



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111909270 A

(43) 申请公布日 2020.11.10

(21) 申请号 202010507321.6

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(22) 申请日 2015.01.23

代理人 张莉 黄革生

(30) 优先权数据

61/931,512 2014.01.24 US

(51) Int.CI.

62/059,676 2014.10.03 US

C07K 16/28 (2006.01)

62/094,834 2014.12.19 US

A61K 39/395 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 45/06 (2006.01)

201580015562.6 2015.01.23

A61P 35/00 (2006.01)

(71) 申请人 达纳-法伯癌症研究公司

G01N 33/566 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

G01N 33/574 (2006.01)

申请人 诺华股份有限公司 哈佛大学

G01N 33/68 (2006.01)

(72) 发明人 G·J·弗里曼 A·H·夏普

权利要求书8页 说明书201页

W·A·布莱特勒 J·M·玛塔拉扎

序列表61页 附图18页

C·A·萨巴托斯-佩顿 H·W·常

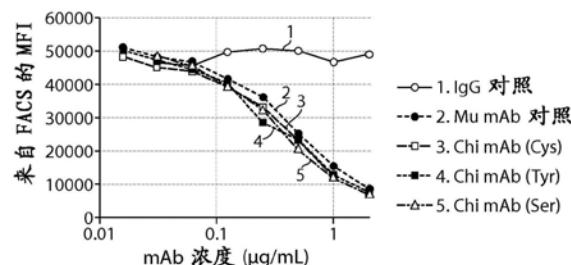
G·J·弗雷

(54) 发明名称

PD-1的抗体分子及其用途

(57) 摘要

本发明公开特异性地结合PD-1的抗体分子。所述抗PD-1抗体分子可以用于治疗、预防和/或诊断癌或感染性疾病症和疾病。



1. 一种能够结合人程序化死亡-1 (PD-1) 的分离抗体分子, 其包括:

(a) 包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区 (VH); 和包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的轻链可变区 (VL);

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

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

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

2. 权利要求1的抗体分子, 包括包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH; 和包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的VL。

3. 权利要求1的抗体分子, 包括包含SEQ ID NO:1的VHCDR1; SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列; 和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH; 和包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL。

4. 权利要求1的抗体分子, 包括包含SEQ ID NO:224的VHCDR1; SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列; 和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH; 和包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的VL。

5. 权利要求1的抗体分子, 包括包含SEQ ID NO:224的VHCDR1; SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列; 和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH; 和包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL。

6. 权利要求1-5任一项的抗体分子, 其中所述抗体分子是人源化抗体分子。

7. 权利要求1-6任一项的抗体分子, 其中所述抗体分子是单特异性抗体分子。

8. 权利要求1-6任一项的抗体分子, 其中所述抗体分子是双特异性抗体分子。

9. 权利要求1-8任一项的抗体分子, 所述抗体分子具有包括至少一个构架 (FW) 区的重链可变区, 所述构架区包含SEQ ID NO:147, 151, 153, 157, 160, 162, 166或169中任一个的氨基酸序列, 或与其至少90%相同的氨基酸序列, 或与SEQ ID NO:147, 151, 153, 157, 160, 162, 166或169中任一个的氨基酸序列相比, 具有不超过两个氨基酸置换、插入或缺失。

10. 权利要求1-9任一项的抗体分子, 其具有包括至少一个构架区的重链可变区, 所述构架区包含SEQ ID NO:147, 151, 153, 157, 160, 162, 166或169中任一个的氨基酸序列。

11. 权利要求1-10任一项的抗体分子, 其具有包括至少两个、三个或四个构架区的重链可变区, 所述构架区包含SEQ ID NO:147, 151, 153, 157, 160, 162, 166或169中任一个的氨基酸序列。

12. 权利要求1-11任一项的抗体分子,其包含SEQ ID NO:147或151的VHFW1氨基酸序列,SEQ ID NO:153,157或160的VHFW2氨基酸序列,和SEQ ID NO:162或166的VHFW3氨基酸序列,和任选,进一步包含SEQ ID NO:169的VHFW4氨基酸序列。

13. 权利要求1-12任一项的抗体分子,其具有包括至少一个构架区的轻链可变区,所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列,或与其至少90%相同的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列相比,具有不超过两个氨基酸置换、插入或缺失。

14. 权利要求1-13任一项的抗体分子,其具有包括至少一个构架区的轻链可变区,所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列。

15. 权利要求1-14任一项的抗体分子,其具有包括至少两个、三个或四个构架区的轻链可变区,所述构架区包含SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列。

16. 权利要求1-15任一项的抗体分子,其包含SEQ ID NO:174,177,181,183或185的VLFW1氨基酸序列,SEQ ID NO:187,191或194的VLFW2氨基酸序列,和SEQ ID NO:196,200,202或205的VLFW3氨基酸序列,和任选,进一步包含SEQ ID NO:208的VLFW4氨基酸序列。

17. 权利要求1-16任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含与SEQ ID NO:38,50,82或86中的任一个至少85%相同的氨基酸序列。

18. 权利要求1-17任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:38,50,82或86的氨基酸序列。

19. 权利要求1-18任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含与SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74或78中的任一个至少85%相同的氨基酸序列。

20. 权利要求1-19任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74或78的氨基酸序列。

21. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

22. 权利要求1-21任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

23. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列。

24. 权利要求1-20和23任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链。

25. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

26. 权利要求1-20和25任一项的抗体分子,其包括重链,所述重链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

27. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括重链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

28. 权利要求1-20和27任一项的抗体分子,其包括重链,所述重链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

29. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

30. 权利要求1-29任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

31. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

32. 权利要求1-28和31任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

33. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

34. 权利要求1-28和33任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

35. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

36. 权利要求1-28和35任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

37. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

38. 权利要求1-28和37任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

39. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

40. 权利要求1-28和39任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

41. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

42. 权利要求1-28和41任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

43. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

44. 权利要求1-28和43任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

45. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链可变结构域,所述结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

46. 权利要求1-28任一项的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

47. 权利要求45的抗体分子,其包括轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

48. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:42的氨基酸序列的轻链可变结构域。

49. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:66的氨基酸序列的轻链可变结构域。

50. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:70的氨基酸序列的轻链可变结构域。

51. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:50的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:70的氨基酸序列的轻链可变结构域。

52. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:46的氨基酸序列的轻链可变结构域。

53. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:50的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:46的氨基酸序列的轻链可变结构域。

54. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:50的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:54的氨基酸序列的轻链可变结构域。

55. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:54的氨基酸序列的轻链可变结构域。

56. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:58的氨基酸序列的轻链可变结构域。

57. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:62的氨基酸序列的轻链可变结构域。

58. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:50的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:66的氨基酸序列的轻链可变结构域。

59. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:74的氨基酸序列的轻链可变结构域。

60. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:38的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:78的氨基酸序列的轻链可变结构域。

61. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:82的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:70的氨基酸序列的轻链可变结构域。

62. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:82的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:66的氨基酸序列的轻链可变结构域。

63. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:86的氨基酸序列的重链可变结构域和包含SEQ ID N0:66的氨基酸序列的轻链可变结构域。

64. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:91的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID N0:44的氨基酸序列的轻链。

65. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:91的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID N0:56的氨基酸序列的轻链。

66. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:91的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID N0:68的氨基酸序列的轻链。

67. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID N0:91的氨基酸序列的重链

和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链。

68. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:102的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链。

69. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列的轻链。

70. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的轻链。

71. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列的轻链。

72. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链。

73. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链。

74. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的轻链。

75. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链。

76. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

77. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

78. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链。

79. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链。

80. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列的轻链。

81. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列的轻链。

82. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列的轻链。

83. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

84. 权利要求1-20任一项的抗体分子,其包括包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

85. 权利要求1-84任一项的抗体分子,其是Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv或单链Fv片段(scFv)。

86. 权利要求1-84任一项的抗体分子,其包括选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

87. 权利要求86的抗体分子,其包括选自κ或λ的轻链恒定区的轻链恒定区。

88. 权利要求86或87的抗体分子,其包括人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区,所述人IgG4重链恒定区在SEQ ID NO:212或214的根据EU编号的位置228或位置108具有突变。

89. 权利要求86或87的抗体分子,其包括人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区,所述人IgG4重链恒定区在SEQ ID NO:212或214的根据EU编号的位置228或位置108具有丝氨酸至脯氨酸突变。

90. 权利要求86或87的抗体分子,其包括人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区,所述人IgG1重链恒定区在SEQ ID NO:216的根据EU编号的位置297或位置180具有天冬酰胺至丙氨酸突变。

91. 权利要求86或87的抗体分子,其包括人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区,所述人IgG1重链恒定区在SEQ ID NO:217的根据EU编号的位置265或位置148具有天冬氨酸至丙氨酸突变、和SEQ ID NO:217的根据EU编号的位置329或位置212具有脯氨酸至丙氨酸突变。

92. 权利要求86或87的抗体分子,其包括人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区,所述人IgG1重链恒定区在SEQ ID NO:218的根据EU编号的位置234或位置117具有亮氨酸至丙氨酸突变、和SEQ ID NO:218的根据EU编号的位置235或位置118具有亮氨酸至丙氨酸突变。

93. 权利要求1-92任一项的抗体分子,其能够以低于约0.2nM的解离常数( $K_D$ )结合人PD-1。

94. 权利要求1-93任一项的抗体分子,其结合PD-1的胞外Ig-样结构域。

95. 权利要求1-94任一项的抗体分子,其能够降低PD-1与PD-L1、PD-L2或两者,或表达PD-L1、PD-L2或两者的细胞的结合。

96. 权利要求1-95任一项的抗体分子,其能够增强抗原特异性T细胞应答。

97. 权利要求1-96任一项的抗体分子,其中所述抗体分子具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。

98. 权利要求1-97任一项的抗体分子,其中所述抗体分子包括抗体的抗原结合片段,例如,半抗体或半抗体的抗原结合片段。

99. 一种药物组合物,包括权利要求1-98任一项的分离抗体分子和药物学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。

100. 一种编码权利要求1-98任一项的抗体分子的抗体重链或轻链可变区的分离核酸。

101. 一种编码重链CDR1-3的分离核酸,其中所述核酸包括SEQ ID NO:108-112,223,122-126,133-137或144-146的核苷酸序列。

102. 一种编码轻链CDR1-3的分离核酸,其中所述核酸包括SEQ ID NO:113-120,127-132或138-143的核苷酸序列。

103. 权利要求101的核酸,进一步包括编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:39,51,83,87,90,95或101中的任一个为至少85%相同。

104. 权利要求101的核酸,进一步包括编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:39,51,83,87,90,95或101中的任一个。

105. 权利要求103的核酸,进一步包括编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:41,53,85,89,92,96或103中的任一个为至少85%相同。

106. 权利要求104的核酸,进一步包括编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:41,53,85,89,92,96或103中的任一个。

107. 权利要求102的核酸,进一步包括编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID N0:43,47,55,59,63,67,71,75,79,93,97,99,104或106中的任一个为至少85%相同。

108. 权利要求102的核酸,进一步包括编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID N0:43,47,55,59,63,67,71,75,79,93,97,99,104或106中的任一个。

109. 权利要求107的核酸,进一步包括编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID N0:45,49,57,61,65,69,73,77,81,94,98,100,105或107中的任一个为至少85%相同。

110. 权利要求108的核酸,进一步包括编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID N0:45,49,57,61,65,69,73,77,81,94,98,100,105或107中的任一个。

111. 包括权利要求100-110任一项的核酸的表达载体。

112. 包括权利要求100-110任一项的核酸的宿主细胞。

113. 一种产生抗体分子或其片段的方法,包括在适于基因表达的条件下培养权利要求112的宿主细胞。

114. 一种刺激受试者的免疫应答的方法,包括将权利要求1-98任一项的分离抗体分子、或权利要求99的药物组合物,以有效刺激免疫应答的量,施用于需要其的受试者。

115. 一种治疗癌症的方法,包括将权利要求1-98任一项的分离抗体分子、或权利要求99的药物组合物,以有效治疗癌症的量,施用于需要其的受试者。

116. 权利要求115的方法,其中癌症选自肺癌、鳞状细胞肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、ER+乳腺癌、IM-TN乳腺癌、结直肠癌、具有高度微卫星不稳定性的结直肠癌、EBV+胃癌、胰腺癌、甲状腺癌、血液学癌症、非霍奇金淋巴瘤或白血病,或癌症的转移性病灶。

117. 权利要求115的方法,其中癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、NSCLC腺癌、NSCLC鳞状细胞癌、肝细胞癌、晚期黑素瘤、转移性肾细胞癌或多发性骨髓瘤。

118. 权利要求114-117任一项的方法,其中抗体分子与第二治疗剂或程序组合施用。

119. 权利要求118的方法,其中第二治疗剂或程序选自化疗、靶向抗癌治疗、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的治疗、细胞因子、外科手术、放疗程序、共刺激分子的激活剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗、或细胞免疫治疗中的一种或多种。

120. 权利要求118的方法,其中抗体分子与选自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体中的一种或多种的共刺激分子的激动剂组合施用。

121. 权利要求118的方法,其中抗体分子与选自PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR中的一种或多种的免疫检查点分子的抑制剂组合施用。

122. 一种治疗感染性疾病的方法,包括将权利要求1-98任一项的分离抗体分子、或权利要求99的药物组合物,以有效治疗感染性疾病的量,施用于需要其的受试者。

123. 一种检测生物样品中的PD-1的方法,包括(i)在允许抗体分子和多肽发生相互作用的条件下,使样品或受试者(和任选,参照样品或受试者)接触权利要求1-98任一项的分

离抗体分子,和(ii)检测抗体分子和样品或受试者(和任选,参照样品或受试者)之间的复合物的形成。

124. 权利要求1-98任一项的抗体分子或权利要求99的药物组合物,用于治疗受试者的癌症或感染性疾病。

125. 权利要求1-98任一项的抗体分子或权利要求99的药物组合物在制造用于治疗受试者的癌症或感染性疾病的药物中的用途。

## PD-1的抗体分子及其用途

[0001] 本申请是申请日为2015年1月23日的、发明名称为“PD-1的抗体分子及其用途”的中国专利申请201580015562.6 (PCT/US2015/012754) 的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2014年1月24日提交的美国临时申请No. 61/931,512、和2014年10月3日提交的美国临时申请No. 62/059,676、以及2014年12月19日提交的美国临时申请No. 62/094,834的权益，上述申请的内容按引用全部并入本文中。

[0004] 序列表

[0005] 本申请含有序列表，其已经以ASCII形式电子提交，特此将其全部通过引用并入本文中。所述ASCII拷贝于2015年1月12日生成，命名为C2160-7000W0\_SL.txt并且为191,589个字节大小。

[0006] 背景

[0007] T细胞介导对抗抗原的免疫应答的能力需要两个不同信号传导的相互作用 (Viglietta, V. 等, (2007) Neurotherapeutics 4:666-675; Korman, A.J. 等, (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。第一个，已经排列在抗原递呈细胞(APC)表面上的抗原被递呈给抗原特异性天然CD4<sup>+</sup> T细胞。这样的递呈通过T细胞受体(TCR)传送信号，所述T细胞受体指引T细胞启动针对所递呈抗原的特异性免疫应答。第二个，通过APC和不同的T细胞表面分子之间的相互作用介导的各种共同刺激和抑制信号，可以引发T细胞的激活和增殖并最终引发它们的抑制。

[0008] 免疫系统受到共同刺激和共同抑制配体和受体网络的密切控制。这些分子提供T细胞激活的第二信号，并提供正向和负向信号的平衡网络，以最大化对抗感染的免疫应答，同时限制对自身的免疫性 (Wang, L. 等, (Epub, 2011年3月7日, 2011) J. Exp. Med. 208 (3) : 577-92; Lepenies, B. 等, (2008) Endocrine, Metabolic & Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288)。共同刺激信号的实例包括APC的B7.1(CD80) 和B7.2(CD86) 配体与CD4<sup>+</sup> T-淋巴细胞的CD28 和CTLA-4受体之间的结合 (Sharpe, A.H. 等, (2002) Nature Rev. Immunol. 2:116-126; Lindley, P.S. 等, (2009) Immunol. Rev. 229:307-321)。B7.1或B7.2与CD28的结合刺激T细胞激活，而B7.1或B7.2与CTLA-4的结合抑制这样的激活 (Dong, C. 等, (2003) Immunolog. Res. 28 (1) : 39-48; Greenwald, R.J. 等, (2005) Ann. Rev. Immunol. 23:515-548)。CD28在T细胞的表面上组成型地表达 (Gross, J. 等, (1992) J. Immunol. 149:380-388)，而CTLA-4表达在T-细胞激活后快速上调 (Linsley, P. 等 (1996) Immunity 4:535-543)。

[0009] CD28受体的其他配体包括一组相关的B7分子，也称为“B7超家族” (Coyle, A.J. 等, (2001) Nature Immunol. 2 (3) :203-209; Sharpe, A.H. 等, (2002) Nature Rev. Immunol. 2: 116-126; Collins, M. 等, (2005) Genome Biol. 6:223.1-223.7; Korman, A.J. 等, (2007) Adv. Immunol. 90:297-339)。B7超家族的几个成员是已知的，包括B7.1(CD80)、B7.2(CD86)、可诱导共刺激分子配体 (ICOS-L)、程序化死亡-1配体 (PD-L1; B7-H1)、程序化死亡-2配体 (PD-L2; B7-DC)、B7-H3、B7-H4和B7-H6 (Collins, M. 等, (2005) Genome Biol. 6:

223.1-223.7)。

[0010] 程序化死亡1(PD-1)蛋白是扩大范围的T细胞调节剂的CD28/CTLA-4家族的抑制成员(Okazaki等, (2002) Curr Opin Immunol 14:391779-82; Bennett等, (2003) J. Immunol. 170:711-8)。CD28家族的其他成员包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。提出PD-1作为单体存在, 缺乏其他CD28家族成员特征性的未配对半胱氨酸残基。PD-1在激活的B细胞、T 细胞和单核细胞上表达。

[0011] PD-1基因编码55kDa I型跨膜蛋白(Agata等, (1996) Int Immunol. 8:765-72)。尽管结构上与CTLA-4相似, PD-1缺乏对B7-1和B7-2结合重要的MYPPY基序(SEQ ID NO:236)。已经鉴定了两个PD-1的配体, PD-L1(B7-H1) 和PD-L2(B7-DC), 其已经显示出结合PD-1 时下调T细胞激活(Freeman等, (2000) J. Exp. Med. 192:1027-34; Carter等, (2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43)、PD-L1和PD-L2是结合PD-1的B7同源物, 但不结合其他CD28家族成员。PD-L1在各种人的癌症中是大量存在的(Dong等, (2002) Nat. Med. 8:787-9)。

[0012] PD-1已知是负向调节TCR信号的免疫抑制蛋白(Ishida,Y.等, (1992) EMBO J. 11: 3887-3895; Blank,C.等, (Epub 2006Dec.29) Immunol. Immunother. 56 (5) :739-745)。PD-1 和PD-L1之间的相互作用可以作为免疫检查点, 其可以导致例如肿瘤浸润淋巴细胞的减少、T-细胞受体介导的增殖的减少、和/或由癌性细胞引起的免疫逃避(Dong等, (2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank等, (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Konishi等, (2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。可以通过抑制PD-1与PD-L1或PD-L2 的局部相互作用来逆转免疫抑制; 当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时, 效果是加性的(Iwai等, (2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown等, (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。

[0013] 鉴于免疫检查点途径在调节免疫应答中的重要性, 需要研发新的调节免疫抑制蛋白(如 PD-1)活性的活性剂, 由此导致免疫系统的激活。这样的活性剂可以用于例如癌症免疫治疗和其他病症的治疗, 如慢性感染。

[0014] 发明概述

[0015] 本文公开以高亲和性和特异性结合程序化死亡1(PD-1)的抗体分子(例如, 人源化抗体分子)。在一个实施方案中, 抗PD-1抗体分子包括新的构架区组合(例如, FW1、FW2、FW3 和/或FW4), 例如, 重链构架区和/或轻链构架区的新组合。本发明还提供编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和用于制备抗体分子的方法。还提供包括抗体分子的免疫缀合物、多-或双特异性抗体分子和药物组合物。本文公开的抗PD-1抗体分子可以用于(单独或结合其他活性剂或治疗形式)治疗、预防和/或诊断疾病, 如癌症疾病(例如, 实体和软组织肿瘤), 以及传染病(例如, 慢性感染性疾病或脓毒症)。因此, 本文公开了使用抗PD-1 抗体分子用于检测PD-1的组合物和方法, 以及用于治疗各种疾病(包括癌症和/或感染性疾病)的方法。

[0016] 因此, 在一个方面中, 本发明的特征在于具有以下一个或多个特性的抗体分子(例如, 分离的或重组的抗体分子):

[0017] (i) 以高亲和力, 例如, 至少约 $10^7\text{M}^{-1}$ , 通常约 $10^8\text{M}^{-1}$ , 并且更常见地, 约 $10^9\text{M}^{-1}$ 至 $10^{10}\text{M}^{-1}$ 的亲和力常数、或更强亲和力, 结合PD-1, 例如, 人PD-1;

[0018] (ii) 基本上不结合CD28、CTLA-4、ICOS或BTLA;

