Ile Asn Asn Asn Leu Arg His Pro Asp Glu
340 345 350

Met Phe Trp Asn His Val Ser Met Cys Ile Val Asn Gly Gly Gly Ile
355 360 365

Arg Ser Pro Ile Asp Glu Lys Asn Asn Gly Thr Ile Thr Trp Glu Asn
370 375 380

Leu Ala Ala Val Leu Pro Phe Gly Gly Thr Phe Asp Leu Val Gln Leu
385 390 395 400

Lys Gly Ser Thr Leu Lys Lys Ala Phe Glu His Ser Val His Arg Tyr
405 410 415

Gly Gln Ser Thr Gly Glu Phe Leu Gln Val Gly Gly Ile His Val Val
420 425 430

Tyr Asp Ile Asn Arg Lys Pro Trp Asn Arg Val Val Gln Leu Glu Val
435 440 445

Leu Cys Thr Lys Cys Arg Val Pro Ile Tyr Glu Pro Leu Glu Met Asp
450 455 460

[0291] Lys Val Tyr Lys Val Thr Leu Pro Ser Tyr Leu Ala Asn Gly Gly Asp
465 470 475 480

Gly Phe Gln Met Ile Lys Asp Glu Leu Leu Lys His Asp Ser Gly Asp
485 490 495

Gln Asp Ile Ser Val Val Ser Glu Tyr Ile Ser Lys Met Lys Val Val
500 505 510

Tyr Pro Ala Val Glu Gly Arg Ile Lys Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
515 520 525

Leu Glu His His His His His His His His His His Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Leu Pro Glu Thr Gly Gly Asp Arg
545 550

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 143
Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

[0292]
<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 144
Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 145
Ala Ser Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 146
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 147
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

[0293]

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 147
Tyr Thr Ser
1

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 148

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
1 5

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 149
Tyr Pro Arg Ala Gly Asp
1 5

<210> 150
<211> 10
[0294] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 150
Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser Trp
1 5 10

<210> 151
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 151
Ile Tyr Pro Arg Ala Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gly Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15

Gln

<210> 152
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 152
Leu Leu Asp Tyr Ser Met Asp
[0295] 1 5

<210> 153
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 153
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 154
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 154
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg
1 5 10

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 155
[0296] Gly Asn Thr Leu Pro Leu
1 5

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 156
Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr
1 5

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 157
Tyr Pro Arg Asn Gly Asp
1 5

[0297]

<210> 158
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成肽"

<400> 158
Ile Tyr Pro Arg Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Asp
1 5 10 15

Gln

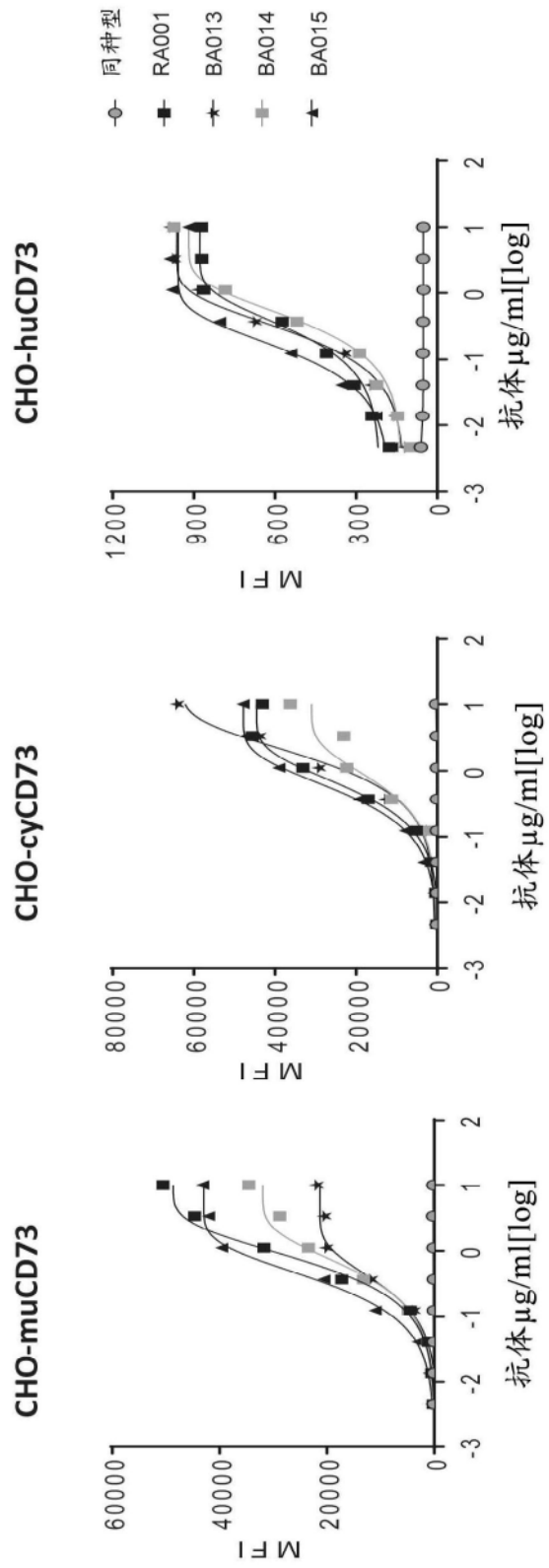

同种型
RA001
BA013
BA014
BA015
CHO-huCD73
CHO-cyCD73
CHO-muCD73
MFI
抗体μg/ml[log]

图1

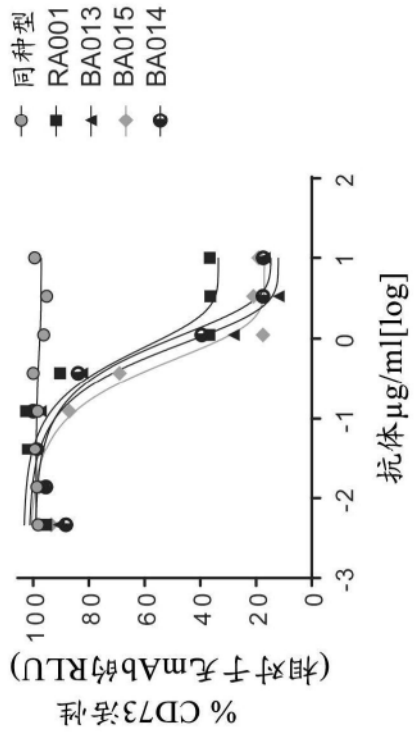

同种型
RA001
BA013
BA015
BA014
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图2A

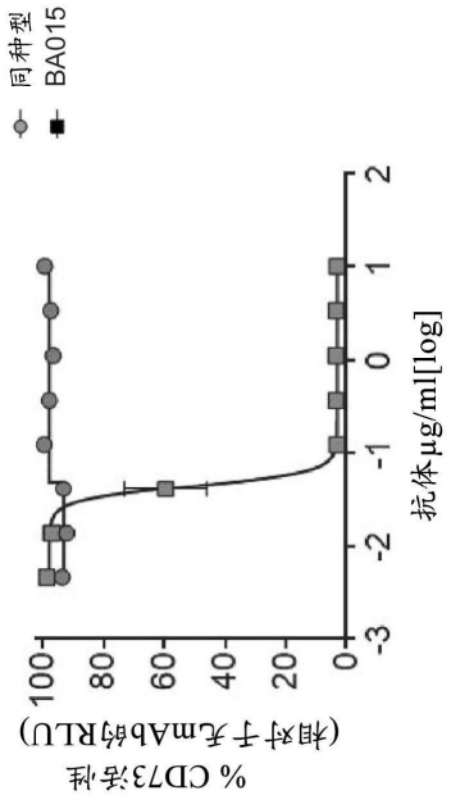

同种型
BA015
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图2B

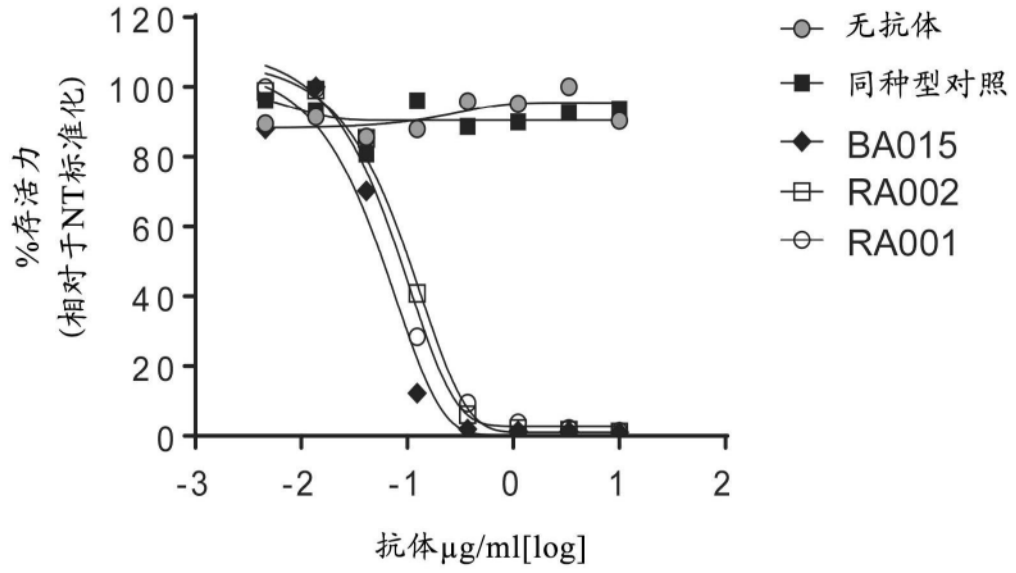

120
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]
无抗体
同种型对照
BA015
RA002
RA001

图3A

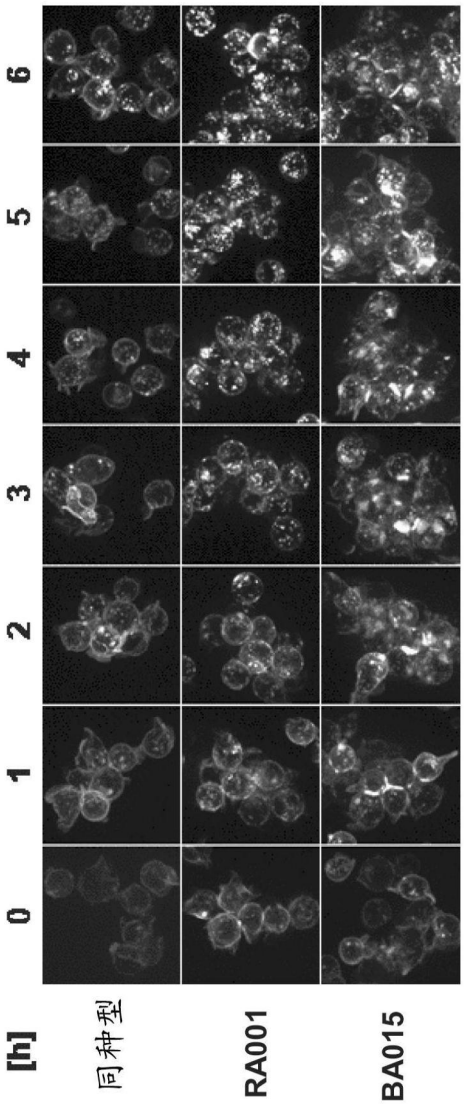


图3B

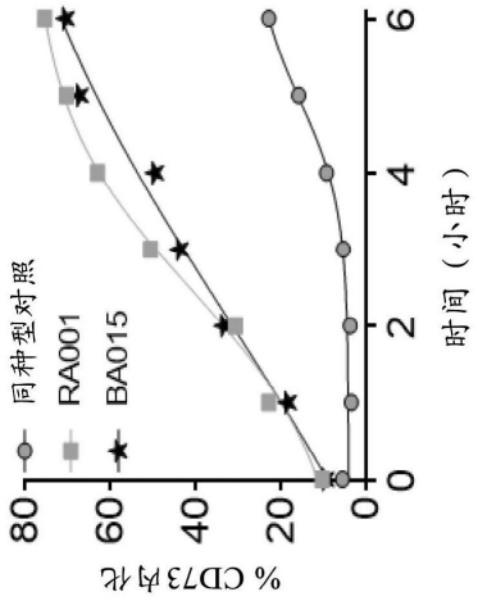

% CD73内化
80
60
40
20
0
0
2
4
6
时间（小时）
同种型对照
RA001
BA015

图3C

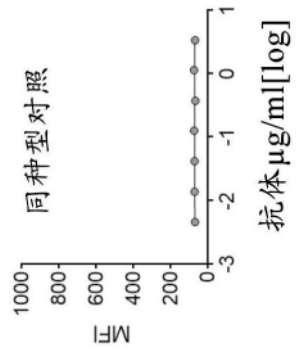

MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]
同种型对照

图4A

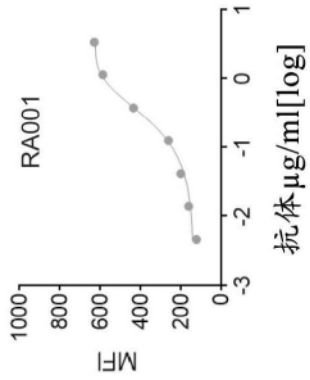

MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]
RA001

图4B

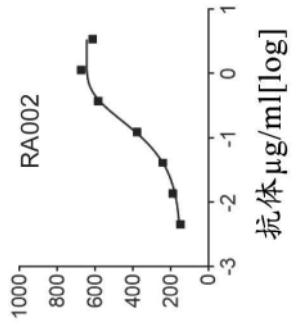

RA002
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4C

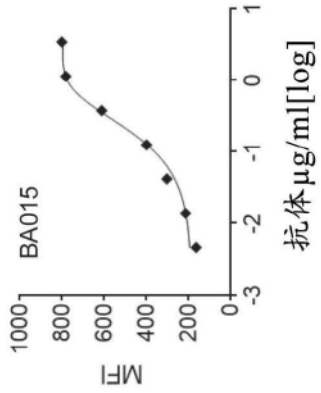

BA015
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4D

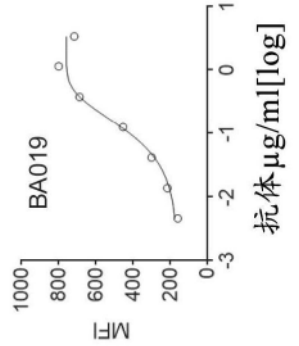

BA019
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4E

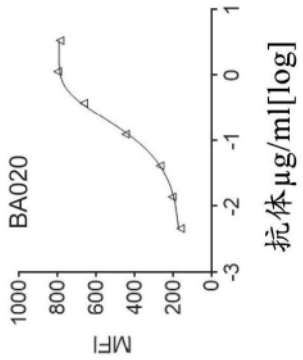

BA020
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4F

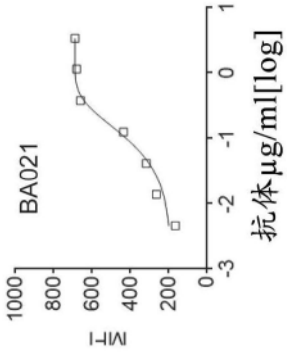

BA021
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4G

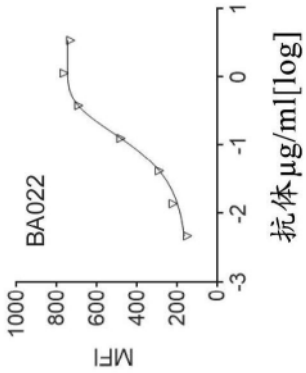

BA022
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4H

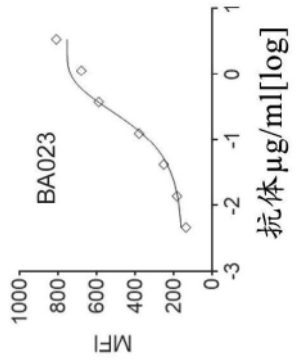

BA023
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4I

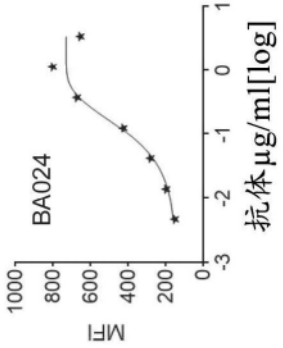

BA024
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4J

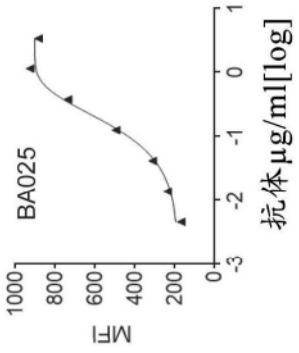

BA025
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4K

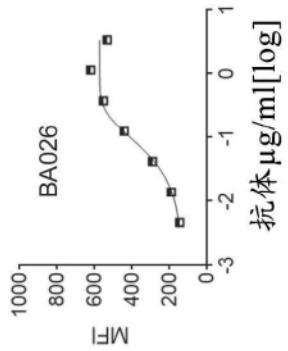

BA026
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4L

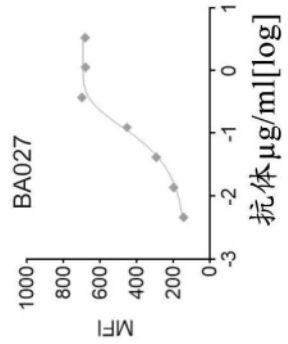

BA027
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4M

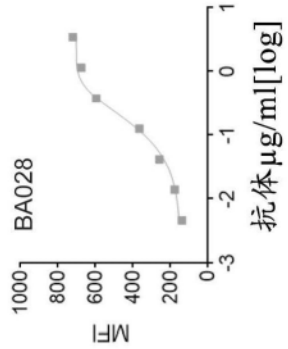

BA028
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4N

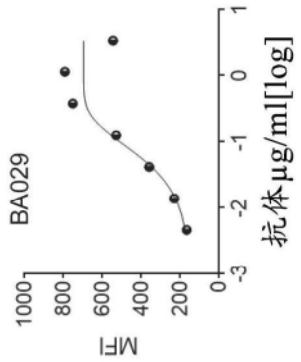

BA029
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图40

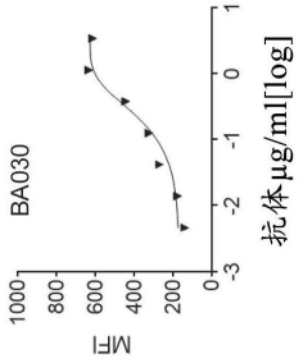

BA030
MFI
1000
800
600
400
200
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图4P

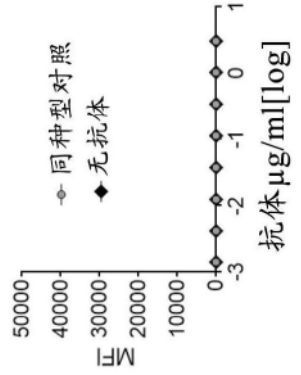

同种型对照
无抗体
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5A

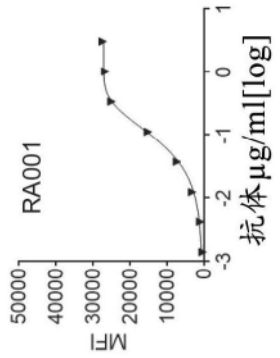

RA001
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5B

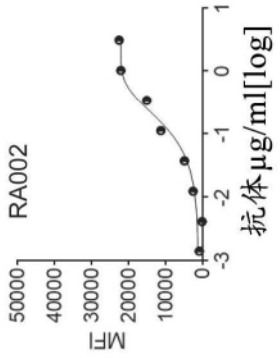

RA002
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5C

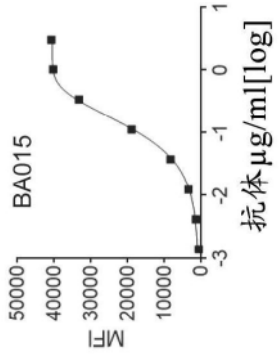

BA015
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5D

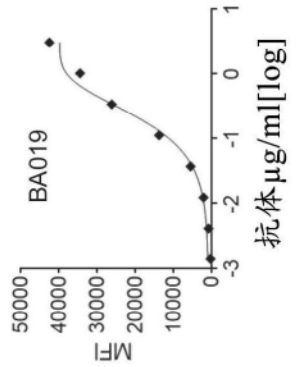

BA019
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5E

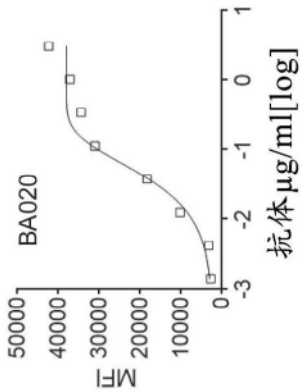

BA020
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5F

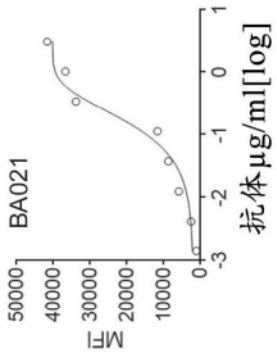

BA021
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5G

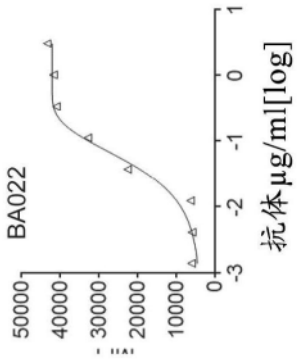

BA022
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5H

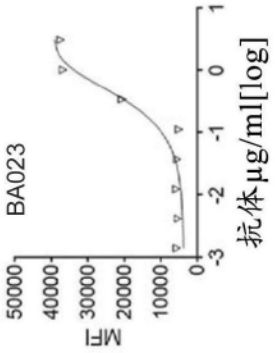

BA023
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5I

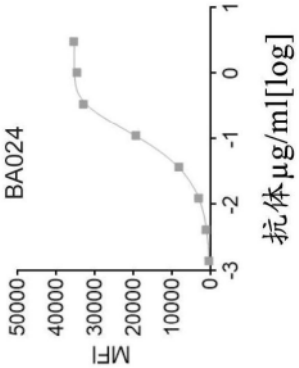

BA024
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5J

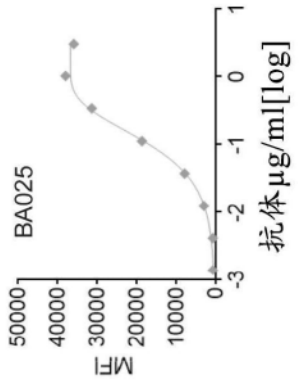

BA025
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5K

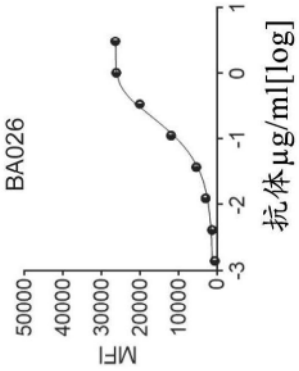

BA026
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5L

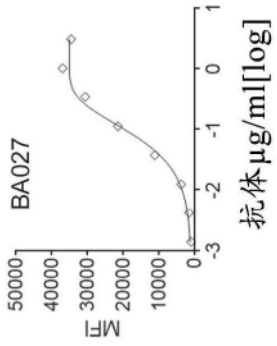

BA027
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5M

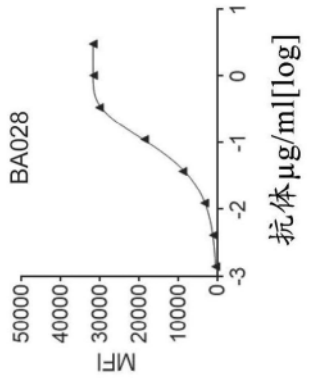

BA028
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5N

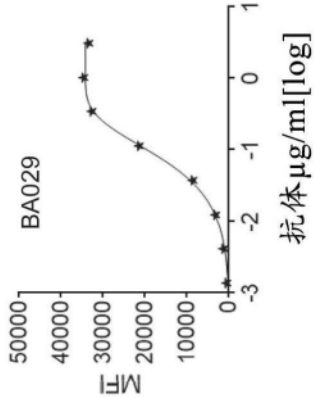

BA029
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5O

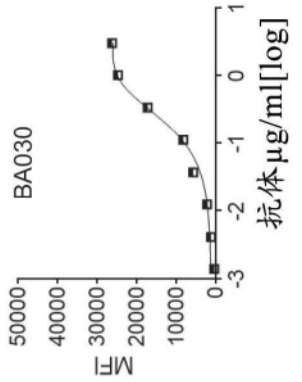

BA030
MFI
50000
40000
30000
20000
10000
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图5P