- [0019] (iii) 抑制或降低PD-1与PD-1配体(例如,PD-L1或PD-L2,或两者)的结合;
- [0020] (iv) 特异性地结合PD-1上的表位,例如,与鼠单克隆抗体BAP049或嵌合抗体BAP049(例如,BAP049-chi或BAP049-chi-Y)识别的表位相同或相似的表位;
- [0021] (v) 显示出与BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者,
- [0022] (vi) 显示出与表1中所述的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者;
- [0023] (vii) 显示出与具有表1中所示氨基酸序列的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者;
- [0024] (viii) 显示出与表1中所示的核苷酸序列编码的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性,或两者;
- [0025] (ix) 抑制,例如,竞争性地抑制,第二抗体分子与PD-1的结合,其中第二抗体分子是本文中所述的抗体分子,例如选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体分子;
- [0026] (x) 与PD-1的第二抗体分子结合相同或重叠的表位,其中第二抗体分子是本文中所述的抗体分子,例如选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体分子;
- [0027] (xi) 与PD-1的第二抗体分子竞争结合、和/或结合相同的表位,其中第二抗体分子是本文中所述的抗体分子,例如选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体分子;
- [0028] (xii) 具有本文中所述抗体分子的一个或多个生物特性,所述抗体分子例如为,选自 BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或 BAP049-Clone-E中的任一个的抗体分子;
- [0029] (xiii) 具有本文中所述抗体分子的一个或多个药物动力学特性,所述抗体分子例

如为,选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或 BAP049-Clone-E 中的任一个的抗体分子;

[0030] (xiv) 抑制PD-1的一种或多种活性,例如,导致以下之一或多项:肿瘤浸润淋巴细胞的提高,T-细胞受体介导的增殖的增加、或由癌性细胞引起的免疫逃避的降低;

[0031] (xv) 结合人PD-1并且与猕猴PD-1交叉反应;

[0032] (xvi) 结合PD-1的C链、CC' 环、C' 链或FG环,或PD-1的C链、CC' 环、C' 链或FG 环中的两个、三个或全部的组合中的一个或多个残基,例如,其中使用ELISA或Biacore测定结合;或

[0033] (xvii) 具有比VH区对PD-1的结合具有更大贡献的VL区。

[0034] 在一些实施方案中,抗体分子以高亲和力结合PD-1,例如,其K<sub>D</sub>与鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如,本文中所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的K<sub>D</sub>大致相同,或比鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如,本文中所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的K<sub>D</sub>高或低至少约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K<sub>D</sub>低于约0.4,0.3,0.2,0.1或0.05nM,例如,通过Biacore方法测量的。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K<sub>D</sub>低于约0.2nM,例如,约0.135nM。在其他实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的K<sub>D</sub>低于约10,5,3,2或1nM,例如,通过在表达 PD-1的细胞(例如,300.19细胞)上的结合测量的。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1 抗体分子的K<sub>D</sub>低于约5nM,例如,约4.60nM(或约0.69μg/mL)。

[0035] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子以慢于 $1 \times 10^{-4}$ , $5 \times 10^{-5}$ 或 $1 \times 10^{-5}\text{s}^{-1}$ ,例如,约 $1.65 \times 10^{-5}\text{s}^{-1}$ 的K<sub>off</sub>结合PD-1。在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子以快于 $1 \times 10^4$ , $5 \times 10^4$ 或 $1 \times 10^5$ ,或 $5 \times 10^5\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,例如,约 $1.23 \times 10^5\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的K<sub>on</sub>结合PD-1。

[0036] 在一些实施方案中,抗体分子的表达水平高于鼠或嵌合抗体分子(例如,本文中所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)的表达水平,例如,高至少约0.5,1,2,3,4,5,6,7,8,9 或10倍。在一些实施方案中,抗体分子在CHO细胞中表达。

[0037] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子降低一个或多个PD-1相关活性,具有与鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如,本文中所述的鼠或嵌合抗PD-1抗体分子)大致相同或较低的IC<sub>50</sub> (50%抑制的浓度),例如,比鼠或嵌合抗PD-1抗体分子(例如,本文中所述的鼠或嵌合抗 PD-1抗体分子)的IC<sub>50</sub>低至少约10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的IC<sub>50</sub>低于约6,5,4,3,2,或1nM,例如,通过在表达PD-1的细胞(例如,300.19细胞)上的结合测量的。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-1抗体分子的IC<sub>50</sub>低于约4nM,例如,约3.40nM(或约0.51μg/mL)。在一些实施方案中,降低的PD-1相关活性是PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合。在一些实施方案中,抗 PD-1抗体分子结合被葡萄球菌肠毒素B(SEB)激活的外周血单个核细胞(PBMC)。在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子提高IL-2在SEB激活的全血上的表达。例如,与使用同种型对照(例如,IgG4)时IL-2的表达相比,抗PD-1抗体将IL-2的表达提高至少约2、3、4或 5倍。

[0038] 在一些实施方案中,与鼠或嵌合抗PD-1抗体分子,例如,本文中所述的鼠或嵌合抗

PD-1 抗体分子相比,本发明抗PD-1抗体分子具有提高的稳定性,例如,高至少约0.5,1,2,4,5,6,7,8,9或10倍的体内或体外稳定性。

[0039] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子,并且具有300至700,400至 650,450至600的基于T细胞表位分析的风险评分,或本文中所述的风险评分。

[0040] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括至少一个来自本文中所述抗体的抗原结合区,例如,可变区或其抗原结合片段,所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的抗体,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同的(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性) 序列。

[0041] 在再一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括至少一个,两个,三个或四个来自本文中所述抗体的可变区,所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的抗体,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同的(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性) 序列。

[0042] 在再一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括至少一个或两个来自本文中所述抗体的重链可变区,所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的抗体,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性) 的序列。

[0043] 在再一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括至少一个或两个来自本文中所述抗体的轻链可变区,所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性) 的序列。

[0044] 在再一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包括根据EU编号的位置228的置换(例如,Ser至Pro的置换)。在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区。在一个实施方

案中,人IgG1包括根据EU编号的位置297的置换(例如,Asn至Ala的置换)。在一个实施方案中,人IgG1包括根据EU编号的位置265的置换,根据EU编号的位置329 的置换,或两者(例如,位置265的Asp至Ala置换和/或位置329的Pro至Ala置换)。在一个实施方案中,人IgG1包括根据EU编号的位置234的置换,根据EU编号的位置235的置换,或两者(例如,位置234的Leu至Ala置换和/或位置235的Leu至Ala置换)。在一个实施方案中,重链恒定区包括表3中所列的氨基序列,或与其基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列。

[0045] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括κ轻链恒定区,例如,人κ轻链恒定区。在一个实施方案中,轻链恒定区包括表3中所列的氨基序列,或与其基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列。

[0046] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区和κ轻链恒定区(例如,人κ轻链恒定区),例如,包括表3中所列氨基序列、或与其基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列的重链和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG4包括根据EU编号的位置228的置换(例如, Ser至Pro的置换)。在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括IgG1(例如,人IgG1) 的重链恒定区和κ轻链恒定区(例如,人κ轻链恒定区),例如,包括表3中所列氨基序列、或与其基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列的重链和轻链恒定区。在一个实施方案中,人IgG1包括根据EU编号的位置297 的置换(例如,Asn至Ala的置换)。在一个实施方案中,人IgG1包括根据EU编号的位置 265的置换,根据EU编号的位置329的置换,或两者(例如,位置265的Asp至Ala置换和 /或位置329的Pro至Ala置换)。在一个实施方案中,人IgG1包括根据EU编号的位置234 的置换,根据EU编号的位置235的置换,或两者(例如,位置234的Leu至Ala置换和/或位置235的Leu至Ala置换)。

[0047] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括重链可变区和恒定区、轻链可变区和恒定区、或两者,包括BAP049-Clone-A,BAP049-Clone-B,BAP049-Clone-C,BAP049-Clone-D 或 049-Clone-E的氨基酸序列,或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的序列;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列。抗PD-1抗体分子可以任选包括来自重链、轻链或两者的前导序列,如表4中所示;或基本上与其相同的序列。

[0048] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链可变区的至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的抗体,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%或更高同一性)的序列。

[0049] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自以下重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总地全部的CDR),所述重链可变区包括表1中所示的氨基酸序列,或由表1 中所示的核苷酸序列编码。在一个实施方案中,一个或多个CDR(或总地全部的CDR)相对

于表1中所示的氨基酸序列、或由表1中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列，具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0050] 在再另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR，例如，所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体；或如表1中所述的，或由表1中的核苷酸序列编码的抗体；或与上述序列中的任何一个基本上相同（例如，至少80%，85%，90%，92%，95%，97%，98%，99%或更高同一性）的序列。

[0051] 在再另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括来自以下轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR（或总地全部的CDR），所述轻链可变区包括表1中所示的氨基酸序列、或由表1中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，一个或多个CDR（或总地全部的CDR）相对于表1中所示的氨基酸序列、或由表1中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列，具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。在特定实施方案中，抗PD-1抗体分子包括轻链CDR中的置换，例如，轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的一个或多个置换。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括在轻链可变区的位置102的轻链CDR3中的置换，例如，在根据表1的轻链可变区（例如，针对鼠或嵌合的、未修饰的序列，SEQ ID NO:16或24；或针对修饰的序列，SEQ ID NO:34,42,46,54,58, 62,66,70,74或78中的任一个）的位置102，半胱氨酸至酪氨酸的置换、或半胱氨酸至丝氨酸残基的置换。

[0052] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括来自以下重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR（或总地全部的CDR），所述重链和轻链可变区包括表1中所示的氨基酸序列，或由表1中所示的核苷酸序列编码。在一个实施方案中，一个或多个CDR（或总地全部的CDR）相对于表1中所示的氨基酸序列，或由表1中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列，具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0053] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的全部六个CDR，例如，所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体；或如表1中所述的抗体，或由表1中的核苷酸序列编码的抗体，或密切相关的CDR，例如，相同或具有至少一个氨基酸改变，但不超过两个、三个或四个改变（例如，置换、缺失或插入，例如，保守性置换）的CDR。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子可以包括本文中所述的任何CDR。在特定实施方案中，抗PD-1抗体分子包括在轻链CDR中的置换，例如，在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的一个或多个置换。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包括在轻链可变区的位置102的轻链CDR3中的置换，例如，在根据表1的轻链可变区（例如，针对鼠或嵌合的、未修饰的序列，SEQ ID NO:16或24；或针对修饰的序列，SEQ ID NO:34,42,46,54,58, 62,66,70,74或78中的任一个）的位置102，半胱氨酸至酪氨酸的置

换,或半胱氨酸至丝氨酸残基的置换。

[0054] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链可变区的根据 Kabat等的至少一个、两个或三个CDR(例如,表1中所列的根据Kabat定义的至少一个、两个或三个CDR),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列;或相对于表1中所示的根据 Kabat等的一个、两个或三个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0055] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的轻链可变区的根据Kabat等的至少一个、两个或三个CDR(例如,表1中所列的根据Kabat定义的至少一个、两个或三个CDR),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列;或相对于表1中所示的根据 Kabat等的一个、两个或三个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0056] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链和轻链可变区的根据Kabat的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(例如,表1中所列的根据 Kabat定义的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR),例如,所述抗体是选自 BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或 BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列;或相对于表1中所示的根据 Kabat等的一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0057] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链和轻链可变区的根据Kabat等的全部六个CDR(例如,表1中所列的根据Kabat定义的全部六个CDR),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-

hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列;或相对于表1中所示的根据Kabat等的全部六个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子可以包括本文中所述的任何CDR。

[0058] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链可变区的至少一个、两个或三个Chothia超变环(例如,表1中所列的根据Chothia定义的至少一个、两个或三个超变环),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或至少是来自接触PD-1的那些超变环的氨基酸;或相对于表1中所示的根据Chothia等的一个、两个或三个超变环,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0059] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的轻链可变区的至少一个、两个或三个Chothia超变环(例如,表1中所列的根据Chothia定义的至少一个、两个或三个超变环),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或至少是来自接触PD-1的那些超变环的氨基酸;或相对于表1中所示的根据Chothia等的一个、两个或三个超变环,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0060] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个超变环(例如,表1中所列的根据Chothia定义的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个超变环),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或至少是来自接触PD-1的那些超变环的氨基酸;或相对于表1中所示的根据Chothia等的一个、两个、三个、四个、五个或六个超变环,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0061] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括本文中所述抗体的全部六个超变环(例如,表1中所列的根据Chothia定义的全部六个超变环),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体,或密切相关的超变环,例如,相同或具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的超变环;或相对于表1中所示的根据Chothia等的全部六个超变环,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子可以包括本文中所述的任何超变环。

[0062] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括与本文中所述抗体的相应超变环具有相同的规范结构(canonical structures)的至少一个、两个或三个超变环,例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体,例如,具有与本文中所述抗体的重链和/或轻链可变结构域的至少环1和/或环2相同的规范结构。对于超变环规范结构的描述,参见,例如,Chothia等,(1992)J.Mol.Biol.227:799-817;Tomlinson等,(1992)J.Mol.Biol.227:776-798。可以通过检查这些参考文献中给出的表格来确定这些结构。

[0063] 在特定的实施方案中,抗PD-1抗体分子包括根据Kabat等和Chothia等定义的CDR或超变环的组合。

[0064] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的重链可变区的根据Kabat和Chothia定义的至少一个、两个或三个CDR或超变环(例如,表1中所列的根据Kabat和Chothia定义的至少一个、两个或三个CDR或超变环),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体;或由表1的核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何一个基本上相同(例如,至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高同一性)的序列;或相对于表1中所示的根据Kabat和/或Chothia的一个、两个或三个CDR或超变环,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的序列。

[0065] 例如,抗PD-1抗体分子可以包括根据Kabat等的VH CDR1或根据Chothia等的VH超变环1,或其组合,例如,如表1中所示的。在一个实施方案中,VH CDR1的Kabat和Chothia的组合包括氨基酸序列GYTFTTYWMH (SEQ ID NO:224),或与其基本上相同的氨基酸序列(例如,具有至少一个氨基酸改变,但不超过两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。抗PD-1抗体分子可以进一步包括,例如,根据Kabat等的VH CDR2-3和根据

Kabat等的VL CDR1-3,例如,如表1中所示的。因此,在一些实施方案中,基于根据Kabat等定义的CDR和根据Chothia等定义的超变环的组合来限定构架区。例如,抗PD-1抗体分子可以包括基于根据Chothia等的VH超变环1限定的VH FR1和基于根据 Kabat等的VH CDR1-2限定的VH FR2,如表1中所示的。抗PD-1抗体分子可以进一步包括例如,基于根据Kabat等的VH CDR2-3限定的VH FR3-4和基于根据Kabat等的VL CDR1-3 限定的VL FR1-4。

[0066] 抗PD-1抗体分子可以含有根据Kabat和Chothia定义的CDR或超变环的任何组合。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自本文中所述抗体的轻链可变区的根据Kabat 和 Chothia定义的至少一个、两个或三个CDR(例如,表1中所列的根据Kabat和Chothia定义的至少一个、两个或三个CDR),例如,所述抗体是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中的任一个的抗体。

[0067] 在一个实施方案中,例如,在包括可变区、CDR(例如,Chothia CDR或Kabat CDR)、或本文中(例如,表1中)提及的其他序列的实施方案中,抗体分子是单特异性抗体分子、双特异性抗体分子,或是包括抗体的抗原结合片段的抗体分子,例如,半抗体或半抗体的抗原结合片段。在特定实施方案中,抗体分子是具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性的双特异性抗体分子。

[0068] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0069] (a) 包括SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和包括SEQ ID NO:13的 VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3 氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0070] (b) 包括选自SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包括SEQ ID NO:10的VLCDR1 氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL;

[0071] (c) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的 VL;或

[0072] (d) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的 VL。

[0073] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的 VLCDR3氨基酸序列的VL。

[0074] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包含SEQ

ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL。

[0075] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包含SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的VL。

[0076] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括包含SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包含SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL。

[0077] 在一个实施方案中,抗体分子是人源化抗体分子。在另一个实施方案中,抗体分子是单特异性抗体分子。在再另一个实施方案中,抗体分子是双特异性抗体分子。

[0078] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0079] (i) 包括选自SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列; SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和

[0080] (ii) 包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0081] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0082] (i) 包括选自SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列; SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和

[0083] (ii) 包括SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0084] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列。

[0085] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子的轻链或重链可变构架(例如,包括至少FR1、FR2、FR3和任选FR4的区域)可以选自:(a)包括来自人轻链或重链可变构架的氨基酸残基(例如,来自人成熟抗体、人种系序列或人共有序列的轻或重链可变构架残基)的至少80%, 85%, 87%, 90%, 92%, 93%, 95%, 97%, 98%或优选100%的轻链或重链可变构架;(b)包括来自人轻链或重链可变构架的氨基酸残基(例如,来自人成熟抗体、人种系序列或人共有序列的轻或重链可变构架残基)的20%至80%, 40%至60%, 60至90%, 或70%至95%的轻链或重链可变构架;(c)非人构架(例如,啮齿动物构架);或(d)已经修饰的非人构架,例如,修饰以除去抗原性或细胞毒性决定簇,例如,去免疫的,或部分人源化的。在一个实施方案中,轻链或重链可变构架区(特别是FR1、FR2和/或FR3)包括与人种系基因的VL或VH区段的构架至少70,75,80,85,87,88,90,92,94,95,96,97,98,99%相同或同一的轻链或重链可变构架序列。

[0086] 在特定实施方案中,抗PD-1抗体分子包括自BAP049-chi-HC的氨基酸序列(例如,

整个可变区中的FR区的氨基酸序列,例如,图9A-9B,或SEQ ID NO:18、20、22或30中所示)变化至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、十个、十五个、二十个或更多个氨基酸(例如,氨基酸置换或缺失)的重链可变结构域。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括具有以下之一或多项的重链可变结构域:BAP049-chi-HC的氨基酸序列(例如,整个可变区中的FR区的氨基酸序列,例如,图9A-9B,或SEQ ID NO:18、20、22或30中所示)的位置1的E,位置5的V,位置9的A,位置11的V,位置12的K,位置13的 K,位置16的E,位置18的L,位置19的R,位置20的I或V,位置24的G,位置37的 I,位置40的A或S,位置41的T,位置42的S,位置43的R,位置48的M或L,位置 68的V或F,位置69的T,位置70的I,位置71的S,位置72的A或R,位置74的K或 N,位置76的T或K,位置77的S或N,位置79的L,位置81的L,位置82的E或Q,位置83的M,位置84的S或N,位置87的R,位置88的A,或位置91的T。

[0087] 备选地,或结合本文中所述的BAP049-chi-HC的重链置换,抗PD-1抗体分子包括自BAP049-chi-LC的氨基酸序列(例如,图10A-10B,或SEQ ID NO:24或26中所示的氨基酸序列)改变至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、十个、十五个、二十个或更多氨基酸(例如,氨基酸置换或缺失)的轻链可变结构域。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括具有以下之一或多项的重链可变结构域:BAP049-chi-LC的氨基酸序列(例如,图 10A-10B,或SEQ ID NO:24或26中所示的氨基酸序列)的位置1的E,位置2的V,位置 3的Q,位置4的L,位置7的T,位置9的D或L或A,位置10的F或T,位置11的Q,位置12的S或P,位置13的L或A,位置14的S,位置15的P或L或V,位置16的K,位置17的Q或D,位置18的R,位置19的A,位置20的S,位置21的I或L,位置22 的T,位置43的L,位置48的K,位置49的A或S,位置51的R或Q,位置55的Y,位置64的I,位置66的S或P,位置69的S,位置73的Y,位置74的G,位置76的E,位置79的F,位置82的N,位置83的N,位置84的L或I,位置85的E,位置86的S或P,位置87的D,位置89的A或F或I,位置91的T或Y,位置93的F,或位置102的Y。

[0088] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子包括一个、两个、三个或四个重链构架区(例如,表2中所示的VHFW氨基酸序列,或由表2中所示的核苷酸序列编码的),或基本上与其相同的序列。

[0089] 在再其他实施方案中,抗PD-1抗体分子包括一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如,表2中所示的VLFW氨基酸序列,或由表2中所示的核苷酸序列编码的),或基本上与其相同的序列。

[0090] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子包括一个、两个、三个或四个重链构架区(例如,表2中所示的VHFW氨基酸序列,或由表2中所示的核苷酸序列编码的),或基本上与其相同的序列;以及一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如,表2中所示的VLFW氨基酸序列,或由表2中所示的核苷酸序列编码的),或基本上与其相同的序列。

[0091] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的重链构架区1(VHFW1)(例如, SEQ ID NO:147)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum14或BAP049-hum15的重链构架区1(VHFW1)(例如,SEQ ID NO:151)。

[0092] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C或BAP049-Clone-E的重链构架区2(VHFW2) (例如,SEQ ID NO:153)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15或BAP049-Clone-D的重链构架区2(VHFW2) (例如,SEQ ID NO:157)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum16的重链构架区2(VHFW2) (例如,SEQ ID NO:160)。

[0093] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C或BAP049-Clone-E的重链构架区3(VHFW3) (例如,SEQ ID NO:162)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16或BAP049-Clone-D的重链构架区3(VHFW3) (例如,SEQ ID NO:166)。

[0094] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的重链构架区4(VHFW4) (例如,SEQ ID NO:169)。

[0095] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum15、BAP049-hum16或BAP049-Clone-C的轻链构架区1(VLFW1)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区1(VLFW1) (例如,SEQ ID NO:177)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum06的轻链构架区1(VLFW1) (例如,SEQ ID NO:181)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum13的轻链构架区1(VLFW1) (例如,SEQ ID NO:183)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum02、BAP049-hum03或BAP049-hum12的轻链构架区1(VLFW1) (例如,SEQ ID NO:185)。

[0096] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum06、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区2(VLFW2) (例如,SEQ ID NO:187)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum07、BAP049-hum13或BAP049-Clone-C的轻链构架区2(VLFW2) (例如,SEQ ID NO:191)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum12的轻链构架区2(VLFW2) (例如,SEQ ID NO:194)。

[0097] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区3(VLFW3) (例如,SEQ ID NO:196)。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum02或BAP049-hum03的轻链构架区3(VLFW3) (例如,SEQ ID NO:200)。

在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum01或BAP049-Clone-A的轻链构架区3(VLFW3) (例如,SEQ ID NO:202)。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum04、BAP049-hum05或BAP049-Clone-B的轻链构架区3(VLFW3) (例如,SEQ ID NO:205)。

[0098] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区4(VLFW4) (例如,SEQ ID NO:208)。

[0099] 在一些实施方案中，抗体PD-1抗体分子包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum09、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C或BAP049-Clone-E的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum08、BAP049-hum10或BAP049-Clone-D的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1),SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum14或BAP049-hum15的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:160 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))。在一些实施方案中，抗体分子进一步包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的重链构架区4(VHFW4) (例如,SEQ ID NO:169)。

[0100] 在一些实施方案中，抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01或BAP049-Clone-A的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:202 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum02或BAP049-hum03的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:200 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum04、BAP049-hum05或BAP049-Clone-B的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:205 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum06的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:181 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum07的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum15、BAP049-hum16或BAP049-Clone-C的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum14、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中，抗体分子包括BAP049-hum12的轻

链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:185 (VLFW1)、SEQ ID NO:194 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包括BAP049-hum13的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:183 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子进一步包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区4 (VLFW4) (例如, SEQ ID NO:208)。

[0101] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum01或BAP049-Clone-A的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3)) 和BAP049-hum01或BAP049-Clone-A的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:202 (VLFW3))。

[0102] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum02的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3)) 和 BAP049-hum02的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:185 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:200 (VLFW3))。

[0103] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum03的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3)) 和BAP049-hum03的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:185 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:200 (VLFW3))。

[0104] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum04的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3)) 和 BAP049-hum04的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:205 (VLFW3))。

[0105] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum05或BAP049-Clone-B的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3)) 和BAP049-hum05或BAP049-Clone-B的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:205 (VLFW3))。

[0106] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum06的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3)) 和 BAP049-hum06的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:181 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0107] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum07的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3)) 和 BAP049-hum07的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0108] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum08的重链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3)) 和 BAP049-hum08的轻链构架区1-3 (例如, SEQ ID NO:174 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID

NO:196 (VLFW3))。

[0109] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum09或BAP049-Clone-C的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3))和BAP049-hum09或BAP049-Clone-C的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0110] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum10或BAP049-Clone-D的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))和BAP049-hum10或BAP049-Clone-D的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0111] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum11或BAP049-Clone-E的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3))和BAP049-hum11或BAP049-Clone-E的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0112] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum12的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3))和 BAP049-hum12的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:185 (VLFW1)、SEQ ID NO:194 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0113] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum13的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:153 (VHFW2) 和SEQ ID NO:162 (VHFW3))和 BAP049-hum13的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:183 (VLFW1)、SEQ ID NO:191 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0114] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum14的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))和 BAP049-hum14的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:177 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0115] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum15的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:151 (VHFW1)、SEQ ID NO:157 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))和 BAP049-hum15的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0116] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括BAP049-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:147 (VHFW1)、SEQ ID NO:160 (VHFW2) 和SEQ ID NO:166 (VHFW3))和 BAP049-hum16的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:174 (VLFW1)、SEQ ID NO:187 (VLFW2) 和SEQ ID NO:196 (VLFW3))。

[0117] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子进一步包括BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的重链构架区4 (VHFW4) (例如,SEQ ID NO:169) 和BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、

BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的轻链构架区4(VLFW4) (例如, SEQ ID NO:208)。

[0118] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子包括具有构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区,如图5或7中所示。在其他实施方案中,抗体分子包括具有构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区,如图5或7中所示。在再其他实施方案中,抗体分子包括具有如图5或7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区、和具有如图5或7中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区。

[0119] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子的重链或轻链可变结构域、或两者包括氨基酸序列,所述氨基酸序列与本文中公开的氨基酸序列基本上相同,例如,与本文中所述抗体的可变区至少80%,85%,90%,92%,95%,97%,98%,99%或更高相同,所述抗体例如是选自 BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E 中的任一个的抗体;或如表1中所述的,或由表1中的核苷酸序列编码的抗体;或与本文中所述抗体的可变区有至少1个或5个残基,但少于40,30,20或10个残基的不同。

[0120] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子的重链或轻链可变区,或两者,包括由本文中所述的核酸序列或与本文中所述的核酸序列(例如,表1和2中所示的核酸序列)或其互补序列在例如低严格、中等严格或高严格条件或本文中所述的其他杂交条件下杂交的核酸编码的氨基酸序列。

[0121] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括至少一个、两个、三个或四个抗原结合区,例如,可变区,其具有表1中所列的氨基酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同的序列,或与表1中所示的序列有不超过1,2,5,10或15个氨基酸残基的不同)。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括由核酸编码的 VH 和/或 VL 结构域,所述核酸具有表1中所列的核苷酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同的序列,或与表1中所示的序列有不超过3,6,15,30或45个核苷酸的不同)。

[0122] 在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自如下重链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述重链可变区具有表1中所列的氨基酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自如下轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述轻链可变区具有表1中所列的氨基酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。在再另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自如下重链和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR,所述重链和轻链可变区具有表1中所列的氨基酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个

或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。

[0123] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR 和/或超变环,所述重链可变区具有本文中所述抗体(例如选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E之任一的抗体,如表1中总结)的氨基酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少85%,90%,95%, 99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR 和/或超变环,所述轻链可变区具有本文中所述抗体的氨基酸序列(所述抗体例如是选自BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或 BAP049-Clone-E中的任一个的抗体,如表1中总结的),或与其基本上相同的序列(例如,与其至少85%,90%,95%, 99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括本文中所述的全部六个CDR和/或超变环,例如,表1中所述的。

[0124] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子具有与本文中所述的可变区(例如,本文中公开的 FR区)序列相同或有1,2,3或4个氨基酸不同的可变区。

[0125] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是完整抗体或其片段(例如,Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv,或单链Fv片段(scFv))。在特定实施方案中,抗PD-1抗体分子是单克隆抗体或具有单个特异性的抗体。抗PD-1抗体分子还可以是人源化、嵌合、驼类、鲨鱼或体外产生的抗体分子。在一个实施方案中,其抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子。抗PD-1抗体分子的重链和轻链可以是全长的(例如,抗体可以包括至少一个,优选两个,完全的重链,和至少一个,并且优选两个,完全的轻链)或可以包括抗原结合片段(例如,Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、单链Fv片段、单结构域抗体、双抗(dAb)、二价抗体或双特异性抗体或其片段,其单结构域变体,或驼类抗体)。

[0126] 在特定实施方案中,抗PD-1抗体分子是双特异性或多特异性抗体分子的形式。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性。在一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和TIM-3。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和LAG-3。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1 和CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和CEACAM-1。在再另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和CEACAM-5。在另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和PD-L1。在再另一个实施方案中,双特异性抗体分子结合PD-1和PD-L2。可以在多特异性抗体分子中进行上述分子的任意组合,例如,包括针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、 CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2中的一个或多个的第二和第三特异性的三特异性抗体。

[0127] 在其他实施方案中，抗PD-1抗体分子与双特异性分子组合使用，所述双特异性分子包括以下的一个或多个：TIM-3、LAG-3、CEACAM（例如，CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5）、PD-L1或PD-L2。在一个实施方案中，组合使用的双特异性抗体分子结合CEACAM（例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5）和LAG-3。在另一个实施方案中，组合使用的双特异性抗体分子结合CEACAM（例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5）和 TIM-3。在另一个实施方案中，组合使用的双特异性分子结合LAG-3和TIM-3。

[0128] 在再其他实施方案中，抗PD-1抗体分子具有选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区；特别选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区；更特别，IgG1或IgG2（例如，人IgG1、IgG2、或IgG4）的重链恒定区的重链恒定区（Fc）。在一个实施方案中，重链恒定区是人IgG1。在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子具有选自例如 $\kappa$ 或 $\lambda$ ，优选 $\kappa$ （例如，人 $\kappa$ ）的轻链恒定区的轻链恒定区。在一个实施方案中，恒定区是改变的，例如，突变的，以改变抗PD-1抗体分子的特性（例如，提高或降低以下的一或多项：Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能或补体功能）。例如，恒定区在位置296（M至Y）、298（S至T）、300（T至E）、477（H至K）和478（N 至F）突变，以改变Fc受体结合（例如，突变的位置对应于SEQ ID NO:212或214的位置132（M至Y），134（S至T），136（T至E），313（H至K）和314（N至F）；或SEQ ID NO: 215,216,217或218的位置135（M至Y），137（S至T），139（T至E），316（H至K） 和317（N至F））。在另一个实施方案中，IgG4（例如，人IgG4）的重链恒定区在根据EU 编号的位置228突变（例如，S至P），例如，如表3中所示。在特定实施方案中，抗PD-1 抗体分子包括根据EU编号在位置228突变的人IgG4（例如，S至P），例如，如表3中所示；和 $\kappa$ 轻链恒定区，例如，如表3中所示。在再另一个实施方案中，IgG1（例如，人IgG1）的重链恒定区在根据EU编号的位置297（例如，N至A），根据EU编号的位置265（例如，D 至A），根据EU编号的位置329（例如，P至A），根据EU编号的位置234（例如，L至A） 或根据EU编号的位置235（例如，L至A）中的一个或多个突变，例如，如表3中所示。在特定实施方案中，抗PD-1抗体分子包括在上述位置的一个或多个突变的人IgG1，例如，如表3中所示；和 $\kappa$ 轻链恒定区，例如，如表3中所示。

[0129] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子是分离的或重组的。

[0130] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子。

[0131] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子具有低于700,600,500,400或更低的基于T细胞表位分析的风险评分。

[0132] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子是人源化抗体分子并且具有300至700,400至650, 450至600的基于T细胞表位分析的风险评分，或如本文中所述的风险评分。

[0133] 本发明的特征还在于，包括编码如本文中所述的抗PD-1抗体分子的重链和轻链可变区、CDR、超变环、构架区的一个或两个核苷酸序列的核酸分子。在特定实施方案中，将编码抗 PD-1抗体分子的核苷酸序列进行密码子优化。例如，本发明涉及第一和第二核酸，其分别编码抗PD-1抗体分子的重链和轻链可变区（所述抗体分子选自以下的一个或多个：例如，BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或 BAP049-Clone-E中的任一

个,如表1中总结的),或与其基本上相同的序列。例如,核酸可以包括表1和2中所列的核苷酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同,或与表1和2中所示的序列有不超过3,6,15,30或45个核苷酸不同的序列)。

[0134] 在其他实施方案中,核酸分子包括编码重链可变结构域和/或重链恒定区的核苷酸序列,所述重链可变结构域和/或重链恒定区包括BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的氨基酸序列;或如表1中所述的序列;或表1中的核苷酸序列;或与上述任何序列基本上相同的序列(例如,至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同的序列)。

[0135] 在其他实施方案中,核酸分子包括编码轻链可变结构域和/或轻链恒定区的核苷酸序列,所述轻链可变结构域和/或轻链恒定区包括BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E的氨基酸序列;或如表1中所述的序列;或表1中的核苷酸序列;或与上述任何序列基本上相同的序列(例如,至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同的序列)。

[0136] 上述编码抗PD-1重链和轻链可变结构域和恒定区的核苷酸序列可以存在于分开的核酸分子,或相同的核酸分子中。在特定实施方案中,核酸分子包括编码前导序列的核苷酸序列,例如,如表4中所示的前导序列,或与其基本上相同的序列。

[0137] 在特定实施方案中,核酸分子包括编码来自具有表1中所列的氨基酸序列的重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。

[0138] 在另一个实施方案中,核酸分子包括编码来自具有表1中所列的氨基酸序列的轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。

[0139] 在另一个实施方案中,核酸分子包括编码来自具有表1中所列的氨基酸序列的重和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或超变环的核苷酸序列,或与其基本上同源的序列(例如,至少约85%, 90%, 95%, 99%或更高相同,和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失,例如,保守性置换的序列)。

[0140] 在一个实施方案中,核酸分子包括编码抗PD-1抗体分子的核苷酸序列,所述抗体分子包括在轻链可变区的位置102的轻链CDR3中的置换,例如,根据表1的轻链可变区(例如,针对鼠或嵌合的、未修饰的,SEQ ID NO:16或24;或针对修饰的序列,SEQ ID NO:34,42,46,54,58,62,66,70,74或78中的任一个)的位置102,半胱氨酸至酪氨酸、或半胱氨酸至丝氨酸残基的置换。

[0141] 在另一个实施方案中,核酸分子包括一个或多个用于BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中任何一个抗体的重链构架区(例如,VHFW1(型a)、VHFW1(型b)、VHFW2(型a)、VHFW2(型b)、VHFW2(型c)、VHFW3(型a)、VHFW3(型b)

或VHFW4,或其任意组合,例如,本文中所述的构架组合),如表1和2中总结的,或与其基本上相同的序列。例如,核酸分子可以包括表1和2中所列的核苷酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同的序列,或与表1和2中所示的序列有不超过3,6,15,30或45个核苷酸不同的序列)。

[0142] 在另一个实施方案中,核酸分子包括一个或多个用于BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-Clone-A、BAP049-Clone-B、BAP049-Clone-C、BAP049-Clone-D或BAP049-Clone-E中任何抗体的轻链构架区(例如,VLFW1(型a)、VLFW1(型b)、VLFW1(型c)、VLFW1(型d)、VHFW1(型e)、VLFW2(型a)、VLFW2(型b)、VLFW2(型c)、VLFW3(型a)、VLFW3(型b)、VLFW3(型c)、VLHFV3(型d)或VLFW4,或其任意组合,例如,本文中所述的构架组合),如表1和2中所述的,或与其基本上相同的序列。例如,核酸分子可以包括表1和2中所列的核苷酸序列,或与其基本上相同的序列(例如,与其至少约85%,90%,95%,99%或更高相同的序列,或与表1和2中所示的序列有不超过3,6,15,30或45个核苷酸不同的序列)。

[0143] 在另一个实施方案中,核酸分子包括如本文中所述的一个或多个重链构架区和一个或多个轻链构架区。重链和轻链构架区可以存在于相同的载体或分开的载体中。

[0144] 在另一个方面中,本申请的特征在于含有本文中所述的核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于相同宿主细胞或分开宿主细胞中的单个载体或分开的载体中。宿主细胞可以是真核细胞,例如,哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞或原核细胞,例如,大肠杆菌。例如,哺乳动物细胞可以是培养的细胞或细胞系。示例性哺乳动物细胞包括淋巴细胞系(例如,NSO)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)、COS细胞、卵母细胞和来自转基因动物的细胞,例如,乳腺上皮细胞。

[0145] 在一个方面中,本发明的特征在于一种提供本文中所述的抗体分子的方法。该方法包括:提供PD-1抗原(例如,包括至少一部分的PD-1表位的抗原);获得特异性结合PD-1多肽的抗体分子;和评价抗体分子是否特异性地结合PD-1多肽,或评价抗体分子在调节例如抑制PD-1活性中的功效。该方法可以进一步包括将抗体分子施用于受试者,例如,人或非人动物。

[0146] 在另一个方面中,本发明提供了组合物,例如药物组合物,其包括药物学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂和至少一种本文中所述的抗PD-1抗体分子。在一个实施方案中,组合物,例如,药物组合物,包括抗体分子和一种或多种活性剂(例如,治疗剂或其他抗体分子,如本文中所述)的组合。在一个实施方案中,抗体分子与标记或治疗剂缀合。

[0147] 本文中所述的抗PD-1抗体分子可以抑制、降低或中和PD-1的一种或多种活性,导致免疫检查点的阻断或减少。在一个实施方案中,抗体分子导致以下的一种或多种:肿瘤浸润淋巴细胞的提高,T-细胞受体介导的增殖的提高,由癌细胞引起的免疫逃避的降低,效应细胞功能(例如,T细胞增殖、IFN- $\gamma$ 分泌或细胞溶解功能中的一种或多种)的恢复,调节性T细胞功能的抑制,或对多种细胞类型(如调节性T细胞、效应T细胞和NK细胞)的活性的作用。因此,这样的抗体分子可以在期望增强受试者免疫应答的病症中用于治疗或预防。

[0148] 抗PD-1抗体分子的用途

[0149] 因此,在另一个方面中,提供了一种调节受试者免疫应答的方法。该方法包括:将本文中所述的抗PD-1抗体分子(例如,治疗有效量的抗PD-1抗体分子),单独地或组合一种或多种活性剂或程序,施用于受试者,从而调节受试者的免疫应答。在一个实施方案中,抗体分子增强、刺激或提高受试者的免疫应答。受试者可以是哺乳动物,例如,灵长类,优选高等灵长类,例如,人(例如,具有本文中所述疾病、或处于罹患本文中所述疾病风险中的患者)。在一个实施方案中,受试者需要增强免疫应答。在一个实施方案中,受试者具有本文中所述的疾病或处于罹患本文中所述疾病的风险中,例如,如本文中所述的癌症和感染性疾病。在特定实施方案中,受试者是免疫受损的或处于免疫受损的风险中。例如,受试者正经历或已经经历化疗和/或放疗。备选地,或组合地,受试者是因感染而免疫受损或处于免疫受损风险中的。

[0150] 在一个方面中,提供了一种治疗(例如,降低、抑制或延迟进展中的一种或多种)受试者癌症或肿瘤的方法。该方法包括:将本文中所述的抗PD-1抗体分子,例如,治疗有效量的抗PD-1抗体分子,单独地或组合一种或多种活性剂或程序,施用于受试者。在特定实施方案中,抗PD-1抗体分子与共刺激分子的调节剂(例如,共刺激分子的激动剂)或抑制分子的调节剂(例如,免疫检查点抑制剂的抑制剂)组合施用,例如,如本文中所述的。

[0151] 在特定实施方案中,用抗PD-1抗体分子治疗的癌症,包括但不限于,实体肿瘤,血液学肿瘤(例如,白血病、淋巴瘤、骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤)和转移性病灶。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肿瘤,例如,肉瘤和癌,例如,各种器官系统的腺癌,如影响肺、乳房、卵巢、淋巴、胃肠(例如,结肠)、肛门、生殖器和泌尿生殖道(例如,肾、尿道、膀胱细胞、前列腺)、咽、CNS(例如,脑、神经或胶质细胞)、头颈、皮肤(例如,黑素瘤)和胰腺的那些,以及包括恶性肿瘤的腺癌,如结肠癌、肾癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌、小肠的癌症和食道的癌症。癌症可以是早期、中期、晚期或转移性癌症。

[0152] 在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如,非小细胞肺癌)(NSCLC)(例如,具有鳞状和/或非鳞状病史的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、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、前列腺癌、乳腺癌(例如,不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中的一种、两种或全部的乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌)、结直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌(HNSCC))、肛门癌、胃-食道癌、甲状腺癌、宫颈癌、淋巴增殖性疾病(例如,移植后淋巴增殖性疾病)或血液学癌症、T-细胞淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、或白血病(例如,髓性白血病或淋巴细胞性白血病)。

[0153] 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。

[0154] 在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0155] 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,癌症是对其他治疗不应答的晚期或不可切除的黑素瘤。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。在再其他实施方案中,在用抗CTLA4抗体(例如,伊匹单抗(ipilimumab))联合或不联合BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼(vemurafenib)或达拉菲尼(dabrafenib))治疗后,施用抗PD-1抗体分子。

[0156] 在另一个实施方案中,癌症是肝细胞癌,例如,晚期肝细胞癌,具有或不具有病毒感染,例如,慢性病毒性肝炎。

[0157] 在另一个实施方案中,癌症是前列腺癌,例如,晚期前列腺癌。

[0158] 在再另一个实施方案中,癌症是骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0159] 在再另一个实施方案中,癌症是肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,转移性RCC或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0160] 在一个实施方案中,癌微环境具有升高水平的PD-L1表达。备选地或组合地,癌微环境可以具有增加的IFN  $\gamma$  和/或CD8表达。

[0161] 在一些实施方案中,受试者已经被鉴定为,或被鉴定为,患有具有高PD-L1水平或表达之一或多种的肿瘤,或被鉴定为肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)+ (例如,具有数目增加的TIL),或前述两种情况。在某些实施方案中,受试者患有或被鉴定为患有高PD-L1水平或表达并且 TIL+的肿瘤。在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括基于患有下述肿瘤或TIL+或前述两种情况鉴定受试者,其中所述肿瘤具有高PD-L1水平或表达的一种或多种。在某些实施方案中,本文所述的方法进一步包括基于患有PD-L1水平或表达高的肿瘤且TIL+鉴定受试者。在一些实施方案中,TIL+的肿瘤为CD8和IFN  $\gamma$  阳性。在一些实施方案中,受试者具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFN  $\gamma$  中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中,受试者具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFN  $\gamma$  均为阳性的细胞。

[0162] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或 IFN  $\gamma$  中一者、两者或更多者为阳性的细胞,鉴定受试者。在某些实施方案中,本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFN  $\gamma$  全部为阳性的细胞,鉴定受试者。在一些实施方案中,受试者具有或被鉴定为具有PD-L1、CD8和/或IFN  $\gamma$  中一者、两者或更多者,并且患有或被鉴定为患有以下一种或多种癌症:肺癌,例如,鳞状细胞肺癌或肺腺癌;头颈癌;鳞状细胞宫颈癌;胃癌;食管癌;甲状腺癌;黑素瘤和/或鼻咽癌(NPC)。在某些实施方案中,本文所述的方法还描述了基于以下情况鉴定受试者:具有PD-L1、CD8和/或IFN  $\gamma$  中一者、两者或更多者和肺癌,例如,鳞状细胞肺癌或肺腺癌;头颈癌;鳞状细胞宫颈癌;胃癌;甲状腺癌;黑素瘤和/或鼻咽癌中的一种或多种。

[0163] 本文公开的方法和组合物可用于治疗与前述癌症相关的转移性病灶。

[0164] 在又一个方面,本发明提供治疗受试者中感染性疾病的方法,包括向受试者施用单独或与一种或多种活性剂或程序组合的治疗有效量的本文所述的抗PD-1抗体分子。在一个实施方案中,感染性疾病选自肝炎(例如,丙型肝炎感染),或脓毒症。

[0165] 仍然进一步,本发明提供增强受试者中针对抗原的免疫反应的方法,所述方法包括向受试者施用:(i)抗原;和(ii)抗PD-1抗体分子,从而增强受试者中针对抗原的免疫反应。抗原可以例如是肿瘤抗原、病毒抗原、细菌性抗原或来自病原体的抗原。