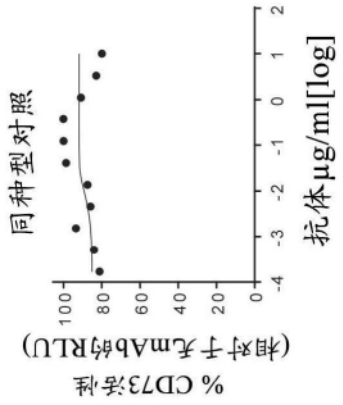

同种型对照
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6A

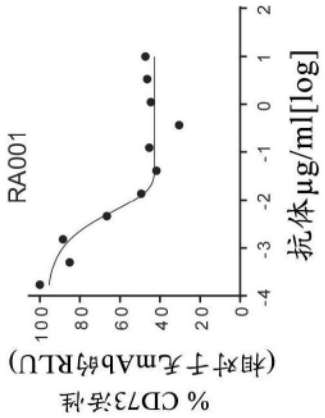

RA001
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6B

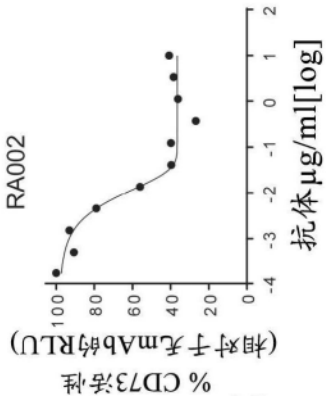

RA002
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6C

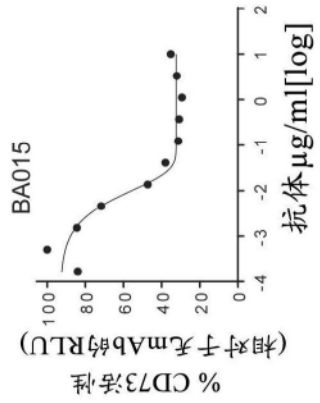

BA015
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6D

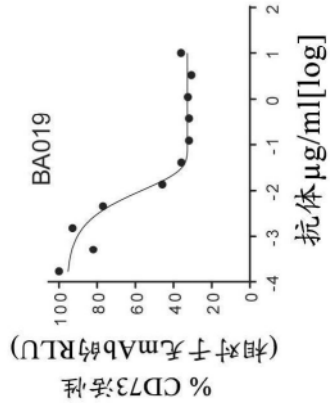

BA019
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6E

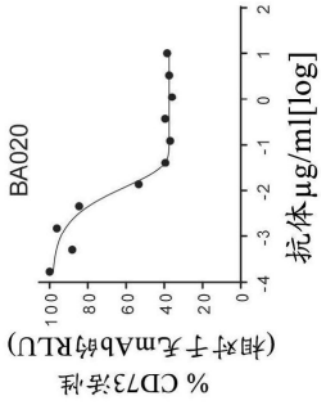

BA020
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6F

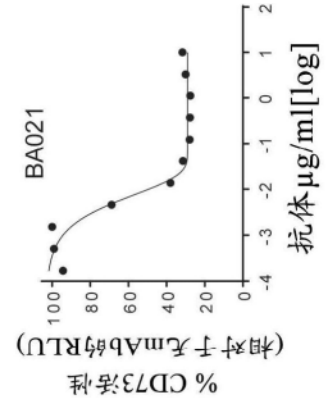

BA021
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6G

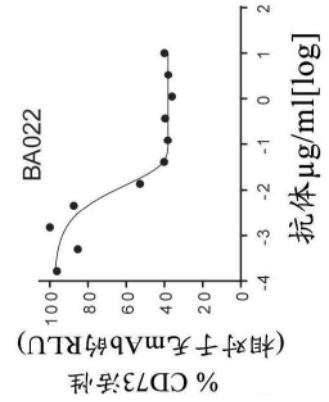

BA022
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6H

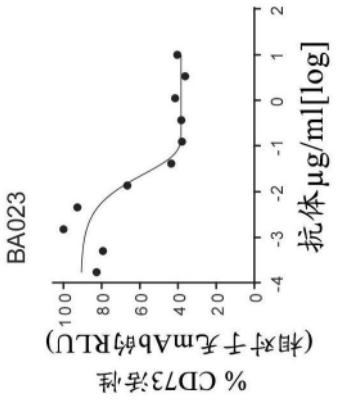

BA023
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6I

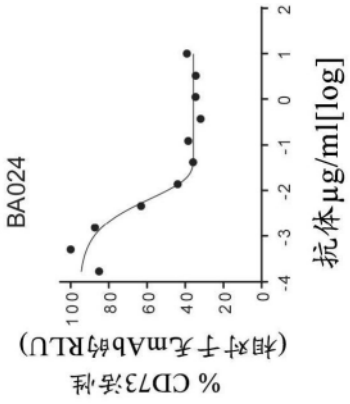

BA024
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6J

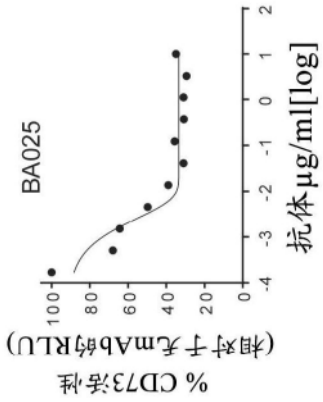

BA025
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6K

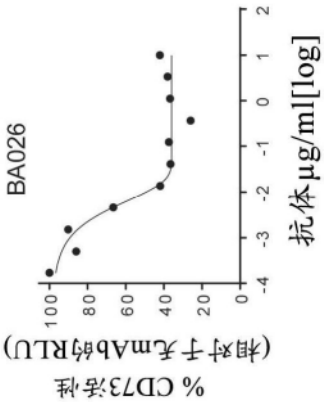

BA026
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6L

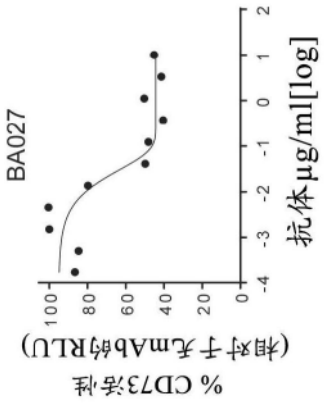

BA027
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6M

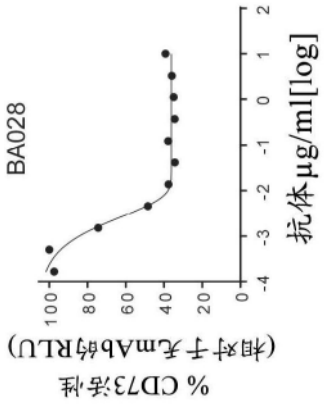

BA028
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6N

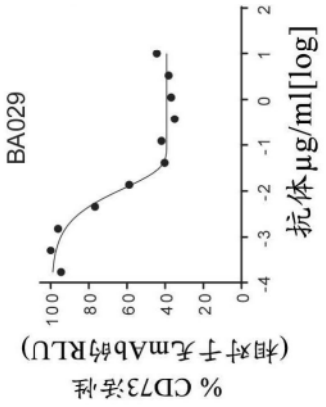

BA029
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6O

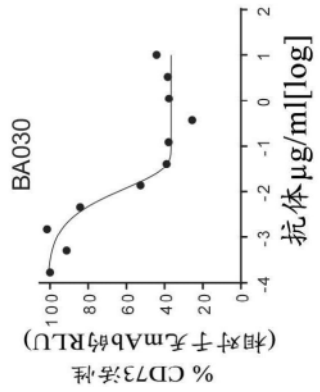

BA030
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图6P

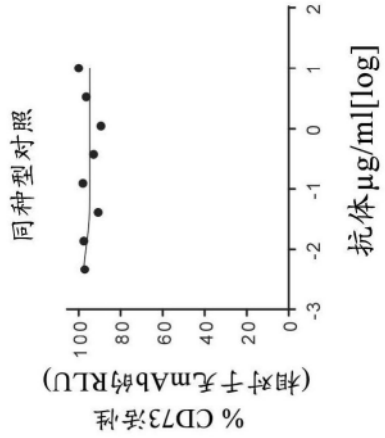

同种型对照
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7A

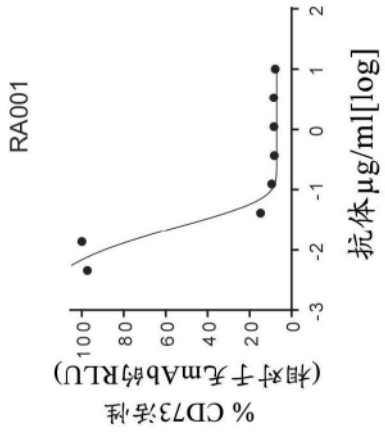

RA001
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7B

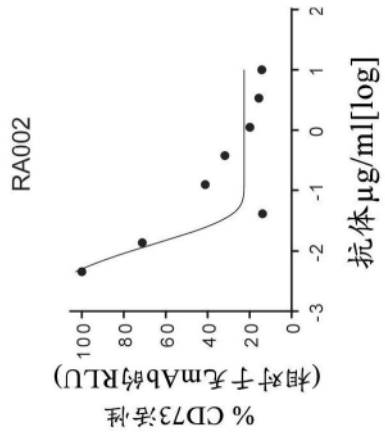

RA002
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7C

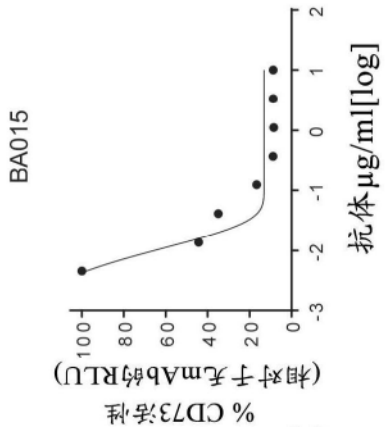

BA015
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7D

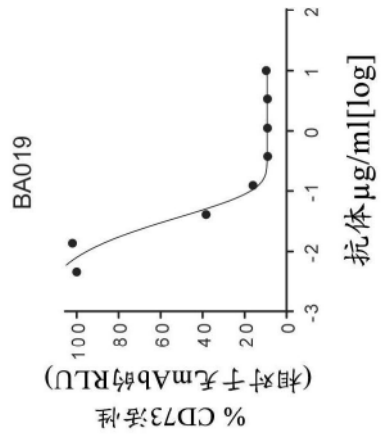

BA019
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7E

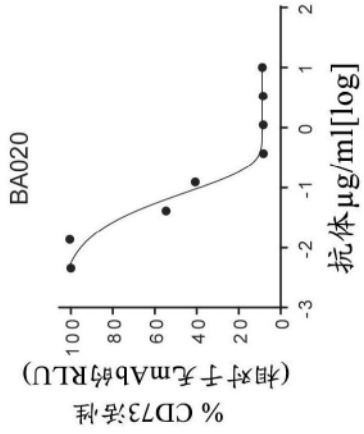

BA020
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7F

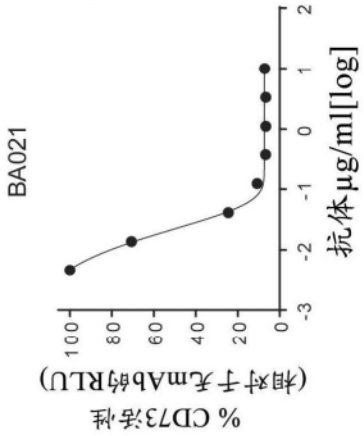

BA021
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7G

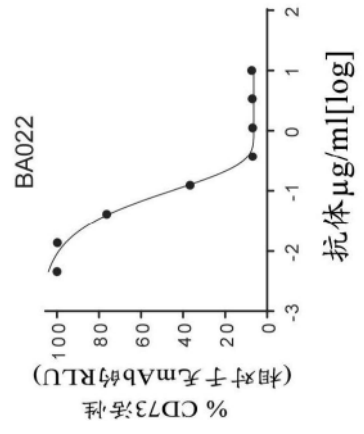

BA022
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7H

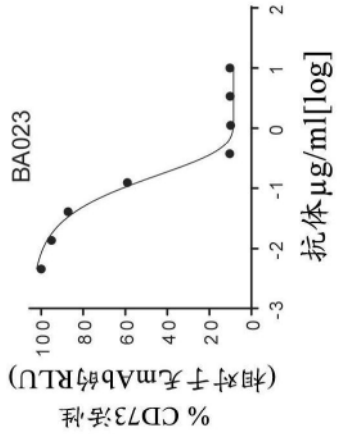

BA023
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2

图7I

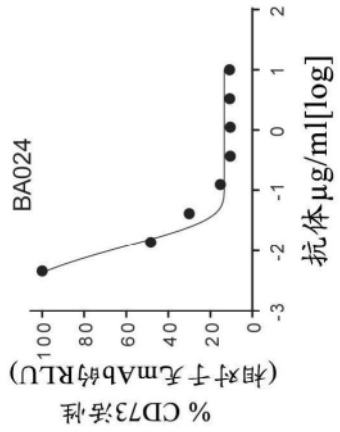

BA024
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2

图7J

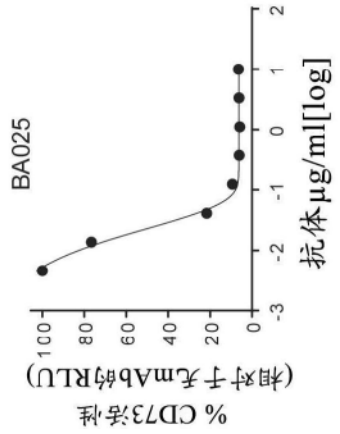

BA025
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
2

图7K

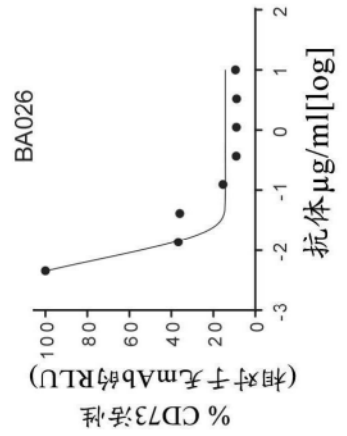

BA026
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7L

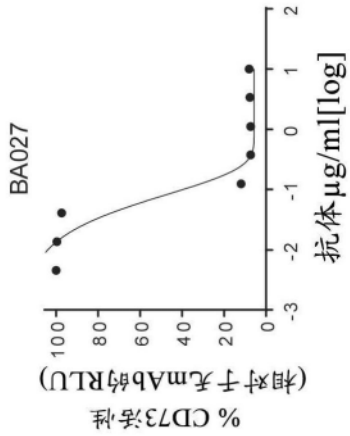

BA027
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7M

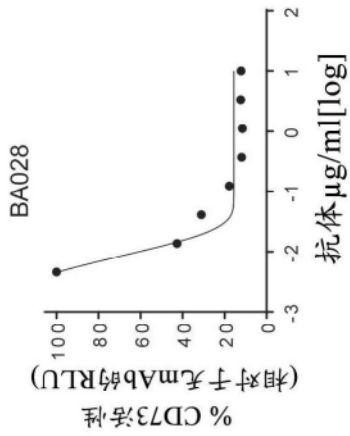

BA028
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7N

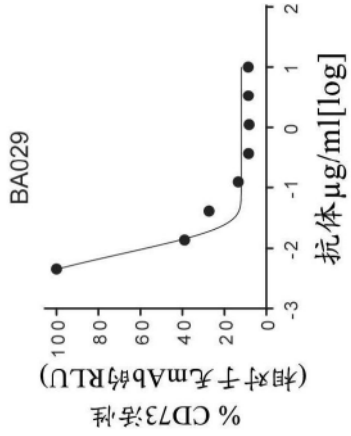

BA029
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图70

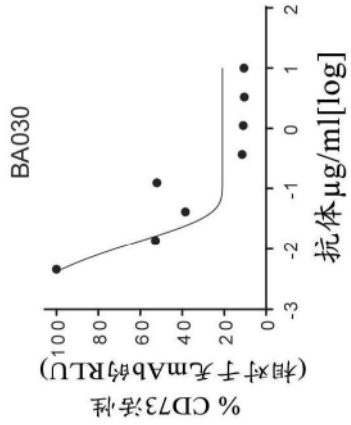

BA030
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
抗体μg/ml[log]

图7P

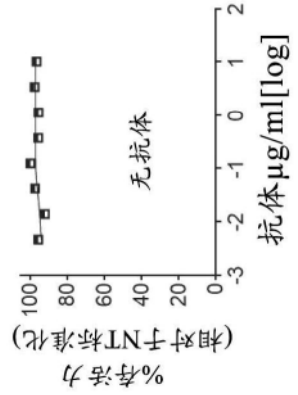

%存活力
(相对于NT标准化)
无抗体
抗体μg/ml[log]