[0166] 抗PD-1抗体分子可以全身性(例如,经口、肠胃外、皮下、静脉内、直肠的、肌内、腹腔内、鼻内、透皮或通过吸入或腔内滴注)、局部、或通过施加至粘膜如鼻、咽喉和支气管施用至受试者。

[0167] 抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-1 抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至10mg/kg,或约1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以约10 至20mg/

kg的剂量每隔一周施用。

[0168] 本文所述的抗体分子优选用于本文所述的方法中,尽管作为替代或与本发明的抗PD-1 抗体分子组合时,可以使用其他抗PD-1抗体。

[0169] 联合疗法

[0170] 本文所述的方法和组合物可以与其他活性剂或治疗方式组合使用。在一个实施方案中,本文所述的方法包括向受试者以有效治疗或预防疾病的量施用与活性剂或治疗性程序或方式组合的如本文所述的抗PD-1抗体分子。抗PD-1抗体分子和活性剂或治疗程序或方式可以同时或按任何顺序施用。可以使用任何组合和顺序的抗PD-1抗体分子和其他治疗剂、程序或方式(例如,如本文所述)。抗体分子和/或其他治疗剂、程序或方式可以在活动性疾病期间或在缓解或活动度更小的疾病期间施用。抗体分子可以在其他治疗前、与治疗同时、治疗后或在疾病缓解期间施用。

[0171] 在某些实施方案中,本文所述的方法和组合物与以下一者或更多者组合施用:其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如,靶向抗癌疗法、基因治疗、病毒治疗、RNA治疗骨髓移植、纳米疗法或溶瘤药物)、细胞毒药物、基于免疫的治疗药(例如,细胞因子或基于细胞的免疫治疗药)、外科手术(例如,肿块切除术或乳房切除术)或照射术或前述任一者的组合。额外的疗法可以为辅助疗法或新辅助疗法形式。在一些实施方案中,额外的疗法是酶抑制剂(例如,小分子的酶促抑制剂)或转移性抑制剂。可以组合施用的示例性细胞毒药物包括抗微管药物、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的活性剂、促凋亡活性剂、蛋白酶体抑制剂和照射(例如,局部或全身照射(例如、 $\gamma$  辐射)。在其他实施方案中,其它疗法是手术或辐射或其组合。在其他实施方案中,额外的疗法是靶向以下一者或更多者的疗法:PI3K/AKT/mTOR途径、HSP90抑制剂或微管蛋白抑制剂。

[0172] 备选地或与前述组合联合,本文所述的方法和组合物可以与一者或更多者组合施用:免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活剂,或抑制性分子(例如,免疫检查点分子)的抑制剂);疫苗,例如,治疗性癌疫苗;或其他形式的细胞免疫疗法。

[0173] 抗PD-1抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0174] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子与共刺激分子或抑制性分子(例如,共抑制性配体或受体)的调节物组合施用。

[0175] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与共刺激分子的调节物(例如,激动剂)组合施用。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自以下者的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段,或可溶性融合物):OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0176] 在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与抑制性(或免疫检查点)分子的抑制剂组合施用,所述抑制性(或免疫检查点)分子选自PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR $\beta$ 。可以通过DNA、RNA或蛋白质水平的抑制来进行抑制性分子的抑制。在一些实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可以用于抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂是结合该抑制性分子的多肽,例如,可溶性配体,或抗体或其

抗原结合片段。在一个实施方案中，抑制剂是结合PD-L1、PD-L2 或CTLA-4的可溶性配体(例如,CTLA-4-Ig)、或抗体或抗体片段。例如,抗PD-1抗体分子可以组合抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)来施用,例如,用于治疗癌症(例如,选自:黑素瘤,例如,转移性黑素瘤;肺癌,例如,非小细胞肺癌;或前列腺癌的癌症)。在一个实施方案中,在用抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)联合或未联合BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)治疗后,施用抗PD-1抗体分子。

[0177] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗LAG-3抗体或其抗原结合片段来施用。

[0178] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗TIM-3抗体或其抗原结合片段来施用。

[0179] 在再其他实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体(或其抗原结合片段)来施用。

[0180] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合CEACAM抑制剂(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5抑制剂),例如,抗CEACAM抗体分子,来施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合CEACAM-1抑制剂,例如,抗CECAM-1抗体分子,来施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与CEACAM-5抑制剂,例如,抗CECAM-5抗体分子,组合施用。

[0181] 本文中所述的抗体组合可以分开施用,例如,作为分开的抗体或其抗原结合片段,或连接施用,例如,作为双特异性或三特异性抗体分子。在一个实施方案中,施用包括抗PD-1抗体分子和抗TIM3、抗-CEACAM(例如,抗-CEACAM-1、CEACAM-3和/或抗-CEACAM5)或抗LAG-3抗体,或其抗原结合片段的双特异性抗体。在特定实施方案中,将本文中所述的抗体组合用于治疗癌症,例如,如文本中所述的癌症(例如,实体肿瘤或血液学恶性肿瘤)。

[0182] 在其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子与细胞因子组合施用。细胞因子可以作为与抗PD-1抗体分子的融合分子,或作为分开的组合物来施用。在一个实施方案中,抗PD-1抗体与一种、两种、三种或更多种细胞因子组合施用,例如,作为融合分子或作为分开的组合物。在一个实施方案中,细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中的一种、两种、三种或更多种的白介素(IL)。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对第一靶标(例如,PD-1)的第一结合特异性,针对第二靶标(例如,LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性,并且任选地连接白介素(例如,IL-12)结构域,例如,全长IL-12或其部分。在特定实施方案中,将本文中所述的抗PD-1抗体分子和细胞因子的组合用于治疗癌症,例如,如文本中所述的癌症(例如,实体肿瘤)。

[0183] 在特定实施方案中,将抗PD-1抗体分子,与抗HLA C的特异性抗体,例如,杀伤细胞免疫球蛋白样受体特异性抗体(在本文中也称为“抗KIR抗体”),组合施用。在特定实施方案中,将抗PD-1抗体分子和抗KIR抗体的组合用于治疗癌症,例如,如文本中所述的癌症(例如,实体肿瘤,例如,晚期实体肿瘤)。

[0184] 在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与细胞免疫治疗(例如,Provenge®(例如,Sipuleucel-T))组合,并任选地与环磷酰胺组合,来施用。在特定实施方案中,将抗PD-1抗体分子、Provenge®和/或环磷酰胺的组合用于治疗癌症,例如,如文本中所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺肿瘤)。

[0185] 在另一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与疫苗,例如,癌症疫苗(例如,树突细胞

肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在一个实施方案中,疫苗是基于肽、基于DNA、基于RNA或基于抗原的,或其组合。在一些实施方案中,疫苗包括一种或多种肽、核酸(例如,DNA或RNA)、抗原,或其组合。在特定实施方案中,将抗PD-1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用于治疗癌症,例如,本文中所述的癌症(例如,肾癌,例如,转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0186] 在另一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与佐剂组合施用。

[0187] 在再另一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如,抗PD-1抗体分子可以单独地或与以下的一种或多种组合用于治疗骨髓瘤:化疗或其他抗癌剂(例如,萨利多胺(thalidomide)类似物,例如,来那度胺(lenalidomide)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树突细胞、肿瘤细胞和树突细胞的融合体(例如,电融合体),或接种由恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型。在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与抗TIM-3抗体组合使用,用于治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0188] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与化疗组合使用,用于治疗肺癌,例如,非小细胞肺癌。在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与标准肺化疗,例如,NSCLC,化疗,例如,铂二重治疗(platinum doublet therapy),组合使用,用于治疗肺癌。在再其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子组合吲哚胺-吡咯-2,3-二双加氧酶(IDO)抑制剂(例如,(4E)-4[(3-氯-4-氟苯氨基)-亚硝基亚甲基]-1,2,5-恶二唑-3-胺(也称为INCB24360)、indoximod(1-甲基-D-色氨酸)、 $\alpha$ -环己基-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-乙醇(也称为NLG919)等)用于患有晚期或转移性癌症的受试者中(例如,具有转移性和复发性NSCL癌症的患者)。

[0189] 在再其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子组合以下的一种或多种使用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素- $\alpha$ )、靶向剂(例如,VEGF抑制剂,如VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂,如舒尼替尼(sunitinib)、索拉菲尼(sorafenib)、阿西替尼(axitinib)和帕唑帕尼(pazopanib);RNAi抑制剂;或VEGF信号传导的下游调节剂的抑制剂,例如,雷帕霉素的哺乳动物靶标的抑制剂(mTOR),例如,依维莫司(everolimus)和坦罗莫司(temsirolimus)。任何此类组合都可以用于治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC))或转移性RCC。

[0190] 在一些实施方案中,将抗PD-1抗体分子,例如,本文中所述的抗PD-1抗体分子,与MEK抑制剂(例如,如本文中所述的MEK抑制剂)组合使用。在一些实施方案中,将抗PD-1抗体和MEK抑制剂的组合用于治疗癌症(例如,本文中所述的癌症)。在一些实施方案中,用该组合治疗的癌症选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液学恶性肿瘤或肾细胞癌。在特定的实施方案中,癌症包括BRAF突变(例如,BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或活性KRAS突变。癌症可以是早期、中期或晚期。

[0191] 在另一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与奥克赛铂(oxaliplatin)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)或5-FU中的一种、两种或全部(例如,FOLFOX共治疗)组合使用。替换地,或组合地,组合可以进一步包括VEGF抑制剂(例如,如本文中公开的VEGF抑制剂)。在一些实施方案中,将抗PD-1抗体、FOLFOX共治疗和VEGF抑制剂的组合用于治疗癌症(例如,本文中所述的癌症)。在一些实施方案中,用该组合治疗的癌症选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液学恶性肿瘤或肾细胞癌。癌症可以是早期、中期或晚期。

[0192] 在其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿西替尼)组合施用来治疗肾细胞癌和其他实体肿瘤。

[0193] 在其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子与4-1BB受体靶向剂(例如,刺激通过4-1BB(CD-137)传输信号的抗体,例如,PF-2566)组合施用。在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如,阿西替尼)和4-1BB受体靶向剂组合施用。

[0194] 抗PD-1抗体分子可以与如下物质结合,例如,细胞毒性剂或部分(例如,治疗性药物;发射辐射的化合物;植物、真菌或细菌来源的分子;或生物蛋白质(例如,蛋白质毒素)或颗粒(例如,重组病毒颗粒,例如,通过病毒外壳蛋白)。例如,抗体可以偶联放射性同位素,如 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -发射体,或 $\beta$ -和 $\gamma$ -发射体。

[0195] 可以使用抗PD-1抗体分子和其他治疗剂、程序或形式(例如,如本文中所述)的任何组合和顺序。抗体分子和/或其他治疗剂、程序或形式可以在活动性疾病期,或在缓和或活动较少的疾病期施用。抗体分子可以在其他治疗前,与该治疗同时,治疗后,或在疾病缓和期施用。

#### [0196] 其他联合治疗

[0197] 本文所述的方法和组合物(例如,PD-1抗体和使用它们方法)可以与其他活性剂或治疗方式,例如,选自表7列出的一种或多种活性剂中的第二治疗剂组合使用。在一个实施方案中,本文所述的方法包括向受试者以有效治疗或预防疾病(例如,如本文所述的疾病,例如,癌症)的量施用如本文所述的抗PD-1抗体分子(任选地,与PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)或CTLA-4)的一种或多种抑制剂的组合),还包括施用选自表7列出的一种或多种活性剂中的第二治疗剂。当组合施用时,抗PD-1抗体分子、额外的活性剂(例如,第二或第三活性剂)或全部可以按这样的量或剂量施用,所述量或剂量高于、低于或等于单独(例如,作为单一疗法)使用的每种活性剂的量或剂量。在某些实施方案中,抗PD-1抗体,额外的活性剂(例如,第二或第三活性剂)或全部的施用量或剂量比单独(例如,作为单一疗法)使用的每种活性剂的量或剂量低(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其他实施方案中,抗PD-1抗体、额外的活性剂(例如,第二或第三活性剂)或全部的产生所需效果(例如,治疗癌症)的量或剂量较低(例如,至少20%、至少30%、至少40%或至少50%较低)。

[0198] 在其他实施方案中,第二治疗药选自表7中列出的一种或多种活性剂。在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,具有鳞状和/或非鳞状结构的NSCLC,或NSCLC腺癌),或在表7中列出的出版物中公开。在一些实施方案中,第二治疗剂选自以下一种或多种:1)蛋白激酶C(PKC)抑制剂;2)热休克蛋白90(HSP90)抑制剂;3)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和/或雷帕霉素(mTOR)靶的抑制剂;4)细胞色素P450的抑制剂(例如,CYP17抑制剂或17 $\alpha$ -羟化酶/C17-20裂合酶抑制剂);5)铁螯合剂;6)芳香酶抑制剂;7)p53的抑制剂,例如,p53/Mdm2相互作用的抑制剂;8)凋亡诱导物;9)血管生成抑制剂;10)醛固酮合酶抑制剂;11)平滑化(SMO)受体抑制剂;12)催乳素受体(PRLR)抑制剂;13)Wnt信号传导抑制剂;14)CDK4/6抑制剂;15)成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)/成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)抑制剂;16)巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂;17)以下一者或更多的抑制剂:c-KIT、组胺释放、F1t3(例如,FLK2/STK1)或PKC;18)以下一者或更多的抑制剂:VEGFR-2(例如,FLK-1/KDR)、PDGFR $\beta$ 、c-KIT或Raf激酶C;19)生长激素抑素激动剂和/或生长

激素释放抑制剂；20) 间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂；21) 胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)抑制剂；22) P-糖蛋白1抑制剂；23) 血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂；24) BCR-ABL激酶抑制剂；25) FGFR抑制剂；26) CYP11B2的抑制剂；27) HDM2抑制剂，例如，HDM2-p53相互作用的抑制剂；28) 酪氨酸激酶的抑制剂；29) C-MET的抑制剂；30) JAK的抑制剂；31) DAC的抑制剂；32) 11 $\beta$ -羟化酶的抑制剂；33) IAP的抑制剂；34) PIM激酶的抑制剂；35) Porcupine的抑制剂；36) BRAF(例如，BRAF V600E或野生型BRAF)的抑制剂；37) HER3的抑制剂；38) MEK的抑制剂；或39) 脂质激酶的抑制剂，例如，如本文和表7中所述。

[0199] 在一个实施方案中，第二治疗剂选自以下一者或更多者：化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33和化合物A13。

[0200] 在其他实施方案中，第二治疗剂选自以下一者或更多者：化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29和化合物A40。

[0201] 在其他实施方案中，第二治疗剂选自以下一者或更多者：化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0202] 在实施方案中，第二治疗剂在治疗剂量或次治疗剂量施用。在某些实施方案中，当第二治疗剂与抗PD-1抗体分子组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比单独施用第二治疗药时低。在某些实施方案中，当抗PD-1抗体分子与第二治疗剂组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的抗PD-1抗体分子浓度比单独施用抗PD-1抗体分子时低。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比第二治疗剂作为单一疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的抗PD-1抗体分子浓度比抗PD-1抗体分子作为单一疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。

### [0203] 检测

[0204] 在另一个方面，本发明特征在于(例如，体外或体内)检测PD-1在样品(例如，生物样品，例如，血清、精液或尿或组织活检样品(例如，来自过度增生性或癌性病灶))中存在的方法。主题方法可以用来评价(例如，监测受试者中本文所述疾病(例如，过度增生性或癌性疾病)的治疗或进展、其诊断和/或分期)。该方法包括：(i) 在允许相互作用发生的条件下使样品(和任选地，参比，例如，对照样品)与如本文所述的抗PD-1抗体分子接触或向受试者施用所述抗PD-1抗体分子和(ii) 检测抗体分子和样品(和任选地，参比，例如，对照样品)之间复合物的形成。复合物的形成表示存在PD-1，并且可以显示本文所述治疗的适宜性或需求。该方法可以涉及免疫组织化学、免疫细胞化学、FACS、抗体分子复合的磁珠、ELISA测定法、PCR-技术(例如，RT-PCR)。

[0205] 一般，体内和体外诊断方法中所用的抗体分子直接或间接地用可检测物质标记以促进结合型或未结合型结合物的检测。合适的可检测物质包括各种生物活性酶、辅基、荧光物质、发光物质、顺磁(例如，核磁共振活性)物质和放射性物质。

[0206] 其它实施方案提供治疗癌症的方法，所述方法包括：确定受试者或样品中(例如，包含癌细胞和任选地免疫细胞如TIL的受试者样品)PD-L1、CD8或IFN- $\gamma$ 的一者、两者或全体的存在，因而提供PD-L1、CD8和IFN- $\gamma$ 的一者、两者或全体的值。该方法还可以包括将PD-

L1、CD8和/或IFN- $\gamma$ 值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1、CD8和/或IFN- $\gamma$ 值大于参比值,例如,对照值,则向受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体(例如,本文所述的抗PD-1抗体),任选地与一种或多种其他活性剂组合,因而治疗癌症。癌症可以例如是本文所述的癌症,如(鳞状)肺癌、肺癌(腺癌)、头颈癌、(鳞状)宫颈癌、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤、鼻咽癌或乳腺癌,例如,TN乳腺癌,例如,IM-TN乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是ER<sup>+</sup>乳腺癌或胰腺癌。

[0207] 还提供治疗癌症的方法,所述方法包括:对受试者或样品(例如,包含癌细胞的受试者样品)检验PD-L1的存在,因而确定PD-L1值,将PD-L1值与对照值比较,并且如果PD-L1值大于对照值,则向受试者施用治疗有效量的抗PD-1抗体(例如,本文所述的抗PD-1抗体),任选地与一种或多种其他活性剂组合,因而治疗癌症。癌症可以例如是如本文所述的癌症,如癌症是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[0208] 在另一个方面,本发明特征在于包含本文所述抗体分子和使用说明书的诊断或治疗试剂盒。

[0209] 本文所提及的全部出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用方式完整地并入。

[0210] 本发明的其他特征、目的和优点将从本描述及附图并且从权利要求书中显而易见。

#### [0211] 附图简述

[0212] 图1描绘了鼠抗PD-1mAb BAP049的轻链和重链可变区的氨基酸序列。上下序列来自两个独立的分析。下划线的是基于Kabat编号的轻链和重链CDR序列。基于Chothia编号的轻重链CDR序列以粗斜体显示。加框的是轻链序列的位置102的未配对Cys残基。按照出现的顺序,公开的序列为SEQ ID NO:8,228,16和229。

[0213] 图2A描绘了与种系序列比对的鼠抗PD-1mAb BAP049的轻链和重链可变区的氨基酸序列。上下序列分别是种系(GL)和BAP049(Mu mAb)序列。下划线的是基于Kabat编号的轻链和重链CDR序列。基于Chothia编号的轻重链CDR序列以粗斜体显示。“-”表示相同的氨基酸残基。按照出现的顺序,公开的序列为SEQ ID NO:230,8,231和16。

[0214] 图2B描绘了鼠抗PD-1mAb BAP049中鼠κJ2基因和相应突变的序列。“-”表示相同的核苷酸残基。按照出现的顺序,公开的序列为SEQ ID NO:233,232,234和235。

[0215] 图3A-3B描绘了荧光标记的鼠抗PD-1mAb BAP049(Mu mAb)和三个嵌合形式的BAP049(Chi mAb)之间的竞争结合。实验进行了两次,并且结果分别显示于图3A和3B中。三个嵌合BAP049抗体(Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)和Chi mAb(Ser))分别在轻链可变区的位置102具有Cys、Tyr和Ser残基。Chi mAb(Cys)、Chi mAb(Tyr)和Chi mAb(Ser)也分别称为BAP049-chi、BAP049-chi-Y和BAP049-chi-S。

[0216] 图4是条形图,显示了针对十六个人源化BAP049克隆(BAP049-hum01至BAP049-hum16)的FACS结合分析的结果。针对每个测试的mAb,抗体浓度从最左条至最右条为200,100,50,25和12.5ng/ml。

[0217] 图5描绘了人源化BAP049克隆的结构分析(a,b,c,d和e表示各种类型的构架区序列)。还显示了样品中mAb的浓度。

[0218] 图6A-6B描绘了在竞争结合测试中测量的人源化BAP049 mAb的结合亲和力和特异

性,其中使用恒定浓度的Alexa 488-标记的鼠mAb BAP049、连续稀释的测试抗体和PD-1表达性 300.19细胞。实验进行了两次,并且结果分别显示于图6A和6B中。

[0219] 图7描绘了基于FACS数据、竞争结合和结构分析的人源化BAP049克隆的分级。还显示了样品中mAb的浓度。

[0220] 图8A-8B描绘了所选择的人源化BAP049克隆对配体与PD-1的结合的阻断。图8A中显示了PD-L1-Ig和PD-L2-Ig与PD-1结合的阻断。图8B中显示了PD-L2-Ig与PD-1结合的阻断。评价了BAP049-hum01、BAP049-hum05、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10 和 BAP049-hum11。分析中还包括了在轻链可变区的位置102具有Tyr的嵌合mAb和鼠mAb BAP049。

[0221] 图9A-9B描绘了十六个人源化BAP049克隆和BAP049嵌合体(BAP049-chi)的重链可变结构域序列的比对。在图9A中,显示了全部序列(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO:22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 50, 82, 82和86)。在图9B中,只显示了不同于鼠序列的氨基酸序列(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO:22, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 38, 50, 50, 50, 82, 82和86)。

[0222] 图10A-10B描绘了十六个人源化BAP049克隆和BAP049嵌合体(BAP049-chi)的轻链可变结构域序列的比对。在图10A中,显示了全部序列(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO: 24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54和54)。在图10B中,只显示了不同于鼠序列的氨基酸序列(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO:24, 66, 66, 66, 66, 70, 70, 70, 58, 62, 78, 74, 46, 46, 42, 54和54)。