图8A

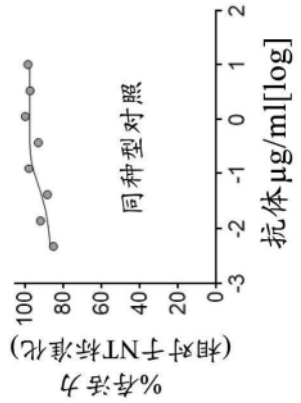

同种型对照
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8B

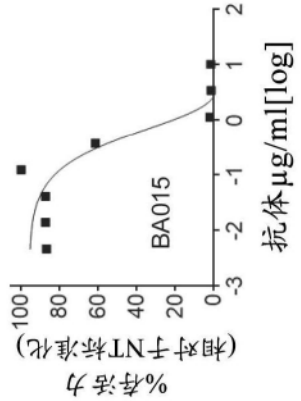

BA015
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8C

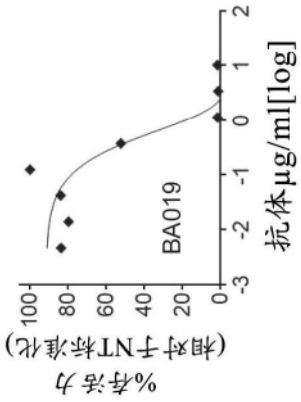

BA019
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8D

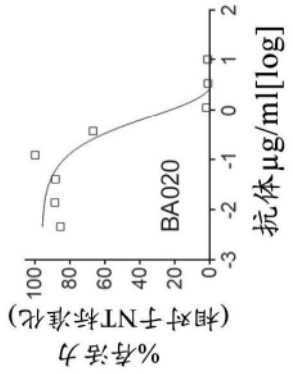

BA020
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8E

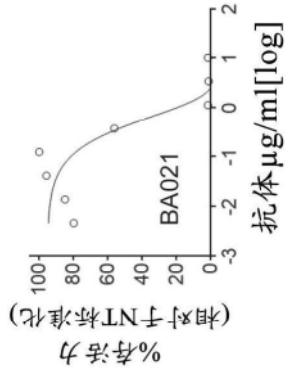

BA021
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8F

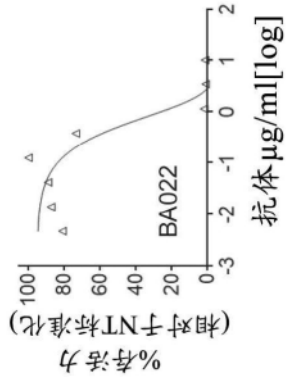

BA022
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8G

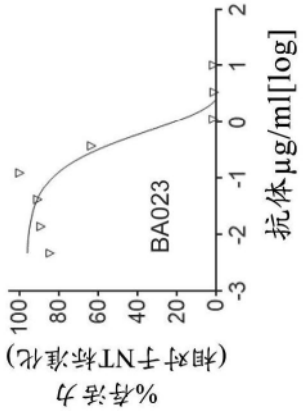

BA023
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8H

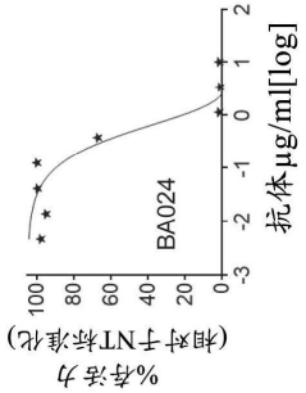

BA024
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8I

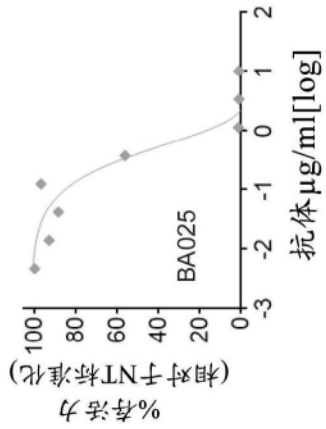

BA025
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8J

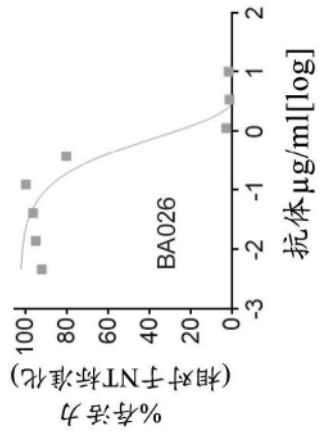

BA026
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8K

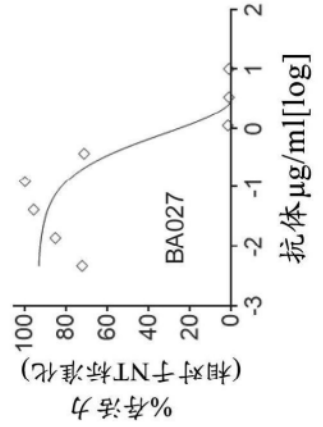

BA027
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8L

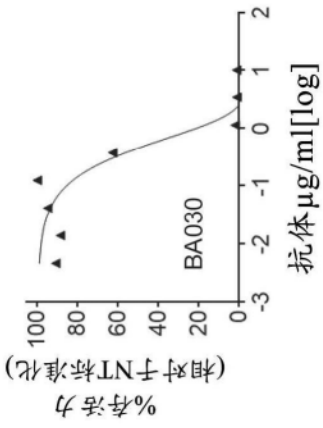

BA030
%存活力
(相对于NT标准化)
抗体μg/ml[log]

图8M

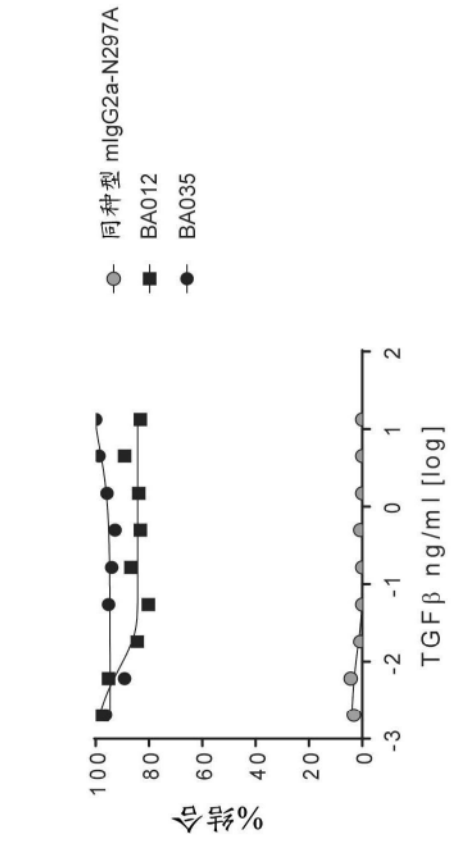

同种型 mIgG2a-N297A
BA012
BA035
%结合
TGFβ ng/ml [log]

图 9B

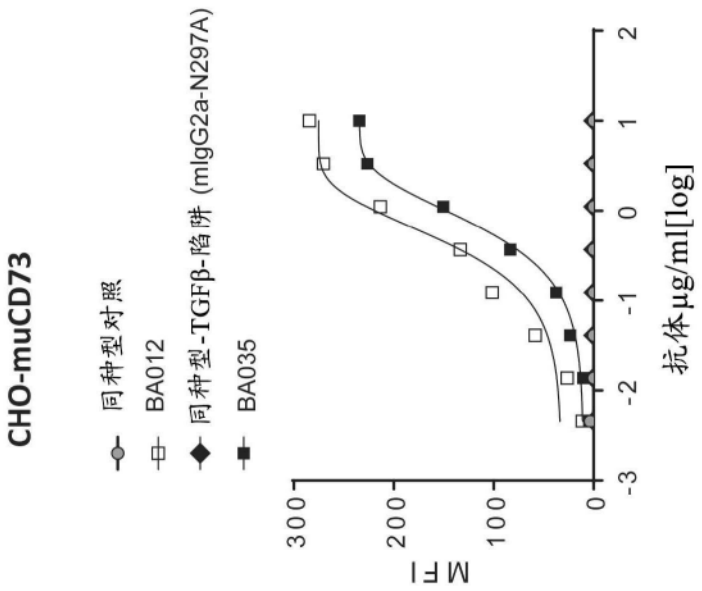

CHO-muCD73
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ-陷阱 (mIgG2a-N297A)
BA035
MFI
抗体μg/ml[log]

图 9A

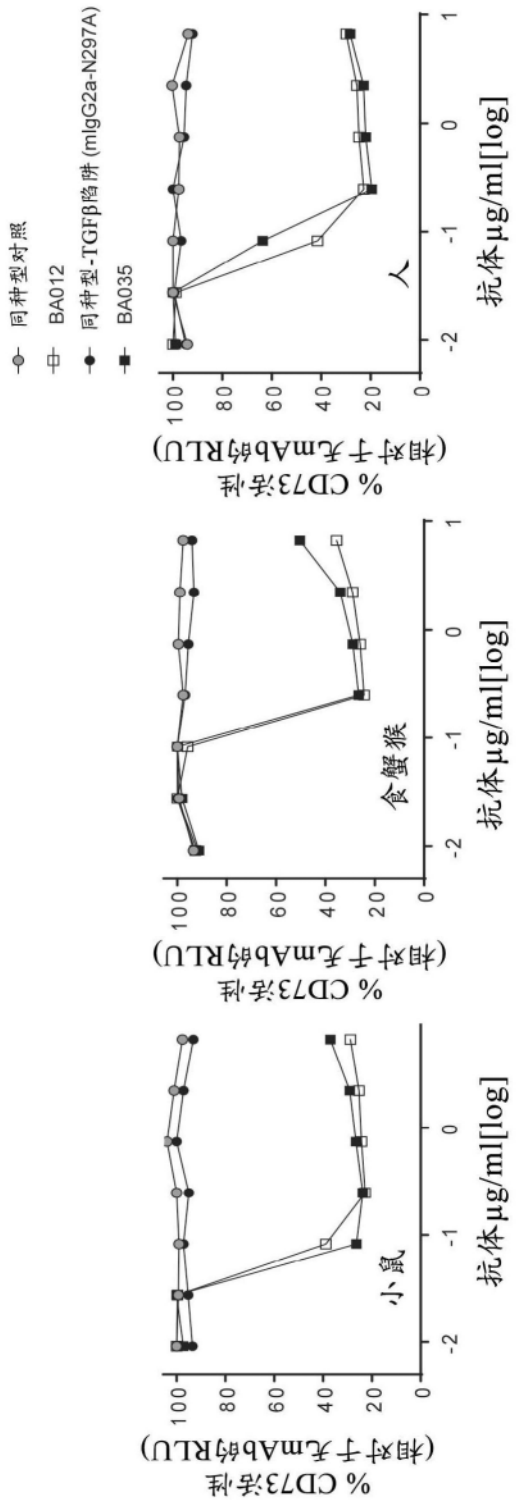

同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A)
BA035
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
小鼠
食蟹猴
人
抗体μg/ml[log]

图9C

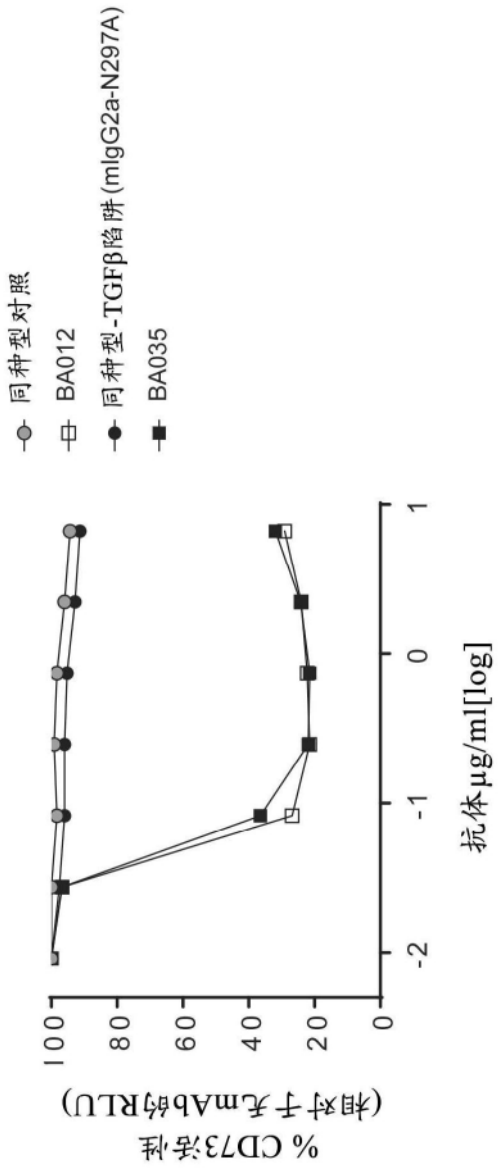

同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035
% CD73活性
(相对于无mAb的RLU)
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图9D

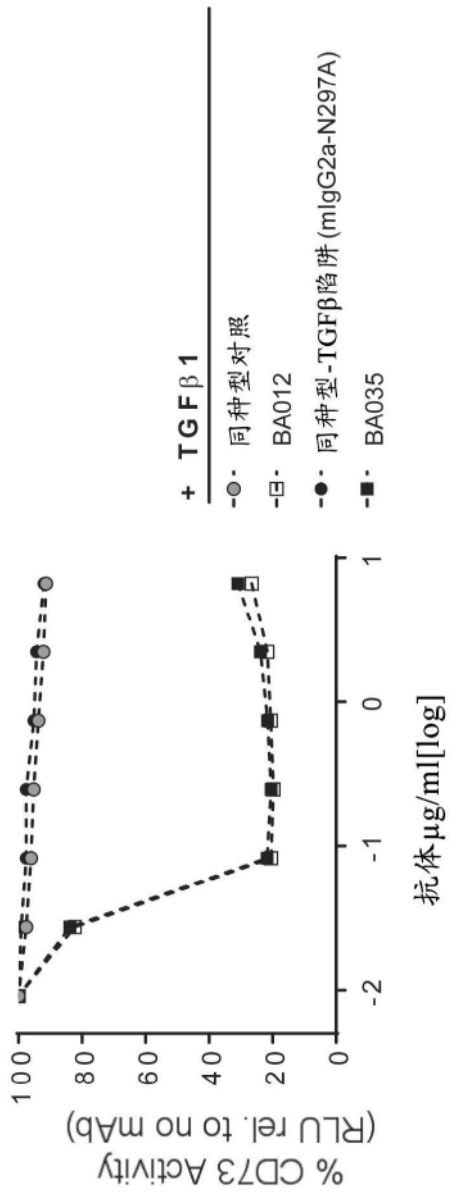

+ TGFβ1
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035
% CD73 Activity
(RLU rel. to no mAb)
100
80
60
40
20
0
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]

图9E

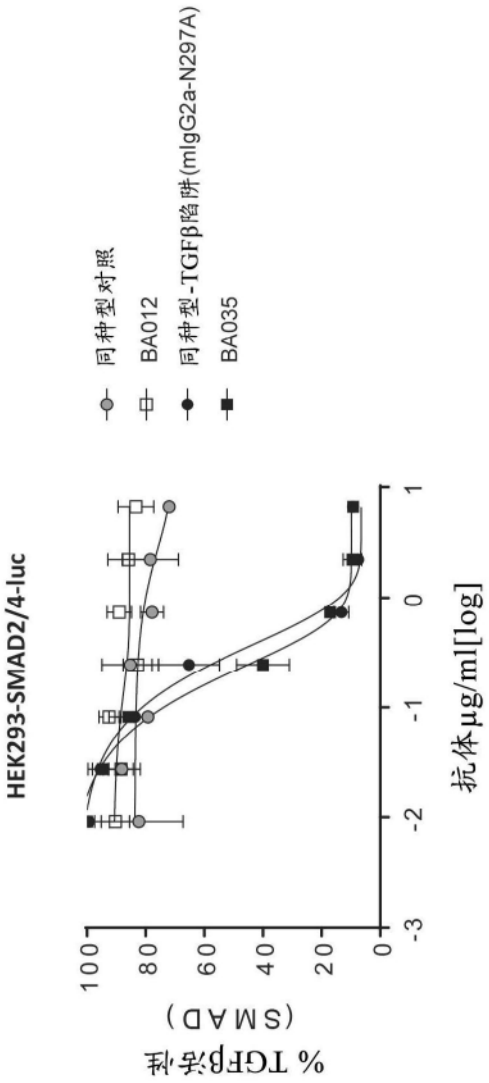

HEK293-SMAD2/4-luc
% TGFβ活性 (SMAD)
100
80
60
40
20
0
-3
-2
-1
0
1
抗体μg/ml[log]
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035

图10A

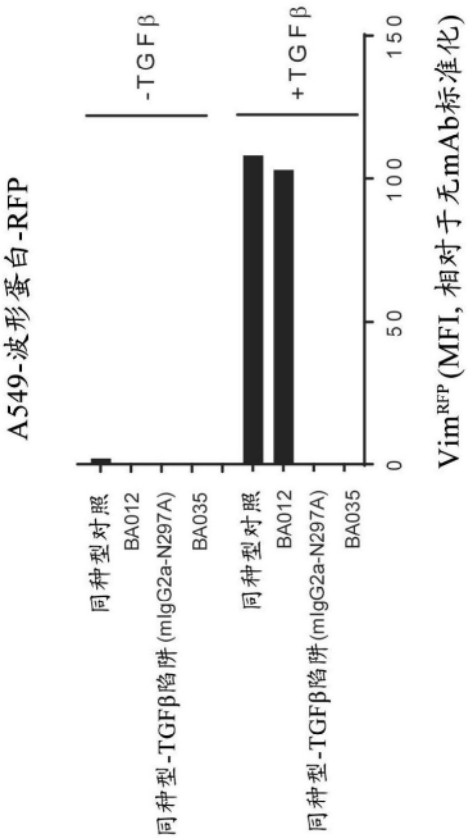

A549-波形蛋白-RFP
-TGFβ
+TGFβ
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035
0
50
100
150
Vim^RFP (MFI, 相对于无mAb标准化)

图10B

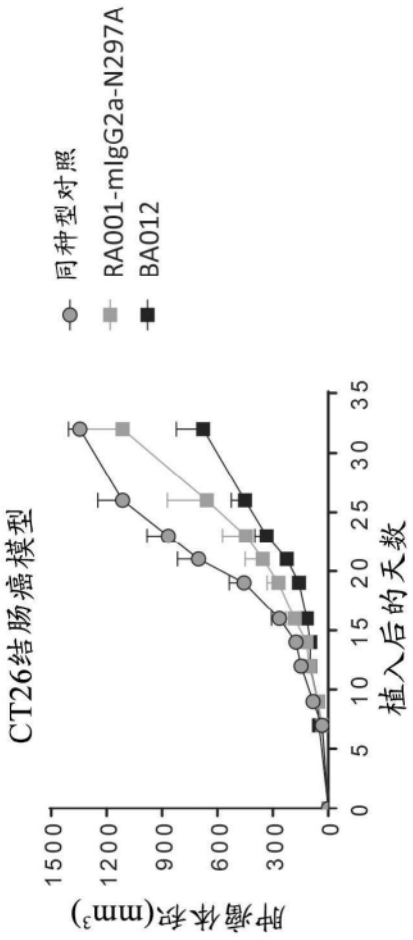

CT26结肠癌模型
同种型对照
RA001-mIgG2a-N297A
BA012
肿瘤体积(mm³)
植入后的天数
0
300
600
900
1200
1500
0
5
10
15
20
25
30
35

图11A

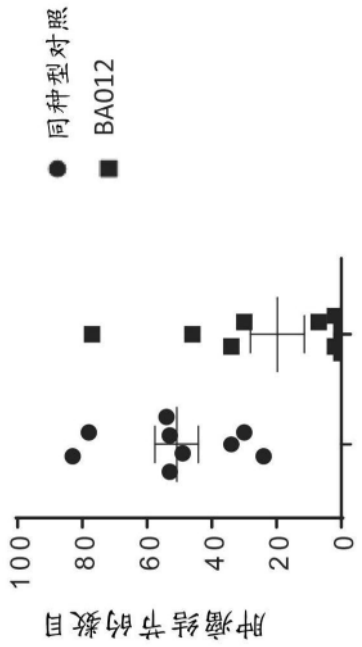

同种型对照
BA012
肿瘤结节的数目
0
20
40
60
80
100

图11B

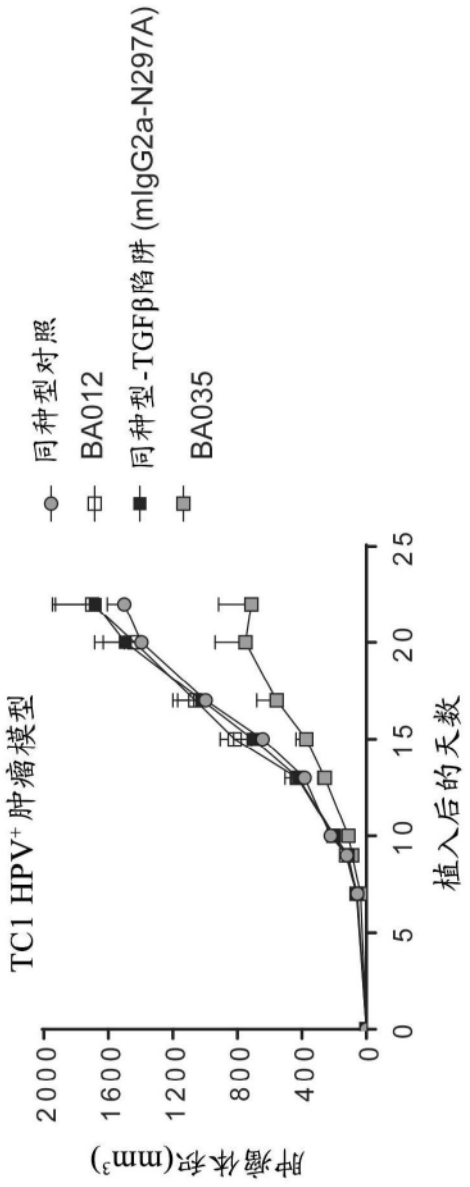

TC1 HPV+ 肿瘤模型
肿瘤体积(mm3)
2000
1600
1200
800
400
0
0
5
10
15
20
25
植入后的天数
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A)
BA035

图12A

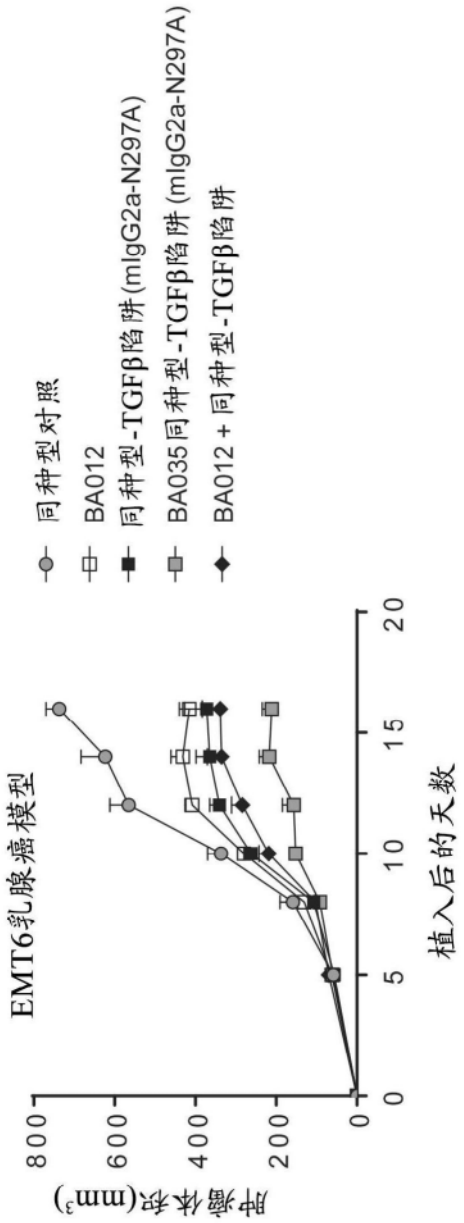

EMT6乳腺癌模型
肿瘤体积(mm³)
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
植入后的天数
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA012 + 同种型-TGFβ陷阱

图12B

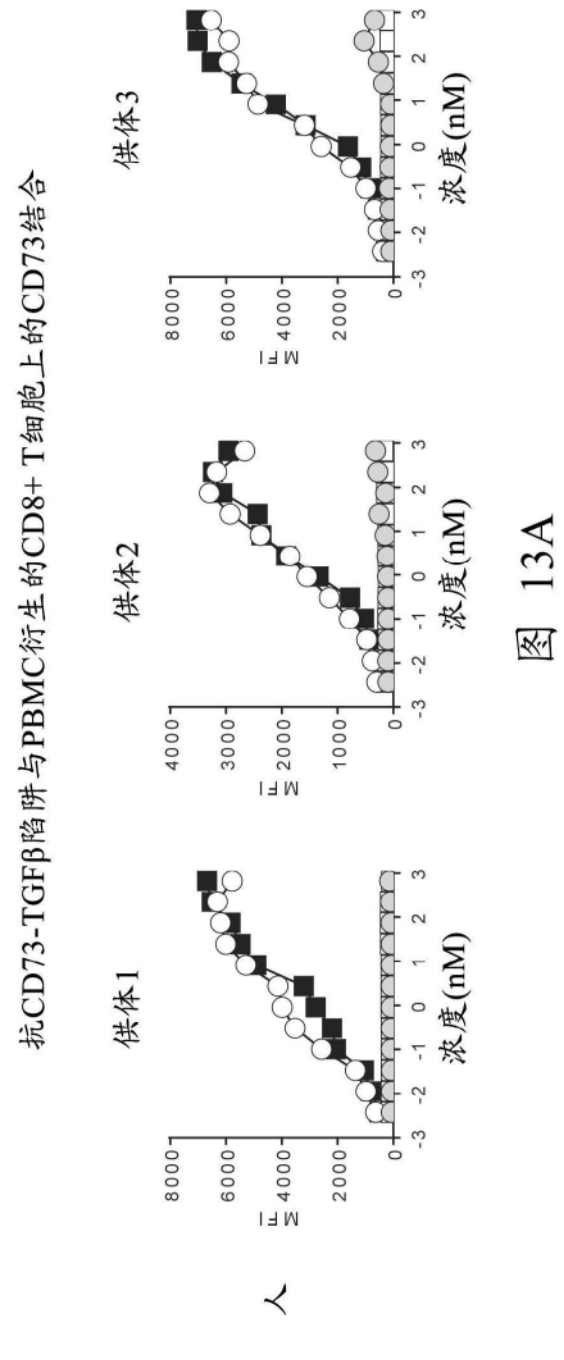

抗CD73-TGFβ陷阱与PBMC衍生的CD8+ T细胞上的CD73结合
供体1
供体2
供体3
人
MFI
浓度(nM)

图 13A

供体1
供体2
供体3
食蟹猴
MFI
浓度(nM)
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱 (lgG1-N297A)
BA037

图 13B

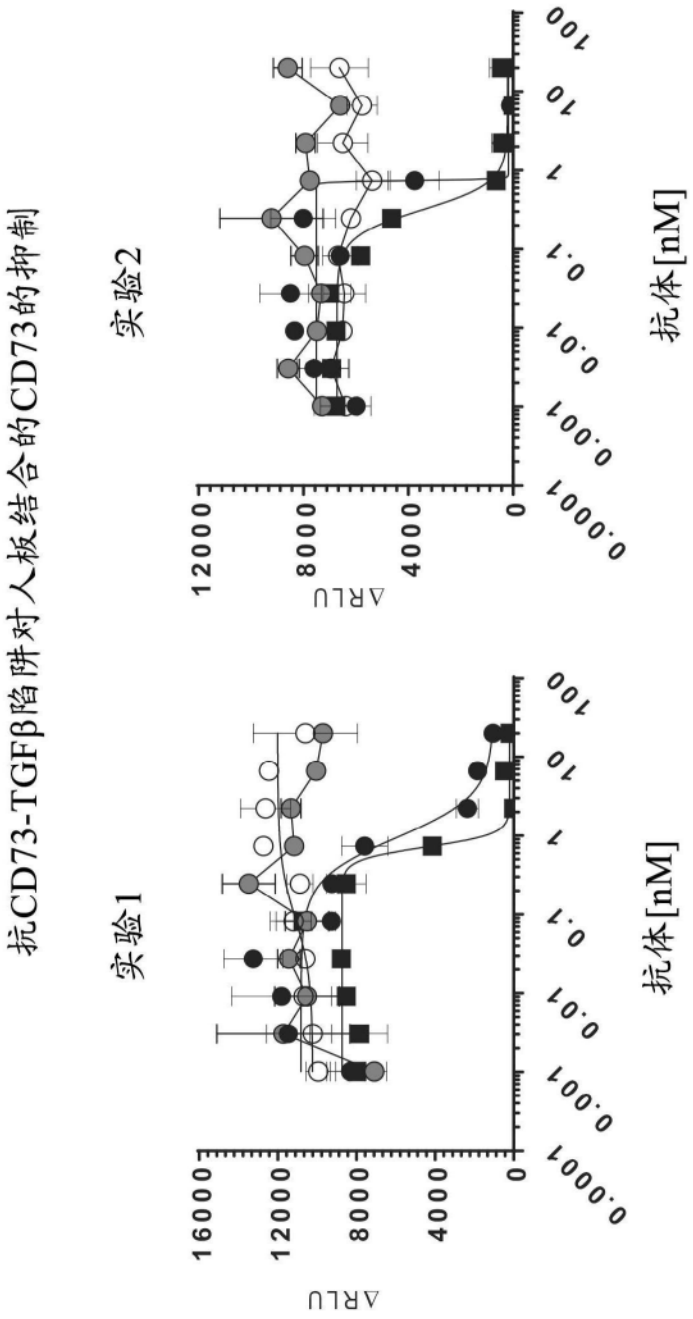

抗CD73-TGFβ陷阱对人板结合的CD73的抑制
实验1
实验2
ARLU
抗体[nM]
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱(IgG1-N297A)
BA037