[0223] 图11显示了具有相对高比例的PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性患者的示例性癌症。

[0224] 图12显示了具有相对低比例的PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性患者的示例性ER+乳腺癌和胰腺癌。

[0225] 图13显示了PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性的示例性乳腺癌患者的比例。

[0226] 图14显示了PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性的示例性结肠癌患者的比例。

[0227] 图15显示了体外用或未用化合物A17处理的EBC-1细胞中PD-L1表面表达的流式细胞术的图示。EBC-1细胞是具有cMET扩增的非小细胞肺癌细胞。

[0228] 图16显示了使用或未用化合物A17处理的肿瘤异种移植模型中Hs.746.T细胞中PD-L1 mRNA表达的图示。Hs.746.T细胞是具有c-MET扩增和c-MET突变的胃癌细胞。

[0229] 图17显示了使用或未用化合物A23处理的体外H3122细胞中PD-L1 mRNA表达的图示。H3122细胞是具有ALK易位的非小细胞肺癌(NSCLC)细胞。

[0230] 图18显示了使用或未用化合物A29处理的肿瘤异种移植模型中LOXIMV1细胞(BRAF突变黑素瘤细胞)中PD-L1 mRNA表达的图示。

[0231] 图19显示了使用或未用化合物A34处理的肿瘤异种移植模型中HEYA8细胞(KRAS突变卵巢癌细胞)中PD-L1 mRNA表达的图示。

[0232] 图20显示了使用或未用化合物A18处理的肿瘤异种移植模型中UKE-1细胞(JAK2 V671F突变骨髓增殖性赘生细胞)中PD-L1 mRNA表达的图示。

[0233] 表格简述

[0234] 表1是鼠、嵌合和人源化抗PD-1抗体分子的氨基酸和核苷酸序列的概述。抗体分子包括鼠mAb BAP049、嵌合mAb BAP049-chi和BAP049-chi-Y以及人源化mAb BAP049-hum01

至BAP049-hum16和BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E。重链和轻链CDR的氨基酸和核苷酸序列、重链和轻链可变区的氨基酸和核苷酸序列、以及重链和轻链的氨基酸和核苷酸序列显示于该表中。

[0235] 表2描绘了人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E的重链和轻链构架区的氨基酸和核苷酸序列。

[0236] 表3描绘了人IgG重链和人 $\kappa$ 轻链的恒定区氨基酸序列。

[0237] 表4显示了人源化mAb BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E的重链和轻链前导序列的氨基酸序列。

[0238] 表5总结了CHO细胞中表达的选定人源化BAP049 mAb的产量、滴度、单体含量和内毒素水平。

[0239] 表6显示了针对CHO细胞中表达的选定人源化BAP049 mAb通过Novex IEF分析检测的电荷同种型。

[0240] 表7总结了可以与本文所述的抗PD-1抗体分子和其他免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活剂和/或免疫检查点分子的抑制剂之一者或者)组合施用的选定治疗剂。表7从左至右提供以下项:第二治疗剂的化合物名称、化合物结构,和公布该化合物的专利出版物。

#### [0241] 发明详述

[0242] 程序性死亡1(PD-1)是在激活的CD4 $^{+}$ 和CD8 $^{+}$  T细胞, T<sub>regs</sub>和B细胞上表达的 CD28/CTLA-4家族成员。其负向调节效应T细胞信号传导和功能。PD-1在肿瘤浸润T细胞上被诱导, 导致功能耗尽或功能失调(Keir等, (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll等, (2012) Nat Rev Cancer 12 (4) :252-64)。

[0243] PD-1在结合其两个配体(程序性死亡-配体1(PD-L1)或程序性死亡-配体2(PD-L2))中的任一个后传送共抑制性信号。PD-L1在T细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、树突细胞(DC)、B细胞、表皮细胞、血管内皮细胞以及许多类型的肿瘤上表达。鼠和人肿瘤上 PD-L1的高表达与各种癌症中差的临床结果相关(Keir等, (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll等, (2012) Nat Rev Cancer 12 (4) :252-64)。PD-L2在树突细胞、巨噬细胞和一些肿瘤上表达。

[0244] 针对癌症免疫治疗,PD-1途径的阻断已经在临床前和临幊上得到了验证。临幊前和临幊研究已经证明了抗PD-1阻断可以恢复效应T细胞的活性并且导致强烈的抗肿瘤应答。例如, PD-1途径的阻断可以使耗尽的/功能失调的效应T细胞功能(例如,增殖、IFN- $\gamma$ 分泌或细胞溶解功能)得以恢复并抑制T<sub>reg</sub>细胞功能(Keir等, (2008) Annu. Rev. Immunol. 26:677-704; Pardoll等, (2012) Nat Rev Cancer 12 (4) :252-64)。

[0245] 因此,至少一部分地,本发明提供以高亲和力和特异性结合程序性死亡1(PD-1)的抗体分子(例如,人源化抗体分子)。在一个实施方案中,公开PD-1的人源化抗体,其显示出令人惊讶地低的免疫原性。例如,根据本文中所述的T细胞表位测定,发现人源化BAP049 抗体具有低于650,600,550或低于500的风险评分。在其他实施方案中,选定的构架区组合,例如,如图5和7中所示的,显示出具有卓越的生产效率和结合特性。

[0246] 本发明的其他方面包括编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和制备抗体分子的方法。还提供了包括抗体分子的免疫缀合物、多-或双特异性分子和药物组合物。

本文中公开的抗PD-1抗体分子可以用于治疗、预防和/或诊断癌性或恶性肿瘤疾病(例如,实体肿瘤和软组织肿瘤;黑素瘤,例如,晚期黑素瘤;肝细胞癌;胰腺癌;肾细胞癌(RCC),例如,转移性RCC或透明细胞RCC;神经胶质瘤或成胶质细胞瘤;多发性骨髓瘤;结直肠癌;和肺癌,例如,非小细胞癌),以及感染性疾病(例如,如肝炎这样的感染性疾病,例如,丙肝(例如,慢性病毒性肝炎);脓毒症)。因此,本文中公开了用于检测PD-1的方法,以及使用抗PD-1抗体分子治疗各种疾病(包括癌症和感染性疾病)的方法。

[0247] 术语“程序性死亡1”或“PD-1”包括同种型,哺乳动物的,例如人的PD-1,人PD-1的物种同源物,和包含至少一个与PD-1共同的表位的类似物。PD-1(例如,人PD-1)的氨基酸序列是本领域已知的,例如,Shinohara T等,(1994) Genomics 23 (3) :704-6; Finger LR等, Gene (1997) 197 (1-2) :177-87。

[0248] 下文和本申请通篇范围内定义额外的术语。

[0249] 如本文所用,冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用来指该冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)的语法对象。

[0250] 除非内容明确提示,否则术语“或”在本文中用来意指术语“和/或”并且与之互换使用。

[0251] “约”和“大约”应当通常意指鉴于测量的性质或精度,所测量的量的可接受误差程度。示例性误差程度在所给出的值或值范围的20百分数(%)范围内,一般在其10%范围内和更一般在其5%范围内。

[0252] 本发明的方法和组合物涵盖这样的多肽和核酸,它们具有指定的序列或与其基本上相同或相似的序列,例如,与序列指定至少85%、90%、95%或更多相同的序列。在氨基酸序列的情况下,术语“基本上相同”在本文中用来指第一氨基酸序列,所述第一氨基酸序列含有足够或最少数目的i)与第二氨基酸序列中对齐的氨基酸残基相同或作为其保守性置換的氨基酸残基,从而第一和第二氨基酸序列可以具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如,含有与参考序列(例如,本文中提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的共同结构域的氨基酸序列。

[0253] 在核苷酸序列的情况下,术语“基本上相同”在本文中用来指第一核苷酸序列,所述第一核苷酸序列含有足够或最少数目的与第二核苷酸序列中对齐的核苷酸相同的核苷酸,从而第一和第二核苷酸序列编码具有共同功能活性的多肽,或编码共同结构的多肽结构域或共同功能的多肽活性。例如,与参考序列(例如,本文中提供的序列)具有至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的核苷酸序列。

[0254] 术语“功能性变体”指与天然存在序列具有基本上相同氨基酸序列或由基本上相同的核苷酸序列编码并能够具有天然存在序列的一种或多种活性的多肽。

[0255] 如下进行序列之间同源性或序列同一性(这些术语在本文中互换地使用)的计算。

[0256] 为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分数,将所述序列出于最佳比较目的比对(例如,可以为最佳比对而在第一和第二氨基酸序列或核酸序列之一或二者中引入空位或可以为比较目的而抛弃非同源序列)。在一个优选实施方案中,为比较目的所比对的参考序列的长度是至少30%、优选地至少40%、更优选地至少50%、60%和甚至更优选地至少70%、80%、90%、100%的参考序列长度。随后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由第二序列中对应位置处的相同氨基酸

残基或核苷酸占据时，则所述分子在这个位置处是相同的（如本文所用，氨基酸或核酸“同一性”等同于氨基酸或核酸“同源性”）。

[0257] 考虑到为最佳比对这两个序列而需要引入的空位的数目和每个空位的长度，两个序列之间的同一性百分数随所述序列共有的相同位置变化而变化。

[0258] 可以利用数学算法实现两个序列间的序列比较和同一性百分数的计算。在一个优选实施方案中，使用已经集成至GCG软件包的GAP程序中的Needlema和Wunsch ((1970) J.Mol.Biol. 48:444-453) 算法（在<http://www.gcg.com>可获得），使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。在又一个优选的实施方案中，使用GCG软件包中的GAP程序（在<http://www.gcg.com>可获得），使用NWSgapdna.CMP矩阵和空位权重40、50、60、70或80 和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。特别优选的参数集合（和除非另外说明否则应当使用的一个参数集合）是采用空位罚分12、空位延伸罚分4 和移码空位罚分5的Blossum 62评分矩阵。

[0259] 还可以使用PAM120加权余数表、空位长度罚分12,空位罚分4),利用已经并入 ALIGN 程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller算法,((1989) CABIOS,4:11-17)确定两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分数。

[0260] 额外地或备选地，可以进一步使用本文所述的核酸序列和蛋白质序列作为“查询序列”以针对公共数据库执行检索，以例如鉴定其他家族成员序列或相关序列。例如，可以使用Altschul 等人, (1990) J.Mol.Biol.215:403-10的NBLAST及XBLAST程序执行此类检索。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序，评分=100、字长度=12执行，以获得与本发明核酸 (SEQ ID NO: 1) 分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序、评分=50、字长度=3 执行，以获得与本发明蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了出于比较目的获得带空位的比对结果，可以如Altschul等人, (1997) Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述那样使用空位 BLAST。当使用BLAST和空位BLAST程序时，可以使用相应程序（例如 XBLAST和NBLAST）的默认参数。参见<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>。

[0261] 如本文所用，术语“在低严格性、中等严格性、高严格性或极高严格性条件下杂交”描述了杂交和洗涤条件。开展杂交反应的指导可以在通过引用方式并入的Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley&Sons, N.Y. (1989) ,6.3.1-6.3.6中找到。参考文献中描述了含水方法和非含水方法并且可以使用任一方法。本文中提及的特异性杂交条件如下：1) 低严格性杂交条件是在约45°C于6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC) 中，随后至少在50°C (对于低严格性条件，可以增加洗涤的温度至55°C) 于0.2X SSC,0.1% SDS中洗涤两次；2) 中等严格性杂交条件是在约45°C于6X SSC中、随后在60°C在0.2X SSC、0.1% SDS中洗涤一次或多次；3) 高严格性杂交条件是在约45°C在6X SSC中、随后在65°C于0.2X SSC、0.1% SDS中洗涤一次或多次；并且优选地4) 极高严格性杂交条件是在65°C于0.5M磷酸钠、7% SDS 中、随后在 65°C于0.2X SSC、0.1% SDS中洗涤一次或多次。极高严格性条件 (4) 是优选的条件和除非另外说明，否则应当使用的一个条件。

[0262] 可以理解，本发明的分子可以具有额外的保守性或非必需氨基酸置换，这些置换对其功能没有明显影响。

[0263] 术语“氨基酸”意在包括包含氨基官能团和酸官能团并且能够纳入天然存在氨基

酸的聚合物中的全部分子，无论是天然或合成的。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸；其类似物、衍生物和同类物；具有变异侧链的氨基酸类似物；和前述任一者的任一个的全部立体异构体。如本文所用，术语“氨基酸”包括D-光学异构体或L-光学异构体和和肽模拟物。

[0264] “保守性氨基酸置换”是其中氨基酸残基以具有相似侧链的氨基酸残基替换的置换。已经在本领域中定义了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸（例如赖氨酸、精氨酸、组氨酸）、具有酸性侧链的氨基酸（例如天冬氨酸、谷氨酸）、具有不带电的极性侧链的氨基酸（例如甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸）、具有非极性侧链的氨基酸（例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸）、具有 $\beta$ -分支的侧链的氨基酸（例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸），以及具有芳香族侧链的氨基酸（例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸）。

[0265] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”（如果为单链）在本文中互换地使用并且任意长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线形或分支的，它可以包含修饰的氨基酸，并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰（例如，二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作，如以标记组分缀合）的氨基酸聚合物。多肽可以从天然来源分离，可以通过重组技术从真核或原核宿主产生并且可以是合成方法的产物。

[0266] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”互换使用。它们指聚合物形式的任何长度的核苷酸（脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸）或其类似物。多核苷酸可以是单链或双链，并且如果为单链，可以是编码链或非编码（反义）链。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸，如甲基化核苷酸及核苷酸类似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分打断。可以在聚合后进一步修饰多核苷酸，如通过与标记组分缀合。核酸可以是重组多核苷酸或在自然界中不存在或与另一个多核苷酸以非自然布局连接的基因组来源、cDNA来源、半合成来源或合成来源的多核苷酸。

[0267] 如本文所用，术语“分离的”指从其原始或原初环境（例如，如果它天然存在，天然环境）取出的物质。例如，活动物中存在的天然存在多核苷酸或多肽不是分离的，然而通过人工干预与该天然系统中一些或全部共存物质分开的相同多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可能是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可能是组合物的一部分，并且仍是分离的，在于这种载体或组合物不是自然界中找到它的天然环境的一部分。

[0268] 下文进一步详细描述本发明的多个方面。在说明书中自始至终阐述额外的定义。

#### [0269] 抗体分子

[0270] 在一个实施方案中，抗体分子结合哺乳动物（例如，人）PD-1。例如，抗体分子特异性地结合PD-1上的表位，例如，线性或构象表位（例如，如本文中所述的表位）。

[0271] 如本文所用，术语“抗体分子”指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质，例如，免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”例如包括单克隆抗体（包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体）。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合或功能性片段。

[0272] 在一个实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子并且结合单一表位。例如，单特异性抗体分子具有各自结合相同表位的多个免疫球蛋白可变结构域序列。

[0273] 在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白

可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同抗原(例如，相同蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同抗原(例如，不同蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0274] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体对不多于两种抗原具有特异性。双特异性抗体分子以针对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和针对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列为特征。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同抗原(例如，相同蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同抗原(例如，不同蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序以及针对第二表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体和针对第二表位具有结合特异性的半抗体。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段和针对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段和针对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。在一个实施方案中，第一表位位于PD-1上并且第二表位位于TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

[0275] 在一个实施方案中，抗体分子包含双体抗体(diabody)和单链分子以及抗体的抗原结合片段(例如，Fab、F(ab')<sub>2</sub>和Fv)。例如，抗体分子可以包括重链(H)可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻链(L)可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在一个实施方案中，抗体分子包含一条重链和一条轻链(在本文中称作半抗体)或由其组成。在另一个例子中，抗体分子包含两个重链(H)可变结构域序列和两个轻链(L)可变结构域序列，因而形成两个抗原结合位点，如Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单一可变域抗体、双体抗体(Dab)(双价和双特异性)和嵌合(例如，人源化)抗体，它们可以通过修饰完整抗体产生，或使用重组DNA技术从头合成的那些抗体分子。这些功能性抗体片段保留选择性地与其相应抗原或受体结合的能力。抗体和抗体片段可以来自任何抗体类别，包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE并且来自任何抗体亚类(例如，IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子的制备可以是单克隆或多克隆的。抗体也可以是人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体或体外生成的抗体。抗体可以具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体还可以具有例如选自κ或λ的轻链。术语“免疫球蛋白”(Ig)在本文中与术语“抗体”互换地使用。

[0276] 抗体分子的抗原结合片段的例子包括(i)Fab片段，由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段；(ii)F(ab')<sub>2</sub>片段，包含由二硫键在铰链区连接的两个Fab片段的双价片段；(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段；(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段；

(v) 由VH域组成的双体抗体(dAb)片段;(vi)骆驼(或骆驼化可变结构域);(vii)单链Fv(scFv),参见,例如,Bird等人(1988)Science 242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci. USA 85:5879-5883;(viii)单结构域抗体。使用本领域技术人员已知的常规技术,获得这些抗体片段,并且按照与完整抗体相同的方式筛选所述片段的用途。

[0277] 术语“抗体”包括完整分子以及其功能性片段。抗体的恒定区可以改变,例如,突变,以修饰抗体特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。

[0278] 抗体分子也可以是单结构域抗体。单结构域抗体可以包括其互补决定区是单结构域多肽组成部分的抗体。例子包括但不限于重链抗体、天然缺少轻链的抗体、衍生自常规4-链抗体的单结构域抗体、工程化抗体和除衍生自抗体的那些支架之外的单结构域支架。单结构域抗体可以是现有技术的任何抗体,或将来的任何单结构域抗体。单结构域抗体可以衍生自任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、羊驼、鱼类、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据本发明的另一个方面,单结构域抗体是天然存在的单结构域抗体,称作缺少轻链的重链抗体。这类单结构域抗体例如在WO 94/04678中公开。出于清晰原因,从天然缺少轻链的重链抗体衍生的这种可变结构域在本文中称作VHH或纳米体以将它与四链免疫球蛋白的常规VH区分。这种VHH分子可以衍生自骆驼科(Camelidae)物种(例如骆驼、羊驼、单峰驼、驼羊和原驼)中产生的抗体。除骆驼之外的其他物种可以产生天然缺少轻链的重链抗体;这类VHH处于本发明的范围内。

[0279] VH区和VL区可以再划分为超变区,称作“互补性决定区”(CDR),其间插有更保守的区域,称作“构架区”(FR或FW)。

[0280] 构架区和CDR的范围已经通过许多方法(参见,Kabat,E.A.等人(1991)(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,美国卫生和公众服务部,NIH出版编号91-3242; Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;和Oxford Molecular's AbM抗体建模软件所使用的AbM定义精确地界定。通常参见,例如,Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.引自:Antibody Engineering Lab Manual (Duebel,S.和Kontermann,R.编著,Springer-Verlag,Heidelberg)。

[0281] 如本文所用,术语“互补决定区”和“CDR”指在抗体可变区内部赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。通常而言,在每个重链可变区中存在三种CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3) 并且在每个轻链可变区中存在三种CDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

[0282] 可以使用多种熟知方案之一确定给定CDR的精确氨基酸序列界限,所述熟知方案包括由 Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997) JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案)描述的那些。如本文所用,“Chothia”编号方案的CDR定义有时还称作“高变环”。

[0283] 例如,根据Kabat,将重链可变结构域(VH)中的CDR氨基酸残基编号为31-35(HCDR1)、50-65(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且将在轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基编号为24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)。根据Chothia,将VH中的CDR氨基酸编号为26-32(HCDR1)、52-56(HCDR2)和95-102(HCDR3);并且将VL中的氨基酸残基编号为

26–32 (LCDR1)、50–52 (LCDR2) 和91–96 (LCDR3)。通过组合Kabat和Chothia二者的CDR 定义，CDR由人VH中的氨基酸残基26–35 (HCDR1)、50–65 (HCDR2) 和95–102 (HCDR3) 以及人VL中的氨基酸残基24–34 (LCDR1)、50–56 (LCDR2) 和89–97 (LCDR3) 组成。

[0284] 通常,除非专门指出,否则抗PD-1抗体分子可以包括一种或多种KabatCDR和/或Chothia 高变环(例如,表1中所述)的任何组合。在一个实施方案中,以下定义用于表1中所述的抗 PD-1抗体分子:根据Kabat和Chothia的组合的CDR定义的HCDR1和根据Kabat的CDR 定义的HCCDR 2–3及LCCDR 1–3。根据全部定义,每个VH和VL一般包括从氨基端到羧基端按以下顺序排列的3个CDR和4个FR:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0285] 如本文所用,“免疫球蛋白可变结构域序列”指可以形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。例如,该序列可以包括天然存在的可变结构域的全部或部分氨基酸序列。例如,该序列可以包括或可以不包括一个、两个或更多个N-或C端氨基酸或可以包括与蛋白质结构的形成相容的其他改变。

[0286] 术语“抗原结合位点”指包含决定簇的抗体分子组成部分,所述决定簇形成与PD-1 多肽或其表位结合的界面。相对于蛋白质(或蛋白质拟似物)而言,抗原结合位点一般包括形成与PD-1 多肽结合的界面的一个或多个环(具有至少四个氨基酸或氨基酸模拟物)。一般,抗体分子的抗原结合位点包含至少一个或两个CDR和/或高变环或更一般地至少三、四、五或六个CDR 和/或高变环。

[0287] 术语“竞争”或“交叉竞争”在本文中可互换地用来指抗体分子干扰抗PD-1抗体分子(例如,本文中提供的抗PD-1抗体分子)与靶(例如,人PD-1)结合的能力。对结合作用的干扰可以是直接或间接的(例如,通过抗体分子或靶的变构调节作用)。可以使用竞争结合测定法(例如, FACS测定法、ELISA或BIACORE测定法)确定抗体分子能够干扰另一种抗体分子与其靶结合的程度并且是否因此可以称它为竞争。在一些实施方案中,竞争结合测定法是定量性竞争测定法。在一些实施方案中,当第一抗体分子在竞争结合测定法(例如,本文所述的竞争测定法中)与靶的结合减少10%或更多,例如,20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、55%或更多、60%或更多、65%或更多、70%或更多、75%或更多、80%或更多、85%或更多、90%或更多、95%或更多、98%或更多、99%或更多时,将第一抗PD-1抗体分子成为与第二抗PD-1抗体分子竞争与靶结合。