图 14A

图 14B

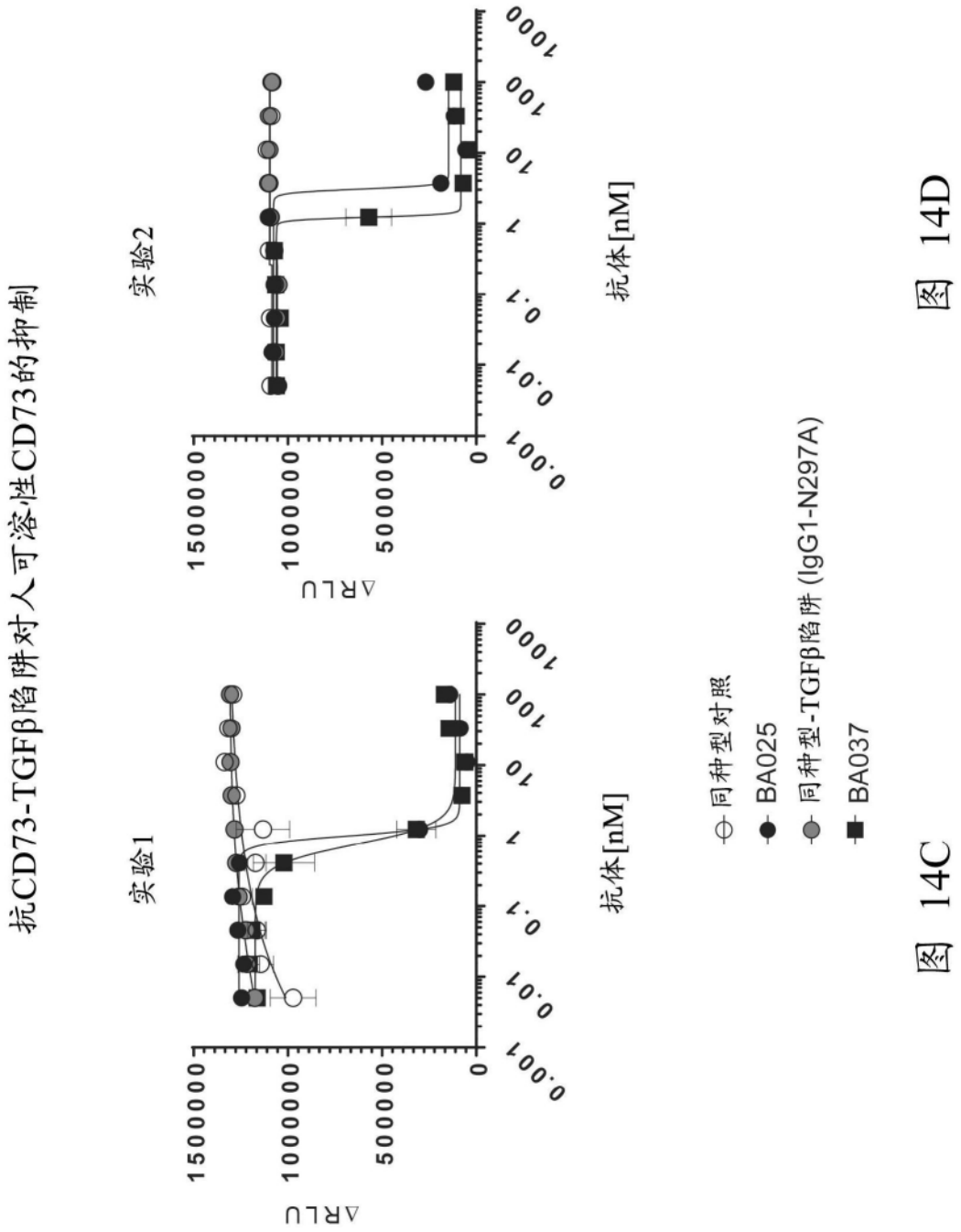

抗CD73-TGFβ陷阱对人可溶性CD73的抑制
实验1
实验2
ΔRLU
1500000
1000000
500000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗体[nM]
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱 (IgG1-N297A)
BA037

图 14C

图 14D

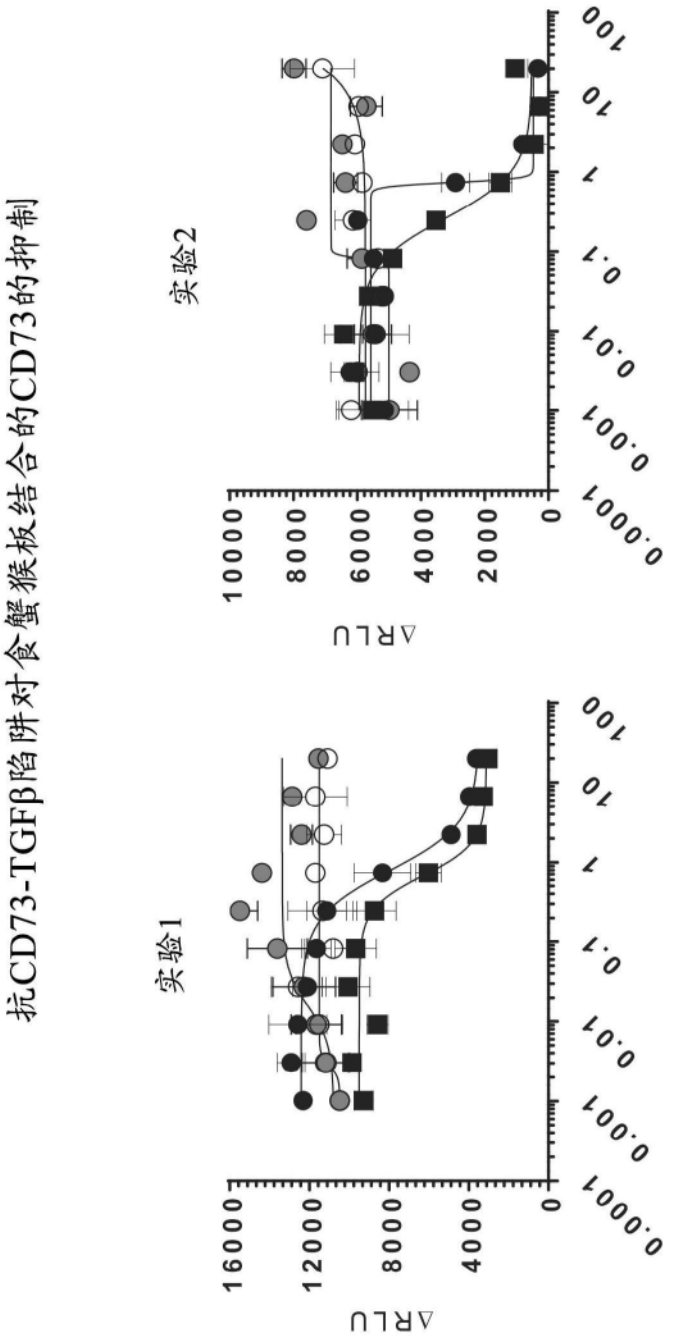

抗CD73-TGFβ陷阱对食蟹猴板结合的CD73的抑制
实验1
实验2
ΔRLU
抗体[nM]
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱 (IgG1-N297A)
BA037

图 15A

图 15B

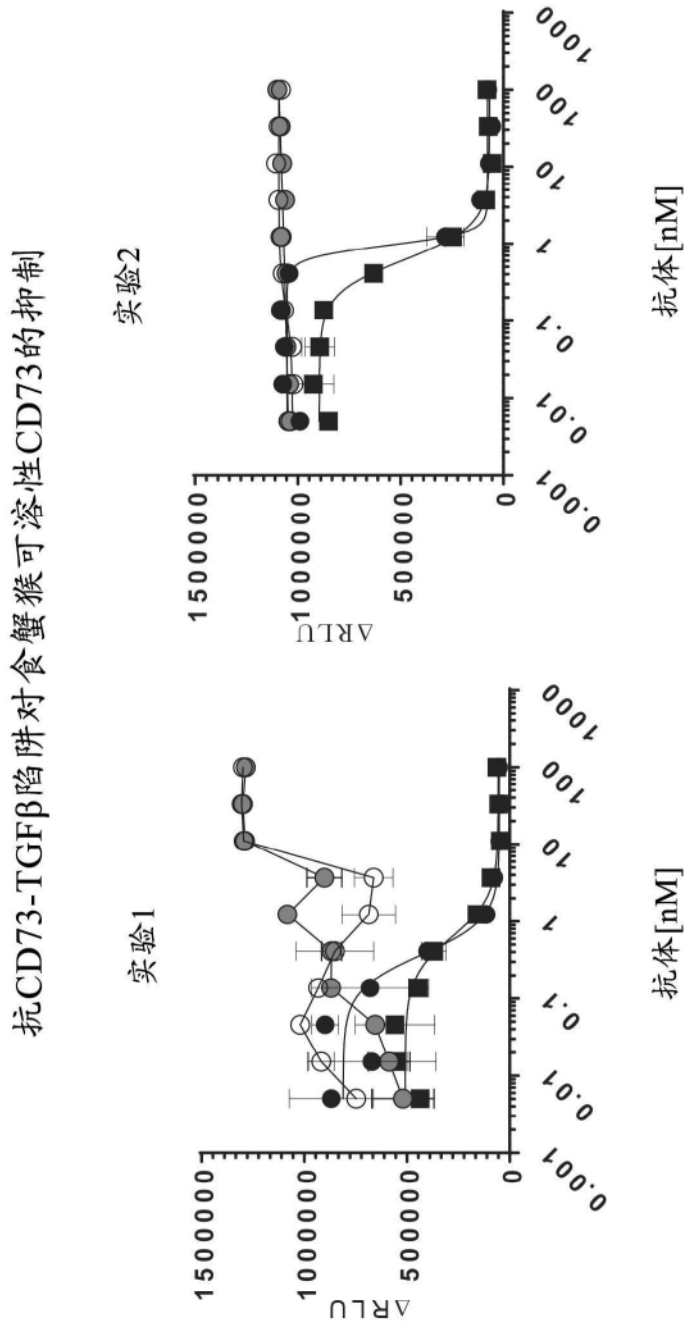

抗CD73-TGFβ陷阱对食蟹猴可溶性CD73的抑制
实验1
实验2
ΔRLU
1500000
1000000
500000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
抗体[nM]
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱(IgG1-N297A)
BA037

图 15C

图 15D

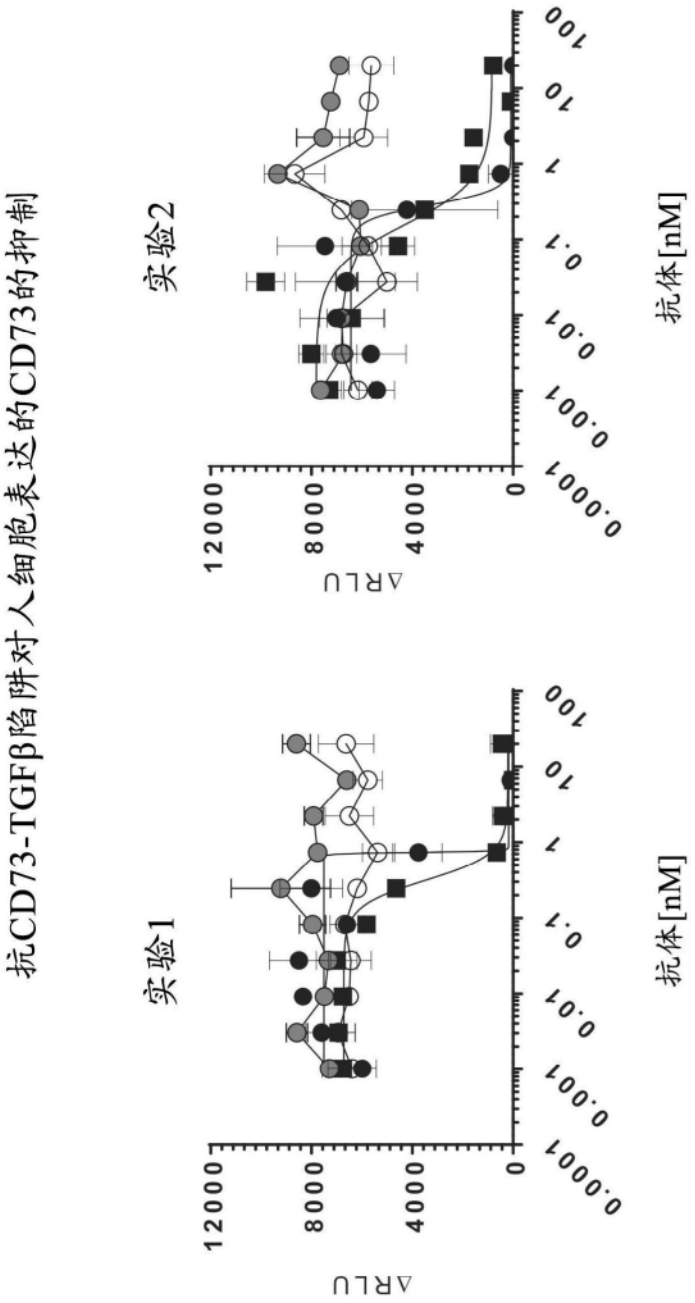

抗CD73-TGFβ陷阱对人细胞表达的CD73的抑制
实验1
实验2
ΔRLU
12000
8000
4000
0
抗体[nM]
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
同种型对照
BA025
同种型-TGFβ陷阱(IgG1-N297A)
BA037