[0288] 如本文所用,术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”指具有单一分子组成的抗体分子的制备物。一种单克隆抗体组合物对特定表位显示单一结合特异性和亲和力。单克隆抗体可以通过杂交瘤技术或通过不使用杂交瘤技术的方法(例如,重组方法)产生。

[0289] “有效的人”蛋白是不激发中和抗体反应(例如,人抗鼠抗体例如(HAMA)反应)的蛋白质。例如,如果抗体子是反复地施用(例如,在治疗慢性或复发性疾病状况下),则HAMA可以在许多情景下棘手。HAMA反应可以令重复的抗体施用潜在地无效,原因是抗体从血清中的清除增加(参见,例如,Saleh等人,Cancer Immunol. Immunother.,32:180–190 (1990))并且还因为潜在过敏反应(参见,例如,LoBuglio等人,Hybridoma,5:5117–5123 (1986))。

[0290] 抗体分子可以是多克隆或单克隆抗体。在其他实施方案中,可以重组地产生抗体,例如,通过噬菌体展示法或通过组合方法产生。

[0291] 产生抗体的噬菌体展示法和组合方法是本领域已知的(如以下文献中所述,例如,Ladner 等人美国专利号5,223,409;Kang等人国际公开号W0 92/18619;Dower等人国际公

开号 WO 91/17271; Winter等人国际公开WO 92/20791; Markland等人国际公开号WO 92/15679; Breitling等人国际公开WO 93/01288; McCafferty等人国际公开号WO 92/01047; Garrard 等人国际公开号WO 92/09690; Ladner等人国际公开号WO 90/02809; Fuchs等人(1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay等人(1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse等人(1989) Science 246:1275-1281; Griffiths等人(1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins等人(1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson等人(1991) Nature 352:624-628; Gram等人(1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad等人(1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom等人(1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 和Barbas等人(1991) PNAS 88:7978-7982,所述全部文献的内容均通过引用的方式并入本文)。

[0292] 在一个实施方案中,抗体是完全的人抗体(例如,在已经被基因工程以从人免疫球蛋白序列产生抗体的小鼠中产生的抗体)或非人类抗体,例如,啮齿类(小鼠或大鼠)抗体、山羊抗体、灵长类(例如,猴)抗体、骆驼抗体。优选地,非人类抗体是啮齿类(小鼠或大鼠)抗体。产生啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[0293] 可以使用携带人免疫球蛋白基因而非小鼠系统的转基因小鼠,产生人单克隆抗体。采用目的抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用来产生杂交瘤,所述杂交瘤分泌对来自人蛋白质的表位具有特异性亲和力的人mAb(参见,例如,Wood等人,国际申请WO 91/00906;Kucherlapati等人,PCT公开WO 91/10741;Lonberg等人,国际申请WO 92/03918;Kay等人,国际申请92/03917;Lonberg,N.等人,1994Nature 368:856-859;Green,L.L.等人,1994Nature Genet. 7:13-21;Morrison,S.L.等人,1994Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人,1993Year Immunol 7:33-40;Tuailon等人,1993PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人, 1991Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0294] 抗体可以是其中可变区或其部分(例如,CDR)在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成的一种抗体。嵌合抗体、CDR移植抗体和人源化抗体处于本发明范围内。在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成并且随后在可变构架或恒定区中修饰以减少人类中抗原性的抗体处于本发明范围内。

[0295] 可以通过本领域已知的重组DNA技术产生嵌合抗体(参见Robinson等人,国际专利公布 PCT/US 86/02269;Akira等人,欧洲专利申请184,187;Taniguchi.M.,欧洲专利申请171,496; Morrison等人,欧洲专利申请173,494;Neuberger等人,国际申请W086/01533; Cabilly等人,美国专利号4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利申请125,023;Better等人,(1988Science 240:1041-1043);Liu等人(1987) PNAS 84:3439-3443;Liu等人,1987, J. Immunol. 139:3521-3526;Sun等人(1987) PNAS 84:214-218;Nishimura等人,1987, Canc.Res. 47:999-1005;Wood等人(1985) Nature 314:446-449;and Shaw等人,1988, J.Natl Cancer Inst. 80:1553-1559)。

[0296] 人源化抗体或CDR移植抗体将使得(免疫球蛋白重链和或轻链的)至少一个或两个、但是通常全部三个受者CDR替换为供者CDR。抗体可以更换为非人类CDR的至少一部分或仅一些CDR可以更换为非人类CDR。仅需要更换人源化抗体与PD-1结合所需要的CDR数目。优选地,供者将是啮齿类抗体,例如,大鼠或小鼠抗体,并且受者将是人类构架或人共有构架。一般,提供CDR的免疫球蛋白称作“供者”并且提供构架的免疫球蛋白称作“接纳体”。在一个实施方案中,供者免疫球蛋白是非人类(例如,啮齿类)的。接纳体构架是天然存在的(例如,

人类构架或共有构架或与之约85%或更高、优选地90%、95%、99%或更高相同的序列)。

[0297] 如本文所用,术语“共有性序列”指从相关序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)中形成的序列(参见,例如,Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, 德国 1987))。在蛋白家族中,共有序列中的每个位置由该家族中这个位置处出现最频繁的氨基酸占据。如果两个氨基酸以相同频率出现,则可以在共有序列中包括任一个。“共有性构架”指共有性免疫球蛋白序列中的构架区。

[0298] 抗体可以通过本领域已知的方法人源化(参见,例如,Morrison, S.L., 1985, Science 229:1202-1207;通过0i等人,1986,BioTechniques 4:214并且通过Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。

[0299] 可以通过CDR移植或CDR置换产生人源化抗体或CDR移植抗体,其中可以替换免疫球蛋白链一个、两个或全部CDR。参见,例如,美国专利5,225,539;Jones等人,1986Nature 321:552-525;Verhoeven等人,1988Science 239:1534;Beidler等人,1988J. Immunol. 141:4053-4060;Winter US 5,225,539,所述全部文献的内容因而明确地通过引用的方式并入。Winter描述了一种可以用来制备本发明人源化抗体的CDR移植方法(1987年3月26日提交的英国专利申请GB 2188638A;Winter US 5,225,539),所述文献的内容明确地通过引用的方式并入。

[0300] 也处于本发明的范围内是其中已经置换、缺失或添加特定氨基酸的人源化抗体。从供者选择氨基酸的标准在US 5,585,089,例如,US 5,585,089的第12-16栏,例如,US 5,585,089 的第12-16栏中描述,所述文献的内容因而通过引用的方式并入。使抗体人源化的其他技术在1992年12月23日公开的Padlan等人EP 519596A1中描述。

[0301] 抗体分子可以是单链抗体。单链抗体(scFV)可以工程化(参见,例如,Colcher, D. 等人(1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80;和Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2: 245-52)。单链抗体可以二聚化或多聚化以产生对相同靶蛋白的不同表位具有特异性的多价抗体。

[0302] 在另外的其他实施方案中,抗体分子具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区中;特别地,例如选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人)重链恒定区中的重链恒定区。在另一个实施方案中,抗体分子具有例如选自κ或λ的(例如,人)轻链恒定区中的轻链恒定区。恒定区可以改变,例如,突变,以修饰抗体特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中抗体具有:效应子功能;并且可以固定补体。在其他实施方案中抗体不;招募效应细胞;或固定补体。在另一个实施方案中,抗体具有结合Fc受体的减弱能力或没有这种能力。例如,它是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如,它具有诱变的或缺失的Fc受体结合区域。

[0303] 用于改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。可以通过将抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同残基,产生功能改变(例如,对效应子配体(如细胞上的FcR或补体C1组分)的亲和力改变)的抗体(参见,例如,EP388,151A1、美国专利号5,624,821和美国专利号 5,648,260,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。可以描述相似类型的改变,其中如果应用于鼠或其他物种免疫球蛋白,所述改变将减少或消除这些功能。

[0304] 抗体分子可以用另一种功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)衍生化或与之连接。如本文所用,“衍生化的”抗体分子是已经被修饰的一种抗体分子。衍生化方法包括但不限于添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体如生物素。因此,本发明的抗体分子意在包括衍生化和否则修饰形式的本文所述抗体,包括免疫黏附分子。例如,抗体分子可以功能性连接(通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)至一个或多个其他分子实体,如另一种抗体(例如,双特异性抗体或双体抗体)、可检测物质、细胞毒药物、药物活性剂和/或可以介导所述抗体或抗体部分与另一种分子结合的蛋白质或肽(如,链霉亲和素核心区或多组氨酸标签)。

[0305] 通过交联两种或更多种抗体(相同类型或不同类型,例如,以产生双特异性抗体)产生一个类型的衍生化抗体分子。合适的交联剂包括这些试剂,它们是异双官能的,具有由适宜间隔序列分隔的两个不同反应性基团(例如,间-马来酰亚胺基苯甲酰-N-羟基琥珀酰亚胺酯),或同双官能的(例如,辛二酸二琥珀酰亚胺酯)。这类接头从Pierce Chemical Company, Rockford, Ill 可获得。

[0306] 可以用其衍生(或标记)化本发明的抗体分子的可用可检测活性剂包括荧光化合物、多种酶、辅基、发光物质、生物发光物质、发射荧光的金属原子,例如,铕(Eu)和其他镧系元素和放射性物质(下文描述)。示例性荧光的可检测物质包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。抗体也可以用可检测的酶,如碱性磷酸酶、辣根过氧化物、 $\beta$ -半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等衍生化。当抗体用可检测的酶衍生化时,通过添加这种酶用来产生可检测反应产物的额外试剂而检测所述抗体。例如,当可检测物质辣根过氧化物存在时,添加过氧化氢和二氨基联苯胺导致有色的反应产物,其是可检测的。抗体分子也可以用辅基(例如,链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素)衍生化。例如,抗体可以用生物素衍生化并且通过间接测量抗生物素蛋白或链霉亲和素结合作用而检出。合适荧光物质的例子包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光物质的例子包括鲁米诺;和生物发光物质的例子包括萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白。

[0307] 标记的抗体分子可以在多种背景下例如诊断性和/或实验性使用,所述背景包括(i)通过标准技术(如亲和色谱或免疫沉淀法)分离预定的抗原;(ii)检测(例如,细胞裂解物或细胞上清液中)的预定抗原,以评价蛋白质的丰度和表达模式;(iii)作为临床检验方法的组成部分,监测组织中的蛋白质水平,例如,以便确定给定治疗方案的有效性。

[0308] 抗体分子可以缀合至另一个分子实体,一般为标记物或治疗药(例如,细胞毒或细胞抑制药物)或部分。放射性同位素可以用于诊断应用或治疗应用中。可以与抗PD-1抗体偶联的放射性同位素包括但不限于 $\alpha$ -、 $\beta$ -或 $\gamma$ -发射体或 $\beta$ -和 $\gamma$ -发射体。这类放射性同位素包括但不限于碘( $^{131}\text{I}$ 或 $^{125}\text{I}$ )、钇( $^{90}\text{Y}$ )、镥( $^{177}\text{Lu}$ )、锕( $^{225}\text{Ac}$ )、镥、砹( $^{211}\text{At}$ )、铼( $^{186}\text{Re}$ )、铋( $^{212}\text{Bi}$ 或 $^{213}\text{Bi}$ )、锕( $^{111}\text{In}$ )、锝( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、磷( $^{32}\text{P}$ )、铑( $^{188}\text{Rh}$ )、硫( $^{35}\text{S}$ )、碳( $^{14}\text{C}$ )、氚( $^{3}\text{H}$ )、铬( $^{51}\text{Cr}$ )、氯( $^{36}\text{Cl}$ )、钴( $^{57}\text{Co}$  或 $^{58}\text{Co}$ )、铁( $^{59}\text{Fe}$ )、硒( $^{75}\text{Se}$ )或镓( $^{67}\text{Ga}$ )。可用作治疗药的放射性同位素包括钇( $^{90}\text{Y}$ )、镥( $^{177}\text{Lu}$ )、锕( $^{225}\text{Ac}$ )、镥、砹( $^{211}\text{At}$ )、铼( $^{186}\text{Re}$ )、铋( $^{212}\text{Bi}$ 或 $^{213}\text{Bi}$ )和铑( $^{188}\text{Rh}$ )。可用作标记物(例如,用于诊断学)的放射性同位素包括碘( $^{131}\text{I}$ 或 $^{125}\text{I}$ )、锕( $^{111}\text{In}$ )、锝( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )、磷( $^{32}\text{P}$ )、碳( $^{14}\text{C}$ )和氚( $^{3}\text{H}$ )或上文所列的一种或多种治疗性同位素。

[0309] 本发明提供放射标记的抗体分子和标记抗体分的方法。在一个实施方案中,公开

了一种标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子与螯合剂接触，因而产生缀合的抗体。缀合对抗体用放射性同位素(例如，<sup>111</sup>铟、<sup>90</sup>钇和<sup>177</sup>镥)放射标记，以便因而产生标记抗体分子。

[0310] 如上文讨论，抗体分子可以缀合至治疗剂。已经提到有治疗活性的放射性同位素。其他治疗药的例子包括紫杉酚、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、道诺霉素、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、类美登素(maytansinoid)，例如，美登醇(参见美国专利号5,208,020)、CC-1065(参见美国专利号5,475,092、5,585,499、5,846,545)及其类似物或同源物。治疗药包括但不限于抗代谢物(例如，甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷基化剂(例如，氮芥、硫代苯丁酸氮芥、CC-1065、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和罗莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如，道诺霉素(以前柔红霉素)和多柔比星)、抗生素(例如，更生霉素(dactinomycin)(前称放线菌素D)、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如，长春新碱、长春碱、紫杉酚和类美登素)。

[0311] 在一个方面，本发明特征在于提供与PD-1受体特异性结合的靶结合分子的方法。例如，靶结合分子是抗体分子。该方法包括：提供包含非人类蛋白质的至少一部分的靶蛋白，所述部分与人类靶蛋白的相应部分同源(与之至少70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%相同)，但是差异至少一个氨基酸(例如，至少1、2、3、4、5、6、7、8或9个氨基酸)；获得与抗原特异性结合的抗体分子；并且评价结合物调节靶蛋白活性的功效。该方法还可以包括结合物(例如，抗体分子)或衍生物(例如，人源化抗体分子)至人类受试者。

[0312] 在某些实施方案中，抗体分子是多特异性(例如，双特异性或三特异性)抗体分子。产生双特异性或异二聚抗体分子的方案是本领域已知的；包括但不限于，例如，“结在扣中”方案，例如在US 5731168中描述；静电导引Fc配对，例如，如WO 09/089004、WO 06/106905和WO 2010/129304中所述；链交换工程化的结构域(SEED)异二聚体形成，例如，如WO 07/110205中所述；Fab臂交换，例如，如WO 08/119353、WO 2011/131746和WO 2013/060867中所述；双体抗体缀合物，例如，使用具有胺反应基团和硫氢基反应基团的异双官能试剂，通过抗体交联以产生双特异性结构，例如，如US 4433059中所述；通过以下方式产生的双特异性抗体决定簇：借助两条重链之间二硫键的还原和氧化循环重组来自不同抗体的半抗体(重链-轻链对或Fab)，例如，如US 4444878中所述；三功能抗体，例如，通过巯基反应基团交联的三个Fab片段，例如，如US 5273743中所述；生物合成性结合蛋白，例如，通过C末端尾部、优选地通过二硫键或胺反应性化学交联作用交联的一对scFvs，例如，如US 5534254中所述；双功能抗体，例如，通过已经替换恒定结构域的亮氨酸拉链(例如，c-fos和c-jun)二聚化的具有不同结合特异性的Fab片段，例如，如US 5582996中所述；双特异性和寡特异性单价和寡价受体，例如，经一种抗体的CH1区和另一种抗体的VH区(一般具有缔合的轻链)之间的多肽间隔团连接的两种抗体(两个Fab片段)的VH-CH1区域，例如，如US 5591828中所述；双特异性DNA-抗体缀合物，例如，通过双链DNA片段交联抗体或Fab片段，例如，如US 5635602所述；双特异性融合蛋白，例如，在两个scFv和完整恒定区域之间具有亲水螺旋肽

接头的含有两个scFv的表达构建体,例如,如US 5637481中所述;多价和多特异性结合蛋白,例如,多肽的二聚体,所述多肽具有第一结构域连同Ig重链可变区的结合区和第二结构域连同Ig轻链可变区的结合区,总体上称作双体抗体(还公开产生双特异性、三特异性或四特异性分子的高级结构),例如,如US 5837242中所述;VL链和VH链连接的迷你抗体构建体,所述VL链和VH链还借助肽间隔团连接至抗体铰链区和CH3区,所述迷你抗体构建体可以二聚化以形成双特异性/多价分子,例如,如US 5837821中所述;在任一个方向与短肽接头(例如,5或10个氨基酸)连接或根本没有接头的VH结构域和VL结构域,所述VH结构域和VL结构域可以形成二聚体以形成双特异性双体抗体;三聚体和四聚体,例如,如US 5844094中所述;一系列通过肽键以可交联基团在C末端连接的VH结构域(或家族成员中的VL结构域),所述结构域进一步与VL结构域缔合以形成一系列FV(或scFv),例如,如US 5864019中所述;和将VH结构域和VL结构域均通过肽接头连接的单一链结合多肽借助非共价交联或化学交联并入多价结构以使用scFv或双体抗体类型样式,形成例如同源双价、异源双价、三价和四价结构,例如,如US 5869620中所述。额外的示例性多特异性和双特异性分子和产生这些分子的方法存在于例如以下申请中:US 5910573、US 5932448、US 5959083、US 5989830、US 6005079、US 6239259、US 6294353、US 6333396、US 6476198、US 6511663、US 6670453、US 6743896、US 6809185、US 6833441、US 7129330、US 7183076、US 7521056、US 7527787、US 7534866、US 7612181、US 2002004587A1、US 2002076406A1、US 2002103345 A1、US 2003207346 A1、US 2003211078 A1、US 2004219643 A1、US 2004220388 A1、US 2004242847 A1、US 2005003403 A1、US 2005004352 A1、US 2005069552 A1、US 2005079170 A1、US 2005100543 A1、US 2005136049 A1、US 2005136051 A1、US 2005163782 A1、US 2005266425 A1、US 2006083747 A1、US 2006120960 A1、US 2006204493 A1、US 2006263367 A1、US 2007004909 A1、US 2007087381 A1、US 2007128150 A1、US 2007141049 A1、US 2007154901 A1、US 2007274985 A1、US 2008050370 A1、US 2008069820 A1、US 2008152645 A1、US 2008171855 A1、US 2008241884 A1、US 2008254512 A1、US 2008260738 A1、US 2009130106 A1、US 2009148905 A1、US 2009155275 A1、US 2009162359 A1、US 2009162360 A1、US 2009175851 A1、US 2009175867 A1、US 2009232811 A1、US 2009234105 A1、US 2009263392 A1、US 2009274649 A1、EP 346087 A2、WO 0006605 A2、WO 02072635 A2、WO 04081051 A1、WO 06020258 A2、WO 2007044887 A2、WO 2007095338 A2、WO 2007137760 A2、WO 2008119353 A1、WO 2009021754 A2、WO 2009068630 A1、WO 9103493 A1、WO 9323537 A1、WO 9409131 A1、WO 9412625 A2、WO 9509917 A1、WO 9637621 A2、WO 9964460 A1。上文所提及申请的内容是通过引用方式完整地并入本文。

[0313] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子(例如,单特异性、双特异或多特异性抗体分子)是共价连接的,例如,融合至另一个配偶体,例如,蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子,例如,作为融合分子,例如融合蛋白。在其他实施方案中,融合分子包含一种或更多种蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子。在一个实施方案中,细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对第一靶(例如,针对PD-1)的第一结合特异性、针对第二靶(例如,LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性,并且是任选地与白介素(例如,IL-12)结构域(例

如,全长IL-12或其部分)连接。

[0314] “融合蛋白”和“融合多肽”指多肽具有共价连接在一起的至少两个部分,其中每个部分是具有不同特性的多肽。特性可以是生物学特性,如体外或体内活性。特性也可以是简单的化学特性或物理特性,如与靶分子结合、催化反应等。这两个部分可以通过单一肽键或通过肽接头直接连接,但是彼此符合可读框。

[0315] 本发明提供编码上述抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0316] 示例性抗PD-1抗体分子

[0317] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0318] (a) 包括SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和包括SEQ ID NO:13的 VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3 氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0319] (b) 包括选自SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及包括SEQ ID NO:10的VLCDR1 氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL;

[0320] (c) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的VL;或

[0321] (d) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的 VL。

[0322] 在特定实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0323] (i) 包括选自SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和

[0324] (ii) 包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0325] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0326] (i) 包括选自SEQ ID NO:1,SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和

[0327] (ii) 包括SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0328] 在上述抗体分子的实施方案中,VHCDR1包括SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在其他实施方案中,VHCDR1包括SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在再另一个实施方案中,VHCDR1 包括SEQ ID NO:224的氨基酸序列。

[0329] 在一些实施方案中,上述抗体分子具有包括至少一个构架(FW)区的重链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:147,151,153,157,160,162,166或169中的任一个氨基酸序列,

或与其至少90%相同的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:147,151,153,157,160,162,166或169中的任一个氨基酸序列相比,具有不超过两个氨基酸置换、插入或缺失。

[0330] 在其他实施方案中,上述抗体分子具有包括至少一个构架区的重链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:147,151,153,157,160,162,166或169中任一个的氨基酸序列。

[0331] 在再其他实施方案中,上述抗体分子具有包括至少两个、三个或四个构架区的重链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:147,151,153,157,160,162,166或169中任一个的氨基酸序列。