图 16A

图 16B

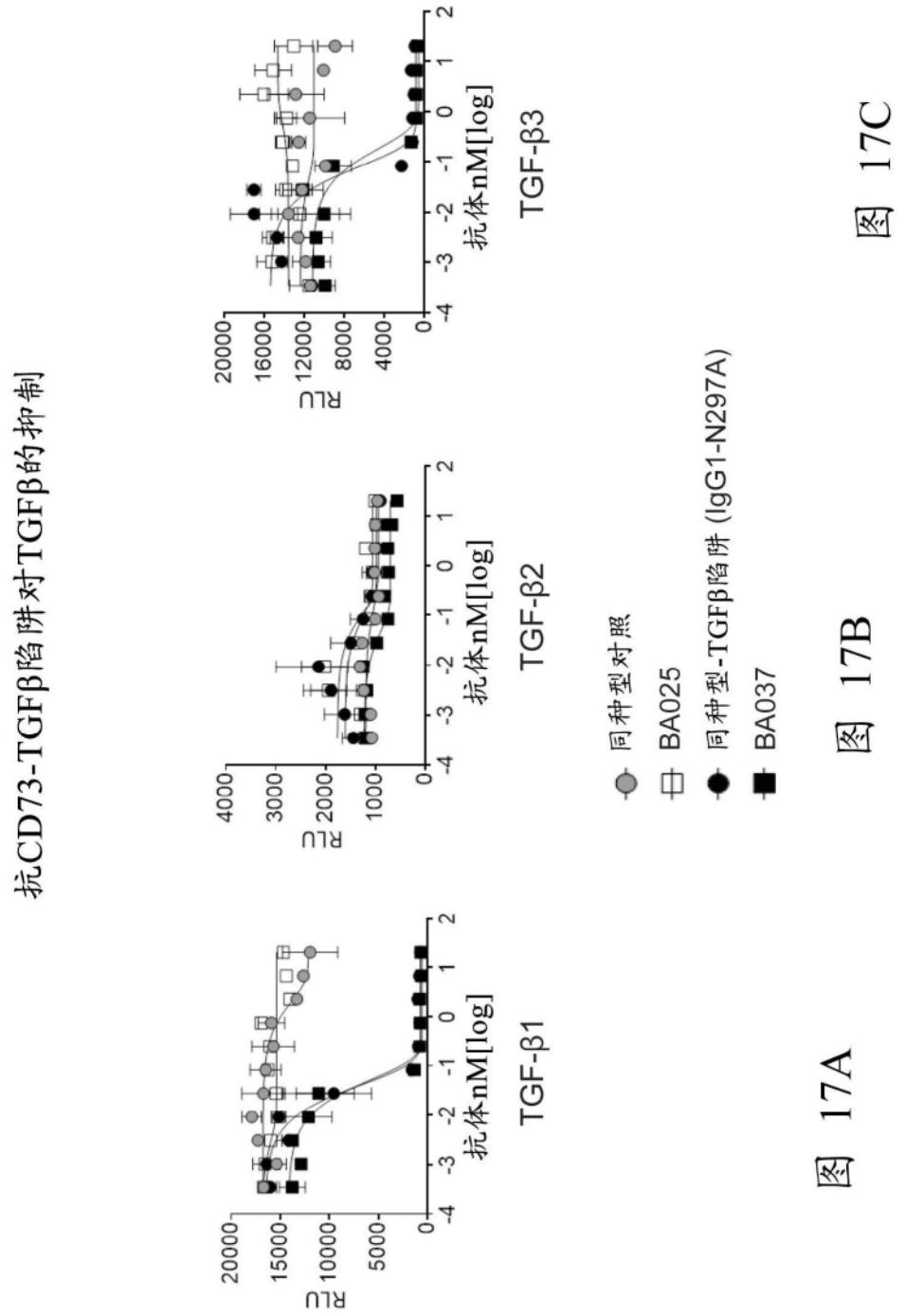


图 17A 图 17B 图 17C

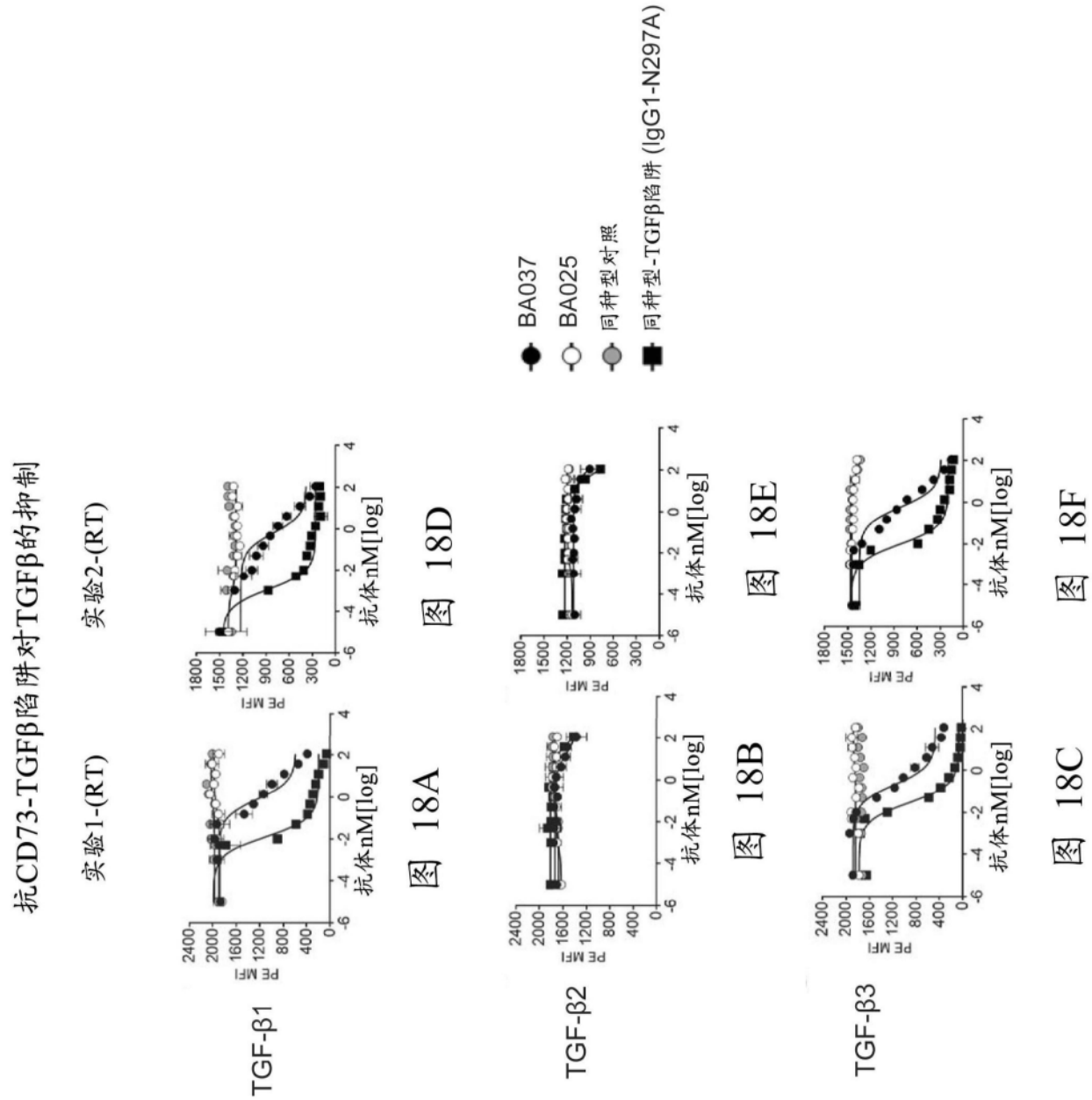


图 18A 图 18D

图 18B 图 18E

图 18C 图 18F

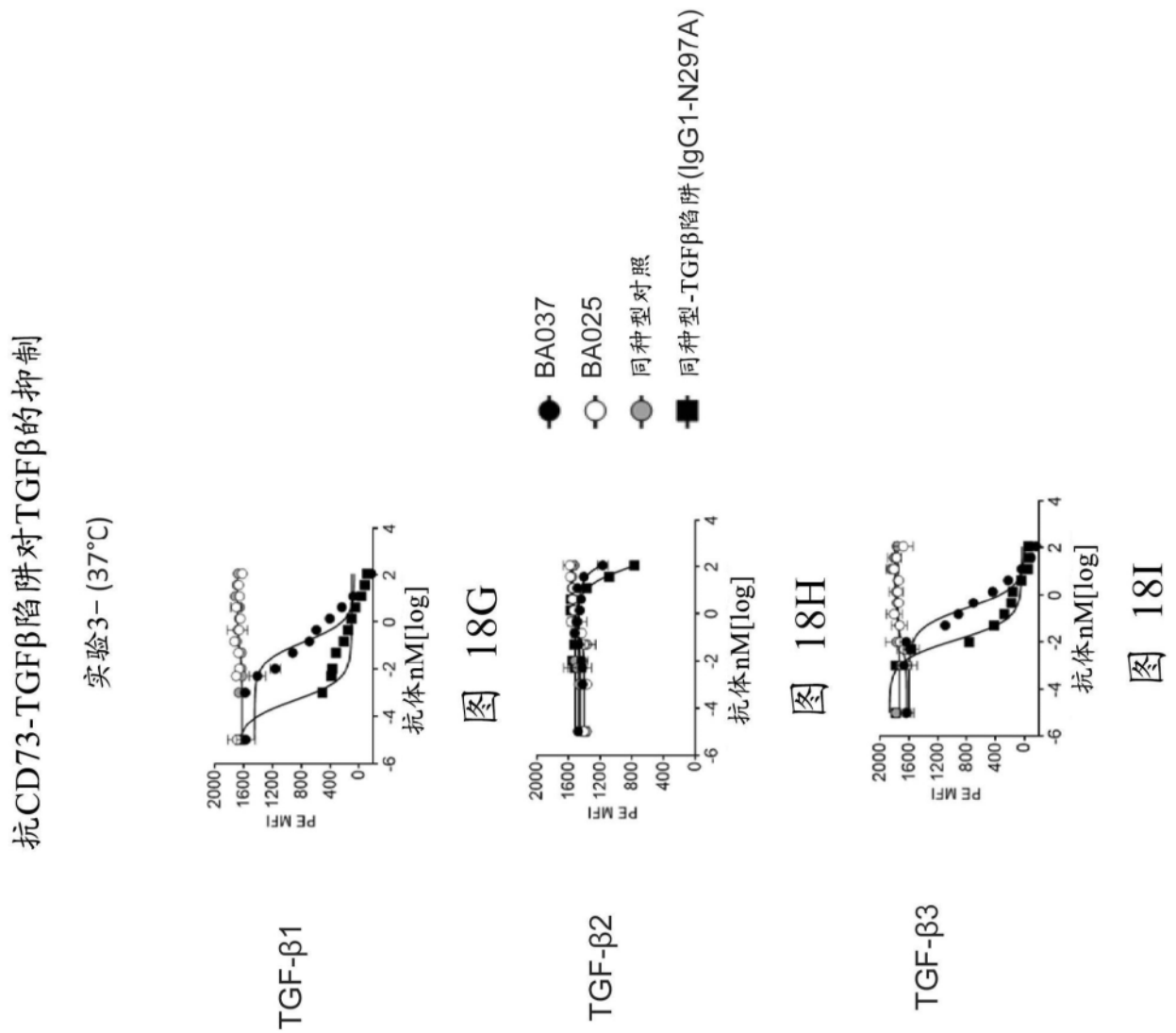


图 18G 图 18H 图 18I

图 19A 图 19B 图 19C 图 19D

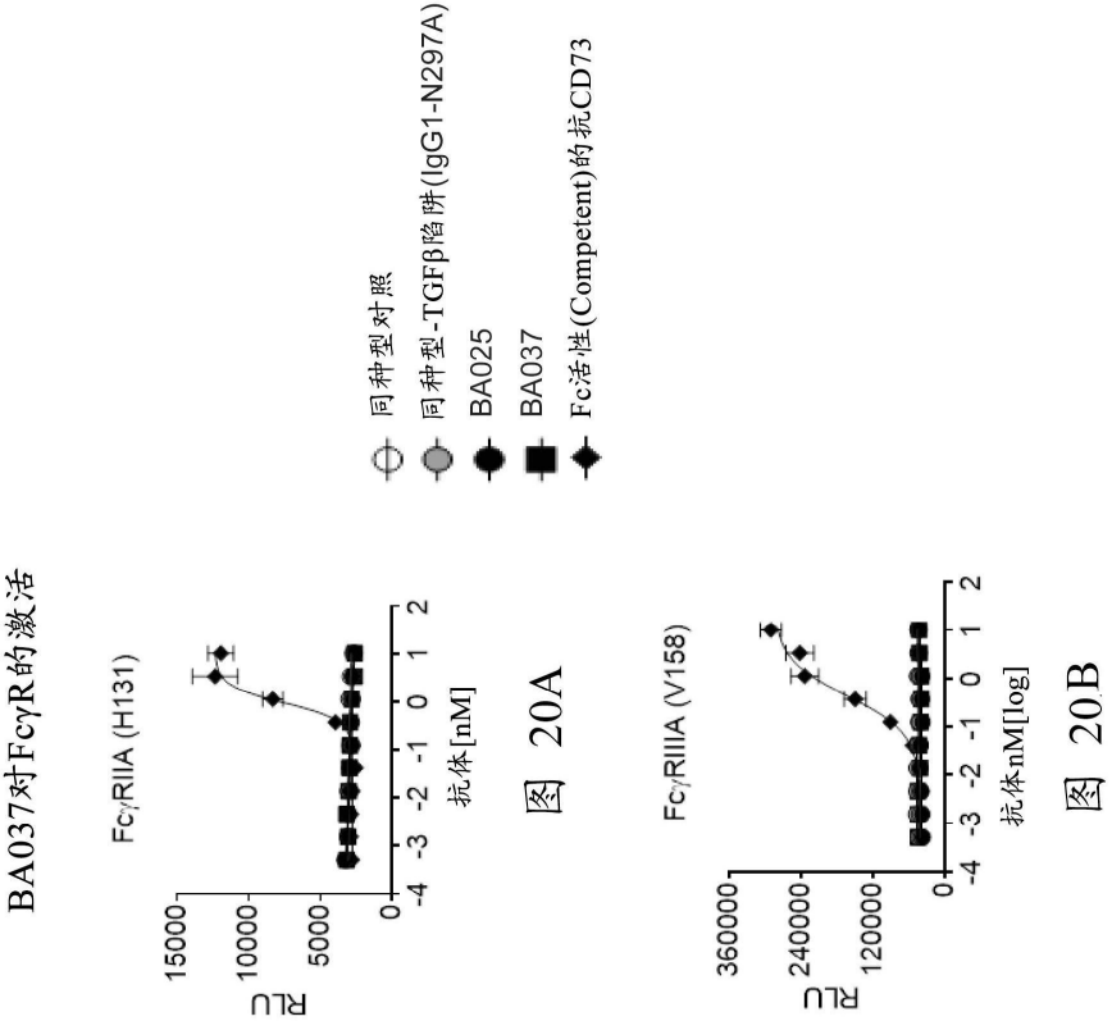


图 20A

图 20B

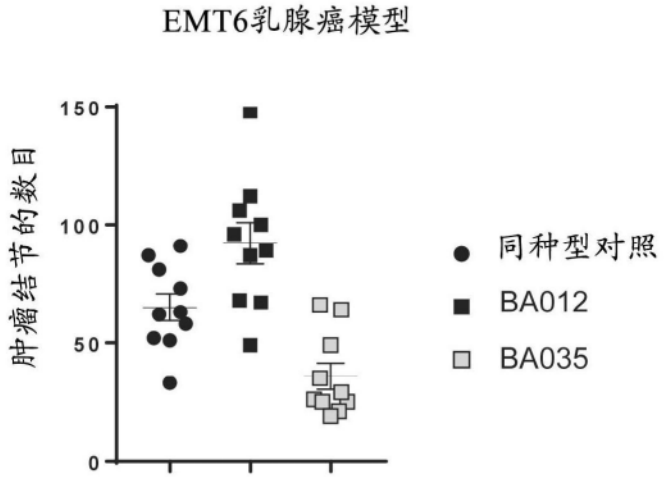


图21

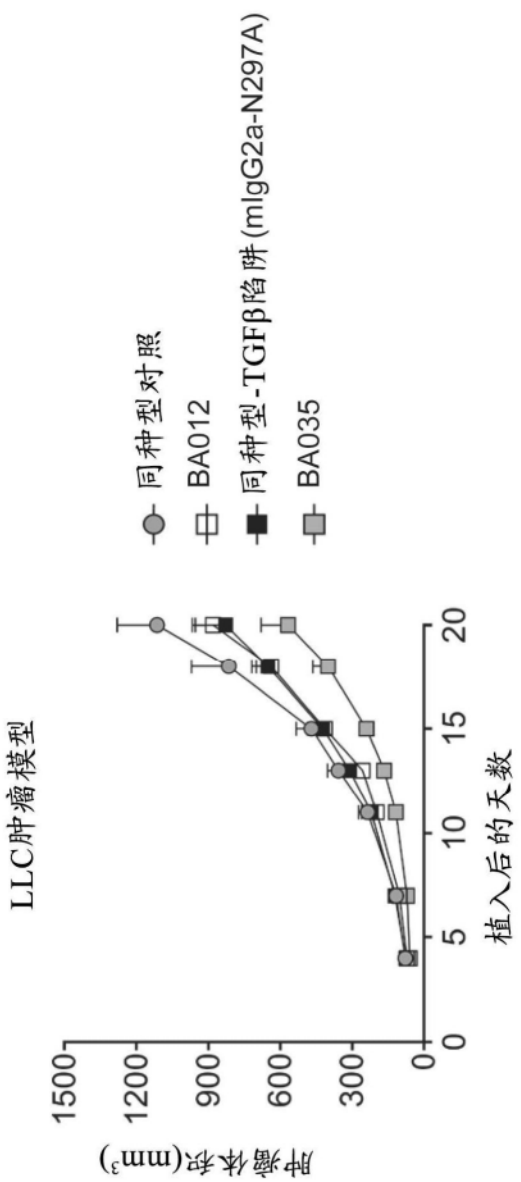

同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)
BA035
LLC肿瘤模型
肿瘤体积(mm³)
1500
1200
900
600
300
0
0
5
10
15
20
植入后的天数