[0332] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括SEQ ID NO:147或151的VHFW1氨基酸序列,SEQ ID NO:153,157或160的VHFW2氨基酸序列和SEQ ID NO:162或166的VHFW3氨基酸序列,和任选进一步包括SEQ ID NO:169的VHFW4氨基酸序列。

[0333] 在其他实施方案中,上述抗体分子具有包括至少一个构架区的轻链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列,或与其至少90%相同的氨基酸序列,或与SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列相比,具有不超过两个氨基酸置换、插入或缺失。

[0334] 在其他实施方案中,上述抗体分子具有包括至少一个构架区的轻链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列。

[0335] 在其他实施方案中,上述抗体分子具有包括至少两个、三个或四个构架区的轻链可变区,所述构架区包括SEQ ID NO:174,177,181,183,185,187,191,194,196,200,202,205或208中任一个的氨基酸序列。

[0336] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括SEQ ID NO:174,177,181,183或185的VLFW1氨基酸序列,SEQ ID NO:187,191或194的VLFW2氨基酸序列,和SEQ ID NO:196,200,202或205的VLFW3氨基酸序列和任选进一步包括SEQ ID NO:208的VLFW4氨基酸序列。

[0337] 在其他实施方案中,上述抗体包括重链可变结构域,其包括与SEQ ID NO:38,50,82或86中的任一个至少85%相同的氨基酸序列。

[0338] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变区,其包括SEQ ID NO:38,50,82或86的氨基酸序列。

[0339] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变区,其包括与SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74或78中的任一个至少85%相同的氨基酸序列。

[0340] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:42,46,54,58,62,66,70,74或78中的氨基酸序列。

[0341] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0342] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列。

[0343] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

[0344] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:50的氨基酸序列。

[0345] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:52或SEQ ID NO:

102 的氨基酸序列。

[0346] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[0347] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0348] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变区,其包括SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0349] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0350] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0351] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0352] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0353] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0354] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0355] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0356] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0357] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0358] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0359] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0360] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0361] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0362] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0363] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0364] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0365] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0366] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0367] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括轻链,其包括SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0368] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0369] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0370] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的

氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0371] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:50的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0372] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0373] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:50的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0374] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:50的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0375] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0376] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0377] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0378] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:50的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0379] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0380] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:38的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0381] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:82的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0382] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:82的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0383] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:86的氨基酸序列;以及轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0384] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:91的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0385] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:91的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0386] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:91的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0387] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:91的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0388] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:102的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0389] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0390] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0391] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:52的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0392] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:52的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0393] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0394] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0395] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0396] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:52的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0397] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0398] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:52的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0399] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0400] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0401] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:40的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0402] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:84的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0403] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:84的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0404] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括重链,其包括SEQ ID NO:88的氨基酸序列;以及轻链,其包括SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0405] 在其他实施方案中,上述抗体分子选自Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv或单链Fv片段(scFv)。

[0406] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

[0407] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括选自κ或λ的轻链恒定区的轻链恒定区。

[0408] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区,其中所述人IgG4重链恒定区在根据EU编号的SEQ ID NO:212或214的位置228或位置108具有突变。

[0409] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区,其中所述人IgG4重链恒定区在根据EU编号的SEQ ID NO:212或214的位置228具有丝氨酸至脯氨

酸突变。

[0410] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区,其中所述人IgG1重链恒定区在根据EU编号的SEQ ID NO:216的位置297或位置180具有天冬酰胺至丙氨酸突变。

[0411] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括人IgG1重链恒定区以及κ轻链恒定区,其中所述人IgG1重链恒定区在根据EU编号的SEQ ID NO:217的位置256或位置148具有天冬氨酸至丙氨酸突变、及在根据EU编号的SEQ ID NO:217的位置329或位置212具有脯氨酸至丙氨酸突变。

[0412] 在其他实施方案中,上述抗体分子包括人IgG1重链恒定区以及κ轻链恒定区,其中所述人IgG1重链恒定区在根据EU编号的SEQ ID NO:218的位置234或位置117具有亮氨酸至丙氨酸突变、及在根据EU编号的SEQ ID NO:218的位置235或位置118具有亮氨酸至丙氨酸突变。

[0413] 在其他实施方案中,上述抗体分子能够以低于约0.2nM的解离常数( $K_D$ )结合人PD-1。

[0414] 在一些实施方案中,上述抗体分子以低于约0.2nM,0.15nM,0.1nM,0.05nM或0.02nM,例如,约0.13nM至0.03nM,例如,约0.077nM至0.088nM,例如,约0.083nM的 $K_D$ 结合人PD-1,如通过Biacore方法测量的。

[0415] 在其他实施方案中,上述抗体分子以低于约0.2nM,0.15nM,0.1nM,0.05nM或0.02nM,例如,约0.11nM至0.08nM,例如,约0.093nM的 $K_D$ 结合猕猴PD-1,如通过Biacore方法测量的。

[0416] 在特定实施方案中,上述抗体分子以例如nM范围的相似 $K_D$ 结合人PD-1和猕猴PD-1,例如,如通过Biacore方法测量的。在一些实施方案中,上述抗体分子以低于约0.1nM,0.075 nM,0.05nM,0.025nM或0.01nM,例如,约0.04nM的 $K_D$ 结合人PD-1-Ig融合蛋白,如通过ELISA测量的。

[0417] 在一些实施方案中,上述抗体分子以低于约0.1nM,0.075nM,0.05nM,0.025nM或0.01nM,例如,约0.06nM的 $K_D$ 结合表达人PD-1的Jurkat细胞(例如,人PD-1转染的Jurkat 细胞),例如,通过FACS分析测量的。

[0418] 在一些实施方案中,上述抗体分子以低于约1nM,0.75nM,0.5nM,0.25nM或0.1nM,例如,约0.4nM的 $K_D$ 结合猕猴T细胞,如通过FACS分析测量的。

[0419] 在一些实施方案中,上述抗体分子以低于约1nM,0.75nM,0.5nM,0.25nM或0.01nM,例如,约0.6nM的 $K_D$ 结合表达猕猴PD-1的细胞(例如,用猕猴PD-1转染的细胞),例如,通过FACS分析测量的。

[0420] 在特定实施方案中,上述抗体分子不与小鼠或大鼠PD-1交叉反应。在其他实施方案中,上述抗体与恒河猴PD-1交叉反应。例如,可以使用表达PD-1的细胞(例如,表达人PD-1的300.19细胞)通过Biacore方法或结合试验来测量交叉反应性。在其他实施方案中,上述抗体分子结合PD-1的胞外Ig-样结构域。

[0421] 在其他实施方案中,上述抗体分子能够降低PD-1与PD-L1、PD-L2或两者,或表达PD-L1、PD-L2或两者的细胞的结合。在一些实施方案中,上述抗体分子降低(例如,阻断)PD-L1 结合表达PD-1的细胞(例如,人PD-1表达性300.19细胞),具有低于约1.5nM,1nM,0.8

nM, 0.6nM, 0.4nM, 0.2nM或0.1nM的IC50, 例如, 约0.79nM至约1.09nM, 例如, 约0.94nM, 或约0.78nM或更低, 例如, 约0.3nM。在一些实施方案中, 上述抗体降低(例如, 阻断)PD-L2与表达PD-1的细胞(例如, 人PD-1表达性300.19细胞)结合, 具有低于约2 nM, 1.5nM, 1nM, 0.5nM或0.2nM的IC50, 例如, 约1.05nM至约1.55nM, 或约1.3nM或更低, 例如, 约0.9nM。

[0422] 在其他实施方案中, 上述抗体分子能够增强抗原特异性T细胞应答。

[0423] 在一些实施方案中, 抗体分子是单特异性抗体分子或双特异性抗体分子。在一些实施方案中, 抗体分子具有针对PD-1的第一结合特异性和针对TIM3、LAG-3、CEACAM(例如, CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。在一些实施方案中, 抗体分子包括抗体的抗原结合片段, 例如, 半抗体或半抗体的抗原结合片段。

[0424] 在一些实施方案中, 与使用同种型对照(例如, IgG4)时的IL-2表达相比, 上述抗体分子将葡萄球菌肠毒素B(SEB)(例如, 以25 $\mu$ g/mL)激活的细胞的IL-2表达提高至少约2, 3, 4, 5倍, 例如, 约2至3倍, 例如, 约2至2.6倍, 例如, 约2.3倍, 例如在SEB T细胞激活试验或人全血离体试验中测量的。

[0425] 在一些实施方案中, 与使用同种型对照(例如, IgG4)时的IFN- $\gamma$ 表达相比, 上述抗体分子将抗-CD3(例如, 以0.1 $\mu$ g/mL)刺激的T细胞的IFN- $\gamma$ 表达提高至少约2, 3, 4, 5倍, 例如, 约1.2至3.4倍, 例如, 约2.3倍, 例如在IFN- $\gamma$ 表达活性试验中测量的。

[0426] 在一些实施方案中, 与使用同种型对照(例如, IgG4)时的IFN- $\gamma$ 表达相比, 上述抗体分子将SEB(例如, 以3pg/mL)激活的T细胞的IFN- $\gamma$ 表达提高至少约2, 3, 4, 5倍, 例如, 约0.5至4.5倍, 例如, 约2.5倍, 例如在IFN- $\gamma$ 表达活性试验中测量的。

[0427] 在一些实施方案中, 与使用同种型对照(例如, IgG4)时的IFN- $\gamma$ 表达相比, 上述抗体分子将CMV肽激活的T细胞的IFN- $\gamma$ 表达提高至少约2, 3, 4, 5倍, 例如, 约2至3.6倍, 例如, 约2.8倍, 例如在IFN- $\gamma$ 表达活性试验中测量的。

[0428] 在一些实施方案中, 与使用同种型对照(例如, IgG4)时的CD8<sup>+</sup> T细胞的增殖相比, 上述抗体分子将CMV肽激活的CD8<sup>+</sup> T细胞的增殖提高至少约1, 2, 3, 4, 5倍, 例如, 约1.5倍, 例如通过测量通过至少n(例如, n=2或4)次细胞分裂的CD8+ T细胞的百分比所量度的。

[0429] 在特定实施方案中, 上述抗体分子具有约100 $\mu$ g/mL至约500 $\mu$ g/mL, 约150 $\mu$ g/mL至约450 $\mu$ g/mL, 约250 $\mu$ g/mL至约350 $\mu$ g/mL, 或约200 $\mu$ g/mL至约400 $\mu$ g/mL, 例如, 约292.5 $\mu$ g/mL的C<sub>max</sub>, 例如在猴子中测量的。

[0430] 在特定实施方案中, 上述抗体分子具有约250小时至约650小时, 约300小时至约600小时, 约350小时至约550小时, 或约400小时至约500小时, 例如, 约465.5小时的T<sub>1/2</sub>, 例如在猴子中测量的。

[0431] 在一些实施方案中, 上述抗体分子以慢于 $5 \times 10^{-4}$ ,  $1 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ 或 $1 \times 10^{-5}$ s<sup>-1</sup>的K<sub>d</sub>结合PD-1, 例如, 约 $2.13 \times 10^{-4}$ s<sup>-1</sup>, 例如, 通过Biacore方法测量的。在一些实施方案中, 上述抗体分子以快于 $1 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^5$ 或 $5 \times 10^5$ M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>的K<sub>a</sub>结合PD-1, 例如, 约 $2.78 \times 10^5$ M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>, 例如通过Biacore方法测量的。

[0432] 在一些实施方案中, 上述抗PD-1抗体分子结合PD-1的C链、CC'环、C'链和FG环内的一个或多个残基。PD-1的结构域结构描述于例如Cheng等, "Structure and Interactions of the Human Programmed Cell Death 1 Receptor (人程序性细胞死亡1受体的结构和相互作用)" J. Biol. Chem. 2013, 288:11771-11785。如Cheng等中所述的, C链包括残基F43-

M50,CC' 环包括S51-N54,C' 链包括残基Q55-F62,FG环包括残基L108-I114(氨基酸编号根据Chang等,上文)。因此,在一些实施方案中,本文中所述的抗PD-1抗体结合在以下范围之一或多个中的至少一个残基:PD-1的F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114。在一些实施方案中,本文中所述的抗PD-1抗体结合位于以下范围之两个、三个或全部四个中的至少一个残基: PD-1的F43-M50、S51-N54、Q55-F62和L108-I114。在一些实施方案中,抗PD-1抗体结合 PD-1中的残基,所述残基也是PD-L1和PD-L2之一或两者的结合位点的部分。

[0433] 在另一个方面中,本发明提供了编码上述任何抗体分子的分离核酸分子,载体及其宿主细胞。

[0434] 本发明还提供编码上述任何抗体分子的抗体重链可变区或轻链可变区或两者的分离核酸。

[0435] 在一个实施方案中,分离的核酸编码重链CDR1-3,其中所述核酸包括SEQ ID NO: 108-112、223、122-126、133-137或144-146的核苷酸序列。

[0436] 在另一个实施方案中,分离的核酸编码轻链CDR1-3,其中所述核酸包括SEQ ID NO: 113-120、127-132或138-143的核苷酸序列。

[0437] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:39、51、83、87、90、95或101中的任一个至少85%相同。

[0438] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:39、51、83、87、90、95或101中的任一个。

[0439] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:41、53、85、89、92、96或103中的任一个至少85%相同。

[0440] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:41、53、85、89、92、96或103中的任一个。

[0441] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107 中的任一个至少85%相同。

[0442] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或 107 中的任一个。

[0443] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一个至少85%相同。

[0444] 在其他实施方案中,上述核酸进一步包括编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包括SEQ ID NO:45、49、57、61、65、69、73、77、81、94、98、100、105或107中的任一个。

[0445] 在特定实施方案中,提供包括上述核酸的一个或多个表达载体和宿主细胞。

[0446] 本发明还提供产生抗体分子或其片段的方法,包括在适于基因表达的条件下培养本文中所述的宿主细胞。

[0447] 药物组合物和试剂盒

[0448] 在另一个方面,本发明提供组合物,例如,可药用组合物,所述组合物包含与可药用载体配制在一起的本文所述的抗体分子。如本文所用,“可药用载体”包括生理上相容的

任何和全部溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。载体可以适于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、直肠、脊髓或表皮施用(例如,通过注射或输注)。

[0449] 本发明的组合物可以处于多种形式。这些形式例如包括液体、半固体和固体剂型,如液态溶液剂(例如,可注射用溶液剂和可输注溶液剂)、分散体剂或混悬剂、脂质体剂和栓剂。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗用途。常见的优选组合物处于可注射用溶液剂或可输注溶液剂形式。优选的施用模式是肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹内、肌内)。在一个优选实施方案中,通过静脉内输注或注射施用抗体。在另一个优选实施方案中,通过肌内或皮下注射施用抗体。

[0450] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外地施用”意指除了肠内和局部施用之外的施用模式,通常通过注射施用,并且包括,而不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0451] 治疗性组合物一般应当是无菌的并且在制造和储存条件下稳定。可以将组合物配制为溶液、微乳液、分散剂、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可以通过将活性化合物(即抗体或抗体部分)以要求的量连同上文所列举的一种成分或成分组合在适宜的溶剂中并入,根据需要,随后过滤消毒,制备无菌可注射溶液剂。通常,通过将所述活性化合物并入无菌溶媒中来制备分散剂,所述无菌溶媒含有基础分散介质和来自上文所列举那些成分中的所要求的其他成分。在用于制备无菌注射溶液剂的无菌粉末情况下,优选的制备方法是从其先前无菌过滤的溶液产生有效成分外加任何额外所需成分的粉末的真空干燥和冷冻干燥。可以例如通过使用涂料如卵磷脂,在分散剂的情况下通过维持要求的粒度和通过使用表面活性剂,维持溶液剂的适宜流动性。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中并入延迟吸收的活性剂例如单硬脂酸盐和明胶而引起。

[0452] 抗体分子可以通过本领域已知的多种方法施用,但是对于许多治疗用途,优选的施用途径/模式是静脉内注射或输注。例如,抗体分子可以通过静脉内输注以超过20mg/分钟,例如,20–40mg/分钟和典型地大于或等于40mg/分钟的速率施用,以达到约35至440mg/m<sup>2</sup>、典型地约70至310mg/m<sup>2</sup>和更典型地约110至130mg/m<sup>2</sup>的剂量。在一些实施方案中,抗体分子可以通过静脉内输注以小于10mg/分钟;优选地小于或等于5mg/分钟的速率施用,以达到约1至100mg/m<sup>2</sup>、优选地约5至50mg/m<sup>2</sup>、约7至25mg/m<sup>2</sup>和更优选地,约10mg/m<sup>2</sup>的剂量。熟练技术人员将理解,施用的途径和/或模式将取决于所希望的结果而变。在某些实施方案中,活性化合物可以连同将保护蛋白质免于快速释放的载体一起制备,如控释制剂,包括植入物、经皮贴剂和微囊化输送系统。可以使用生物可降解、生物相容性聚合物,如乙烯-乙酸乙烯酯、聚羧酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的多种方法是专利授权的或总体上是本领域技术人员已知的。参见,例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,编著,Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0453] 在某些实施方案中,抗体分子可以口服施用,例如随惰性稀释剂或可吸收性可食用载体一起口施用。化合物(和其他成分,如果需要)也可以封闭在硬壳或软壳明胶胶囊剂中、压缩成片剂或直接掺入受试者的膳食中。对于口服治疗施用,所述化合物可以随赋形剂一起掺入并且以可摄取的片剂、颊用片剂、药锭剂(troche)、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、

糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。为了通过非肠胃外施用方法施用本发明的化合物,可能需要将化合物用防止其失活的材料包衣或随这种材料共施用。还可以用本领域已知的医疗装置施用治疗组合物。

[0454] 调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用单次团注,可以随时间推移施用几个分开的剂量或可以如治疗情况的危急性所示,按比例减少或增加该剂量。特别有利的是以剂量单位形式配制肠胃外组合物以易于剂量的施用和均匀性。如本文所用的剂量单位形式指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理分立的单元;每个单元含有预定量的活性化合物,所述的预定量经计算与所要求的药用载体结合时产生所需的治疗效果。用于本发明剂量单位形式的说明书(a)由活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果决定并且完全取决于此,并且(b)限制作用是复合这种活性化合物用于治疗个体中敏感性的领域内固有的。

[0455] 抗体分子治疗有效量或预防有效量的示例的非限制性范围是0.1-30mg/kg、更优选地1-25 mg/kg。抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-1 抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约 5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg、1至10mg/kg、5至15mg/kg、10至20mg/kg、15至25mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4 周一次。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。抗体分子可以通过静脉内输注以超过20mg/分钟,例如,20-40mg/分钟和典型地大于或等于40 mg/分钟的速率施用,以达到约35至440mg/m<sup>2</sup>、典型地约70至310mg/m<sup>2</sup>和更典型地约110至130mg/m<sup>2</sup>的剂量。在实施方案中,约110至130mg/m<sup>2</sup>的输注速率实现约3mg/kg的水平。在其他实施方案中,抗体分子可以通过静脉内输注以小于10mg/分钟,例如,小于或等于5mg/ 分钟的速率施用,以达到约1至100mg/m<sup>2</sup>,例如,约5至50mg/m<sup>2</sup>、约7至25mg/m<sup>2</sup>,或约10mg/m<sup>2</sup>的剂量。在一些实施方案中,抗体经约30分钟时间输注。应当指出,剂量值可以随待减轻的病状的类型和严重性变化。应进一步理解,对于任何特定的受试者,应当根据个体需要和施用组合物或监督其施用的人的专业判断,随时间推移调节特定剂量方案和本文中所述的剂量范围仅是示例性和不意在限制要求保护的组合物的范围或实施。

[0456] 本发明的药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明抗体或抗体部分。“治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需治疗结果的量。修饰的抗体或抗体片段的治疗有效量可以根据多种因素如疾病状态、个体的年龄、性别和重量和抗体或抗体部分在个体中激发所需反应的能力而变动。治疗有效量也是这样的一个量,其中修饰的抗体或抗体片段的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的受试者,“治疗有效的剂量”优选地抑制可度量参数(例如肿瘤生长率)至少约20%、更优选地至少约40%、甚至更优选地至少约60%和仍更优选地至少约80%。可以在预示人肿瘤中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数(例如,癌症)的能力。可选地,可以通过检验化合物抑制的能力评价组合物的这种特性,所述抑制在体外通过熟练技术人员已知的测定法。

[0457] “预防有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需预防结果的量。通常,由于预防性剂量在受试者中在疾病较早阶段之前或在疾病较早阶段使用,故预防有效量将小于治疗有效量。

[0458] 也处于本发明的范围内是包含本文所述抗体分子的试剂盒。试剂盒可以包括一个或多个其他元件,包括:使用说明书;其他试剂,例如,标记物、治疗剂或可用于螯合或否则偶联的活性剂、针对标记物或治疗剂的抗体或放射防护组合物;配制抗体以便施用的装置或其他材料;可药用载体;和用于施用至受试者的装置或其他材料。

[0459] 抗PD-1抗体分子的用途

[0460] 本文中公开的抗PD-1抗体分子具有体外和体内诊断,以及治疗和预防实用性。例如,这些分子可以在体外或离体施用于培养中的细胞,或施用于受试者,例如,人受试者,来治疗、预防和/或诊断各种疾病,如癌症和感染性疾病。

[0461] 因此,在一个方面中,本发明提供了一种改变受试者免疫应答的方法,包括将本文中所述的抗体分子施用于受试者,使得受试者的免疫应答改变。在一个实施方案中,免疫应答得到增强、刺激或上调。在一个实施方案中,抗体分子通过PD-1的阻断增强了受试者的免疫应答。