图22

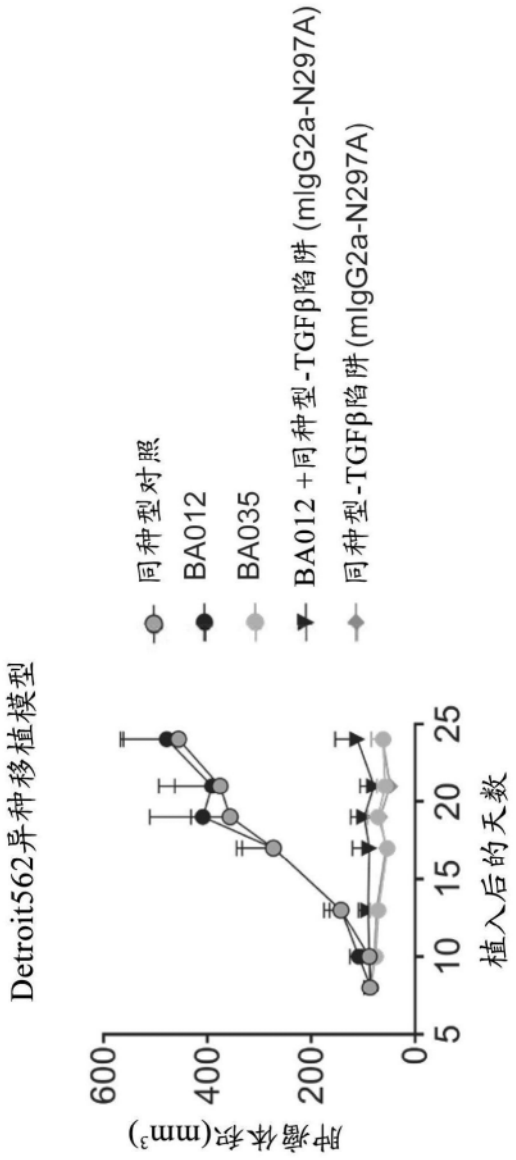

Detroit562异种移植模型
肿瘤体积(mm³)
600
400
200
0
5
10
15
20
25
植入后的天数
同种型对照
BA012
BA035
BA012 +同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A)
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A)

图23

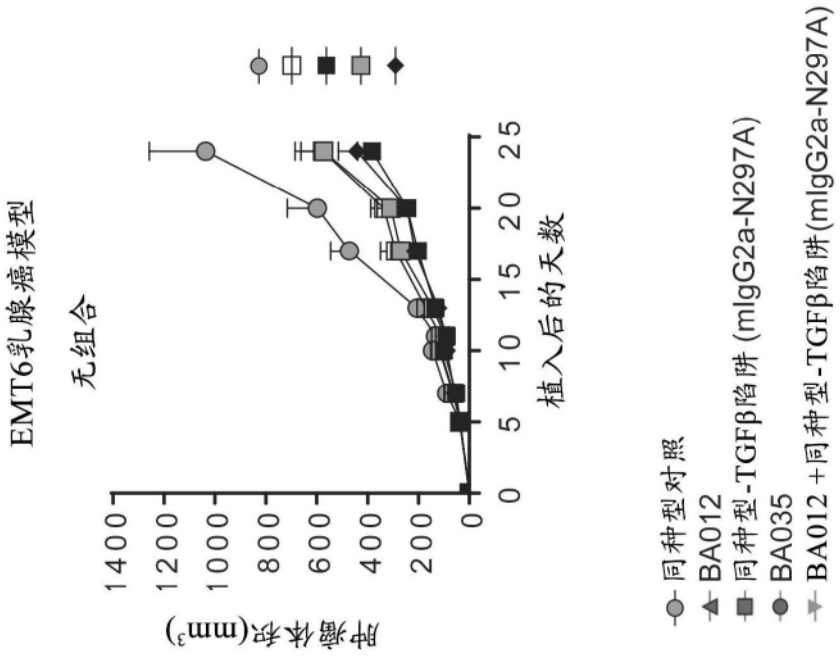

EMT6乳腺癌模型
无组合
肿瘤体积(mm³)
植入后的天数
同种型对照
BA012
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A)
BA035
BA012 +同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A)

图24A

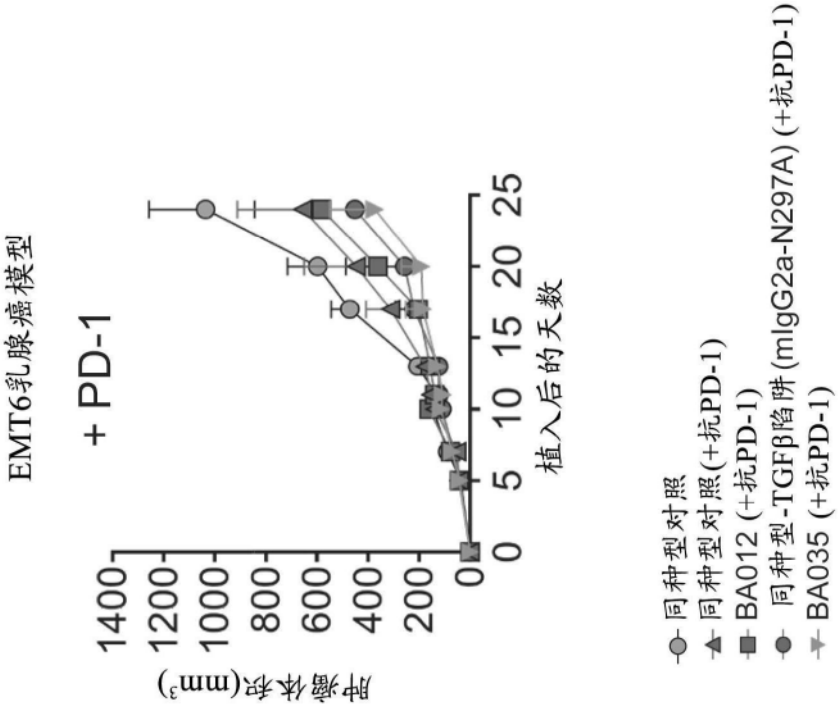

EMT6乳腺癌模型
+ PD-1
肿瘤体积(mm³)
植入后的天数
同种型对照
同种型对照(+抗PD-1)
BA012 (+抗PD-1)
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A) (+抗PD-1)
BA035 (+抗PD-1)

图24B

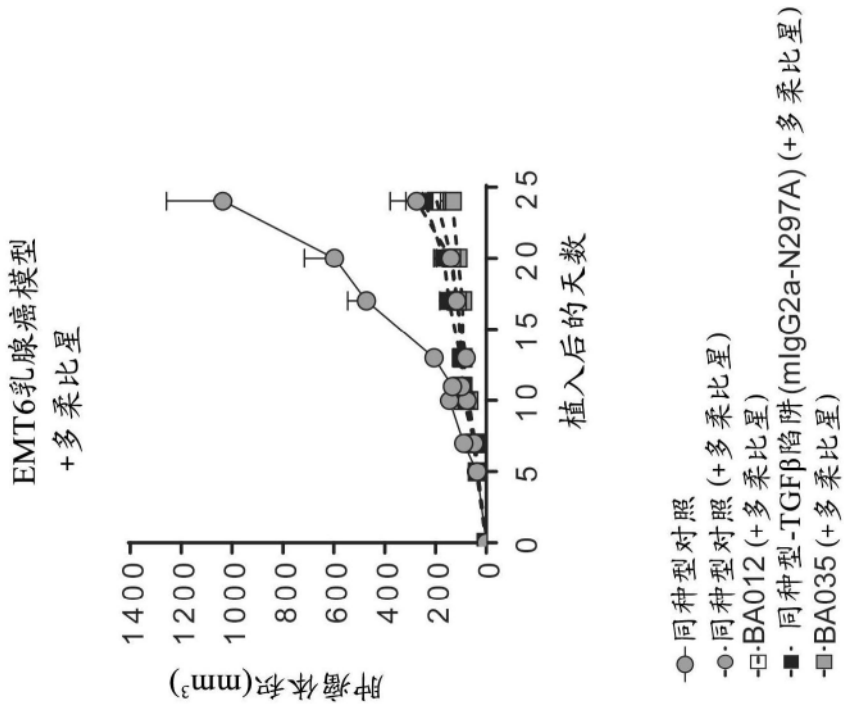

EMT6乳腺癌模型
+多柔比星
肿瘤体积(mm³)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 5 10 15 20 25
植入后的天数
同种型对照
同种型对照 (+多柔比星)
BA012 (+多柔比星)
同种型-TGFβ陷阱(mIgG2a-N297A) (+多柔比星)
BA035 (+多柔比星)

图24C

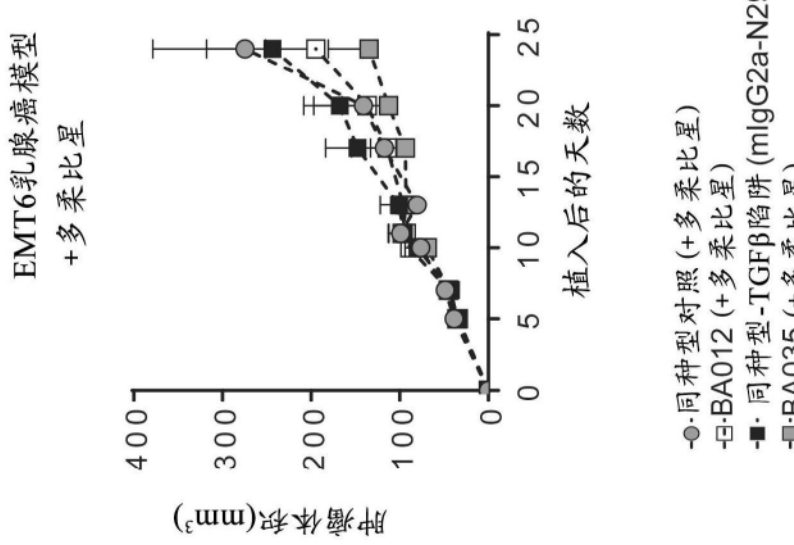

EMT6乳腺癌模型
+多柔比星
肿瘤体积(mm³)
400
300
200
100
0
0 5 10 15 20 25
植入后的天数
同种型对照 (+多柔比星)
BA012 (+多柔比星)
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A) (+多柔比星)
BA035 (+多柔比星)

图24D

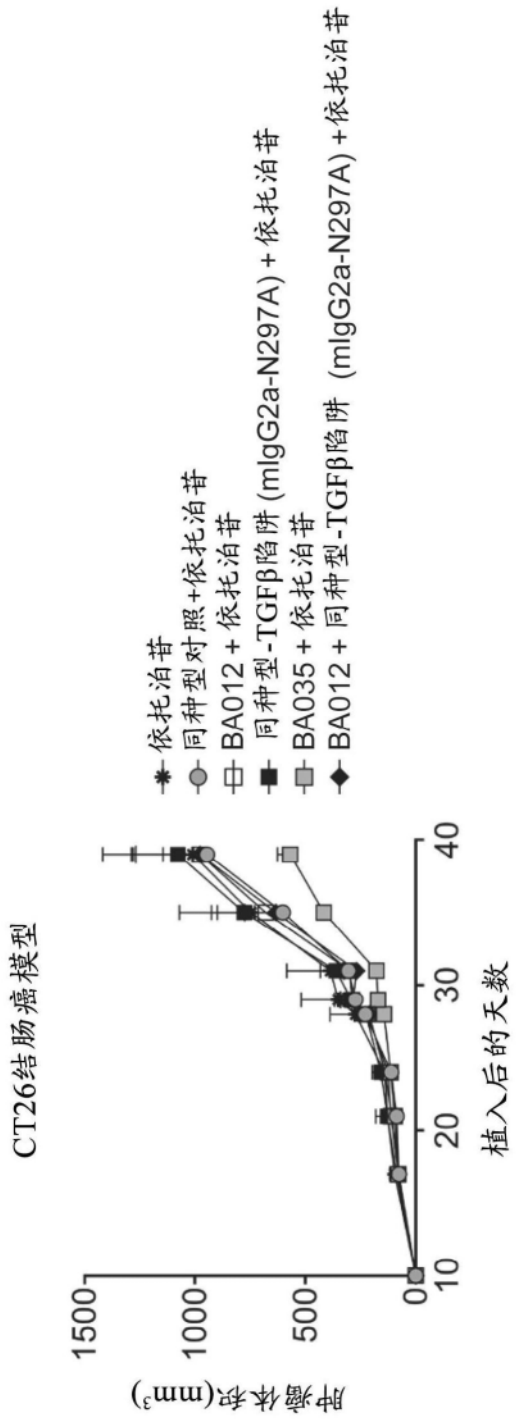

CT26结肠癌模型
肿瘤体积(mm³)
1500
1000
500
0
10
20
30
40
植入后的天数
依托泊苷
同种型对照+依托泊苷
BA012 + 依托泊苷
同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A) + 依托泊苷
BA035 + 依托泊苷
BA012 + 同种型-TGFβ陷阱 (mIgG2a-N297A) +依托泊苷

图25