[0462] 如本文中使用的,术语“受试者”旨在包括人和非人动物。在一个实施方案中,受试者是人受试者,例如,具有特征在于异常PD-1功能的疾病或病症的人患者。术语“非人动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类。在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者是需要增强免疫应答的人患者。在一个实施方案中,受试者是免疫受损的,例如,受试者正经历或已经经历化疗或放疗。替换地,或结合地,受试者可以作为感染的结果是免疫受损的或处于免疫受损的风险中。本文中所述的方法和组合物适用于治疗具有通过增强T- 细胞介导的免疫应答可以治疗的疾病的人患者。例如,本文中所述的方法和组合物可以增强各种免疫活性。在一个实施方案中,受试者具有提高的肿瘤浸润T淋巴细胞(TIL) 数量或活性。在另一个实施方案中,受试者具有提高的干扰素  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) 表达或活性。在再另一个实施方案中,受试者具有降低的PD-1表达或活性。

[0463] 治疗用途

[0464] 癌症

[0465] PD-1的阻断可以增强受试者对癌细胞的免疫应答。PD-1的配体,PD-L1,在正常人细胞中不表达,但在各种人癌症大量存在(Dong等, (2002) Nat Med 8:787-9)。PD-1和PD-L1之间的相互作用可以导致肿瘤浸润淋巴细胞的减少,T细胞受体介导的增殖降低,和/或由癌细胞引起的免疫逃避(Dong等, (2003) J Mol Med 81:281-7;Blank等, (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314;Konishi等, (2004) Clin.Cancer Res. 10:5094-100)。可以通过抑制 PD-1与PD-L1的局部相互作用来逆转免疫抑制;当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时,该作用是叠加的(Iwai等, (2002) PNAS 99:12293-7;Brown等, (2003) J. Immunol. 170:1257-66)。因此,PD-1的抑制可以导致免疫应答的增强。

[0466] 在一个方面中,本发明涉及使用抗PD-1抗体体内治疗受试者,使得癌性肿瘤的生长被抑制或降低。抗PD-1抗体可以单独使用来抑制癌性肿瘤的生长。或者,抗PD-1抗体可以组合以下的一种或多种来使用:护理治疗标准(例如,用于癌症或感染性疾病)、其它抗体或其抗原结合片段、免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制剂);疫苗,例如,治疗性癌症疫苗;或其他形式的细胞免疫治疗,如下文中所述。

[0467] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种抑制受试者的肿瘤细胞生长的方法,包括将治疗有效量的本文中所述的抗PD-1抗体分子施用于受试者。

[0468] 在一个实施方案中,该方法适用于癌症的体内治疗。为了获得免疫性的抗原特异性增强,抗PD-1抗体分子可以与目的抗原一起施用。在将PD-1抗体组合一种或多种活性剂施用时,该组合可以以任何顺序或同时施用。

[0469] 癌症类型;治疗诊断方法

[0470] 另一方面,提供在受试者中治疗受试者(例如,减少或缓解)过度增生性病状或疾病(例如,癌症),例如,实体瘤、血液学癌症、软组织肿瘤或转移性病灶的方法。该方法包括向受试者单独或与其他活性剂或治疗方式组合地施用本文所述的一种或多种抗PD-1抗体分子。

[0471] 如本文所用,术语“癌症”意在包括全部类型的癌性生长物或致瘤过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官,无论组织病理学类型或侵袭力阶段是什么。癌性疾病的例子包括但不限于实体瘤、血液学癌症、软组织肿瘤和转移性病灶。实体瘤的例子包括恶性肿瘤,例如,多个器官系统的肉瘤和癌(包括腺癌和鳞状细胞癌),如侵袭肝、肺、乳腺、淋巴、胃肠道(例如,结肠)、生殖泌尿道(例如,肾、膀胱上皮细胞)、前列腺和咽的那些。腺癌包括恶性肿瘤如大部分结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌中的非小细胞癌、小肠癌和食道癌。鳞状细胞癌包括恶性肿瘤,如在肺、食道、皮肤、头部和颈部区域、口腔、肛门和子宫颈中的那些。在一个实施方案中,癌症是黑素瘤,例如,晚期黑素瘤。前述癌症的转移性病灶也可以使用本发明的方法和组合物治疗或预防。

[0472] 可以使用本文中公开的抗体分子抑制其生长的示例性癌症包括通常应答免疫治疗的癌症。用于治疗的优选癌症的非限制性实例包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、结肠癌和肺癌(例如,非小细胞肺癌)。另外,可以使用本文中所述的抗体分子治疗难治性或复发性的恶性肿瘤。

[0473] 可以治疗的其他癌症的例子包括骨癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃-食道、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、Merkel细胞癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病,包括急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、儿童实体瘤、淋巴细胞的淋巴瘤、膀胱癌、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊椎椎肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤、表皮样癌症、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境引起的癌症,包括由石棉诱导的那些(例如,间皮瘤)和所述癌症的组合。可以使用本文所述的抗体分子实现对转移性癌症(例如,表达MHC II类分子或LAG-3的转移性癌症)的治疗。

[0474] 可以使用本文中所述的抗体分子来实现转移性癌症的治疗,例如,表达PD-L1的转移性癌症(Iwai等,(2005)Int.Immunol.17:133-144)。在一个实施方案中,癌症表达升高水平的PD-L1、IFN $\gamma$ 和/或CD8。

[0475] 尽管不希望受理论约束,在一些实施方案中,如果患者具有高度表达PD-L1的癌和/或癌症被抗肿瘤免疫细胞(例如,TIL)浸润,该患者更可能响应于免疫调节剂(任选地与如本文所述的一种或多种活性剂组合)治疗。抗肿瘤免疫细胞可以呈CD8、PD-L1和/或IFN- $\gamma$ 阳性;因此CD8、PD-L1和/或IFN- $\gamma$ 的水平可以充当微环境中TIL水平的读出器。在某些

实施方案中,癌症微环境称作PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。

[0476] 因此,在某些方面,本申请提供这样的方法:确定肿瘤样品是否对PD-L1、CD8和IFN- $\gamma$ 中一者或两者呈阳性;并且确定肿瘤样品是否对一种或多种(例如,两个或全部三种)标志物呈阳性,随后向该患者施用治疗有效量的抗PD-1抗体分子,所述抗PD-1抗体分子任选地与一种或多种其他免疫调节物或抗癌剂组合。

[0477] 在以下适应症中,大比例的患者是PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性:肺癌(鳞状);肺癌(腺癌);头颈癌;胃癌;NSCLC;HNSCC;胃癌(例如,MSIhi和/或EBV+);CRC(例如,MSIhi);鼻咽癌(NPC);宫颈癌(例如,鳞状);甲状腺癌,例如,乳头状甲状腺;黑素瘤;TN乳腺癌;和DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)。通常在乳腺癌中和通常在结肠癌中,中等比例的患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。在以下适应症中,低比例的患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性:ER+乳腺癌和胰腺癌。在实施例4中进一步讨论这些结果。无论是大比例还是低比例的患者对这些标志物为三阳性,针对这些标志物筛选患者使得可以确定下述患者的比例,其中,对PD-1抗体(例如,阻断PD-1的抗体),任选地与一种或多种其他免疫调节剂(例如,抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和/或抗癌剂(例如,在表7中列出和在表7中列出的出版物中公开的那些)组合,进行的治疗,所述患者具有尤其高的产生有利应答的可能性。

[0478] 在一些实施方案中,癌症样品划分为PDL1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。这种测量可以大体上分解成两个阈值:单个细胞是否划分为阳性以及样品作为整体是否划分为阳性。首先,可以测量单个细胞内部PD-L1、CD8和/或IFN- $\gamma$ 的水平。在一些实施方案中,对这些标志物中一者或两者为阳性的细胞是与对照细胞或参比值相比具有更高标志物水平的细胞。例如,在一些实施方案中,给定细胞中PD-L1的高水平是患者的相应非癌组织中PD-L1水平高的水平。作为另一个例子,在一些实施方案中,给定细胞中CD8或IFN- $\gamma$ 的高水平是TIL中常见的该蛋白质水平。其次,还可以测量样品中呈PD-L1、CD8和/或IFN- $\gamma$ 阳性的细胞的百分数。(单个细胞不必表达全部三种标志物)。在一些实施方案中,三阳性样品具有高百分数的对这些标志物呈阳性的细胞,例如,高于参比值或高于对照样品。

[0479] 在其他实施方案中,可以测量样品中PD-L1、CD8和/或IFN- $\gamma$ 的总体水平。在这种情况下,样品中CD8或IFN- $\gamma$ 的高水平是TIL浸润的肿瘤中常见的该蛋白质水平。类似地,PD-L1的高水平是肿瘤样品(例如,肿瘤微环境)中常见的该蛋白质水平。

[0480] 如本文实施例4中所示,鉴定呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性的患者亚群,可以揭示可能响应于PD-1抗体疗法的某些患者子群体。例如,许多IM-TN(免疫调节的、三阴性)乳腺癌患者为PDL1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。IM-TN乳腺癌在例如,Brian D. Lehmann等人,“Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies”,J Clin Invest.Jul 1, 2011;121(7):2750-2767中描述。三阴性乳腺癌是不表达雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和Her2/neu的那些乳腺癌。这些癌症难以治疗因为它们一般不响应于靶向ER、PR和Her2/neu的药物。三阴性乳腺癌可以进一步再划分成不同类别,其中之一是免疫调节的。如Lehmann等人中所述,IM-TN乳腺癌富含涉及多种免疫细胞过程的因素,例如,以下一者或两者:免疫细胞信号传导(例如,TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如,细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加

工和呈递、借助核心免疫信号转导途径的信号传导(例如,NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。因此,在一些实施方案中,治疗的癌症是对IM-TN乳腺癌的一个或多个标志物呈阳性或确定对其呈阳性的癌症,所述标志物例如是促进以下一者或多者的因子:免疫细胞信号传导(例如,TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如,细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号转导途径的信号传导(例如,NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。

[0481] 作为另一个例子,本文中显示具有高MSI(微卫星不稳定性)的结肠癌患者亚群还呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。因此,在一些实施方案中,将PD-1抗体,例如,如本文所述的PD-1抗体(任选地与一种或多种免疫调节剂如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-L1抗体、和一种或多种抗癌剂,例如,在表7中或在表7的出版物中描述的抗癌剂组合)施用至患有或经鉴定患有MSI高的结肠癌的患者,因而治疗该癌症。在一些实施方案中,MSI高的细胞是具有高于参比值或对照细胞(例如,组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平的MSI的细胞。

[0482] 作为另一个例子,本文中显示具有高MSI和/或呈EBV+的胃癌患者亚群还呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。因此,在一些实施方案中,将PD-1抗体,例如,如本文所述的PD-1抗体(任选地组合一种或多种免疫调节剂如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-L1抗体和一种或多种抗癌剂,例如,在表7中或在表7的出版物中描述的抗癌剂)施用至患有或经鉴定患有MSI高和/或EBV+的胃癌的患者,因而治疗该癌症。在一些实施方案中,MSI高的细胞具有高于参比值或对照细胞(例如,组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平的MSI的细胞。

[0483] 另外,本文公开了测定癌症的PD-L1并且随后用PD-1抗体治疗癌症的方法。如本文实施例5中所述,可以测定癌样品的PD-L1蛋白质水平或mRNA水平。具有高于参比值或对照细胞(例如,非癌细胞)的PD-L1(蛋白质或mRNA)水平的样品可以划归为PD-L1阳性。因此,在一些实施方案中,将PD-1抗体(例如,如本文所述的PD-1抗体)(任选地与一种或多种抗癌剂组合)施用至患有或经鉴定患有呈PD-L1阳性的癌症的患者。癌症可以例如是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[0484] 在一些实施方案中,本文的方法涉及使用PD-1抗体,例如,如本文所述的PD-1抗体,例如,作为单一疗法,治疗呈(或经鉴定呈)PD-L1阳性的癌症。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌(例如,高MSI)、胃癌(例如,高MSI和/或EBV+)、NPC、宫颈癌、乳腺癌(例如,TN乳腺癌)和卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是NSCLC、黑素瘤或HNSCC。在一些实施方案中,PD-1抗体以例如1、3、10或20mg/kg的剂量施用。

[0485] 基于例如本文的实施例4,发现呈PDL1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性的某些胃癌还为PIK3CA阳性。因此,在一些实施方案中,癌症可以用抗PD1抗体分子(任选地组合一种或多种免疫调节剂,例如,抗LAG-3抗体、抗TIM-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和抑制PIK3CA的活性剂治疗。这个类别中的示例性活性剂在以下文献中描述:Stein RC(2001年9月),“Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment”.Endocrine-related Cancer 8(3):237-48以及Marone R,Cmiljanovic V,Giese B,Wymann MP(2008年1月),“Targeting phosphoinositide 3-kinase:moving towards therapy”.Biochimica et Biophysica Acta 1784(1):159-85。

[0486] 基于例如本文的实施例4,CRC,例如,患有(或鉴定为患有)高MSI的CRC的患者,可以用PD-1抗体治疗,任选地与靶向LAG-3、RNF43和BRAF中一者或两者的治疗药组合。例如,这些癌症可以用PD-1抗体治疗,任选地与靶向LAG-3、PD-1、RNF43和BRAF中一者或两者的一种或多种治疗药组合。在实施方案中,一种或多种治疗药包括免疫调节剂例如抗LAG-3抗体分子、和在表7或表7列出的出版物中描述的抗癌剂。本文中描述了LAG-3抑制剂,例如,抗体。RNF43可以例如用抗体、小分子(例如,2-(2',3-二甲基-[2,4'-双吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28))、siRNA或Rspo配体或其衍生物抑制。本文中描述了BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)。

[0487] 基于例如本文中的实施例4,患有(或鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用PD-1抗体分子组合靶向LAG-3的治疗剂(例如,LAG-3抗体分子)和任选地一种或多种抗癌剂(例如,表7或表7中的出版物中所述的抗癌剂)进行治疗。

[0488] 在一些实施方案中,患有(或鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的受试者可以用PD-1抗体治疗,任选地组合靶向TIM-3的治疗剂(例如,TIM-3抗体)。本文中描述了TIM-3抑制剂,例如,抗体。

[0489] 基于例如本文中的实施例4,患有(或鉴定为患有)甲状腺癌的患者可以用PD-1抗体分子治疗,任选地组合靶向BRAF的治疗剂,并且任选地组合一种或多种免疫调节剂,例如,抗LAG-3抗体分子、抗TIM-3抗体分子和抗PD-L1抗体分子。本文中,例如,表7和表7中所列的出版物中,描述了BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)。

[0490] 在一些实施方案中,本文的治疗药可以用来治疗患有(或经鉴定为患有)与感染(例如,病毒感染或细菌感染)相关的癌症的患者。示例性癌症包括宫颈癌、直肠癌、HPV相关的头颈鳞状细胞癌、HPV相关的食管乳头状瘤、HHV6相关的淋巴瘤、EBV相关的淋巴瘤(包括Burkitt淋巴瘤)、胃MALT淋巴瘤、其他感染相关的MALT淋巴瘤、HCC、卡波西肉瘤。

[0491] 在其他实施方案,癌症是血液学恶性肿瘤或癌症,包括但不限于白血病或淋巴瘤。例如,抗PD-1抗体分子可以用来治疗包括但不限于以下的癌症和恶性肿瘤:例如,急性白血病,包括但不限于例如B细胞急性淋巴样白血病("BALL")、T细胞急性淋巴样白血病("TALL")、急性淋巴样白血病(ALL);一种或多种慢性白血病,包括但不限于,例如,慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL);其它的血液学癌症或血液学疾病,包括但不限于,例如,B细胞幼淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树状细胞肿瘤、Burkitt淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、多毛细胞白血病、小细胞或大细胞滤泡淋巴瘤、恶性淋巴细胞增生性疾病、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良和骨髓增生异常综合征、非霍奇金淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、浆细胞样树状细胞肿瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症和通过髓样血细胞无效产生(或异型增生)联合的多样性血液学疾病集合的“白血病前期”等。

[0492] 在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,具有鳞状和/或非鳞状病史的NSCLC,或NSCLC腺癌)、黑素瘤(例如,晚期黑素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌,例如,透明细胞肾细胞癌)、肝癌、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、前列腺癌、乳腺癌(例如,不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中的一种、两种或全部的乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌)、结直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肛门癌、胃-食道癌、甲状腺癌、宫颈癌、淋巴增殖性疾病(例如,移植后淋巴增殖性疾病)或血液学癌症、T-细胞淋

巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或白血病(例如,骨髓白血病)。

[0493] 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。

[0494] 在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌。

[0495] 在另一个实施方案中,癌症是肝癌,例如,晚期肝癌,具有或不具有病毒感染,例如,慢性病毒性肝炎。

[0496] 在另一个实施方案中,癌症是前列腺癌,例如,晚期前列腺癌。

[0497] 在再另一个实施方案中,癌症是骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0498] 在再另一个实施方案中,癌症是肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,转移性RCC或透明细胞肾细胞癌)。

[0499] 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,癌症是晚期或不可切除的、不应答其他治疗的黑素瘤。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。在再其他实施方案中,用抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)联合或未联合BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)治疗后,施用抗PD-1抗体分子。

[0500] 本文中公开的方法和组合物用于治疗与上述癌症相关的转移性病灶。

[0501] 抗PD-1抗体与癌症疫苗的组合

[0502] 针对PD-1的抗体分子可以与免疫原性剂如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和糖分子)、细胞和用编码免疫刺激性细胞因子的基因转染的细胞(He等人,(2004)J. Immunol. 173:4919-28)组合。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性例子包括黑素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞、基于DNA的疫苗、基于RNA的疫苗和基于病毒转导的疫苗。癌症疫苗可以是预防性的或治疗性的。

[0503] PD-1阻断作用可以与接种方案组合。已经构思针对肿瘤接种的许多实验性策略(参见 Rosenberg,S.,2000,Development of Cancer Vaccines,ASCO Educational Book Spring:60-62; Logothetis,C.,2000,ASCO Educational Book Spring:300-302;Khayat,D.2000,ASCO Educational Book Spring:414-428;Foon,K.2000,ASCO Educational Book Spring:730-738;还参见Restifo,N.和Sznol,M.,Cancer Vaccines,第61章,第3023-3043页,于DeVita,V.等人(编著),1997,Cancer:Principles and Practice of Oncology.第5版)。在这些策略之一中,使用自体或同种异型肿瘤细胞制备疫苗。已经显示当肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时,这些细胞疫苗最有效。已经显示GM-CSF是针对肿瘤接种呈递抗原的强力激活剂(Dranoff等人,(1993) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:3539-43)。

[0504] PD-1阻断作用可以与肿瘤中表达的一组重组蛋白和/或肽联合使用以产生针对这些蛋白质的免疫反应。这些蛋白质在正常情况下由免疫系统视作自身抗原并且因此耐受它们。肿瘤抗原还可以包括蛋白质端粒酶,所述端粒酶是合成染色体端粒所需的并且在超过85%的人类癌症中表达且仅在有限数目的体细胞组织中表达(Kim,N.等人,(1994) Science 266:2011-2013)。(可以通过多种手段保护这些体细胞组织免受免疫攻击)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中因为改变蛋白质序列或在两个不相关序列之间产生融合蛋白(即,费城染色体中的bcr-abl)的体细胞突变或来自B细胞肿瘤的独特型而表达的“新抗原(neo-antigen)”。

[0505] 其他肿瘤疫苗可以包括来自涉及人类癌症如人乳头瘤病毒 (HPV)、肝炎病毒 (HBV 和 HCV)、卡波西疱疹肉瘤病毒 (KHSV) 和 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 的病毒的蛋白质。可以与 PD-1 阻断作用联合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化的热休克蛋白 (HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质片段并且这些 HSP 在输送至抗原呈递细胞以激发肿瘤免疫力方面高度有效 (Suot, R 和 Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. 等人, (1997) Science 278:117-120)。

[0506] 树状细胞 (DC) 是可以用来做好抗原特异性反应准备的强力抗原呈递细胞。可以离体产生 DC 并以多种蛋白质和肽抗原以及肿瘤细胞提取物加载 (Nestle, F. 等人, (1998) Nature Medicine 4:328-332)。DC 还可以通过遗传手段转导,以便也表达这些肿瘤抗原。出于免疫目的 DC 也已经与肿瘤细胞直接融合 (Kugler, A. 等人, (2000) Nature Medicine 6: 332-336)。作为一种接种方法,DC 免疫可以有效地与 PD-1 阻断作用组合以激活强力抗肿瘤反应。

[0507] 在一些实施方案中,该组合进一步包括免疫检查点调节物的抑制剂或激活剂(例如,LAG-3抑制剂(例如,抗LAG-3抗体分子)、PD-L1抑制剂(例如,抗PD-L1抗体分子)、TIM-3调节物(例如,TIM-3激活剂或抑制剂,例如,抗TIM-3抗体分子),或CTLA-4抑制剂(例如,抗CTLA4抗体)或其任意组合。

[0508] PD-1阻断作用也可以与标准癌症治疗组合。PD-1阻断作用可以有效地与化疗方案组合。在这些情况下,可以减少施用的化疗药物剂量 (Mokyr, M. 等人, (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。在某些实施方案中,本文所述的方法和组合物与以下一者或更多者组合施用:其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如,靶向的抗癌疗法或溶瘤药物)、细胞毒活性剂、基于免疫的治疗药(例如,细胞因子)、外科手术和/或照射术。可以组合施用的示例性细胞毒活性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的药物、促凋亡药物、蛋白酶体抑制剂和照射(例如,局部或全身照射)。

[0509] 备选地或与前述组合联合,本文所述的方法和组合物可以与一者或更多者组合施用:免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制剂);疫苗,例如,治疗性癌症疫苗;或其他形式的细胞免疫疗法。

[0510] 抗PD-1抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0511] 在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子与共刺激分子或抑制性分子(例如,共抑制性配体或受体)的调节物组合施用。

[0512] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与调节物(例如,共刺激分子的激动剂)组合施用。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自 OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3 或 CD83 配体的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。

[0513] 在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与包括CD28、CD27、ICOS 和 GITR 的共刺激结构域的共刺激分子(例如,与正向信号相关的激动剂)组合使用。

[0514] 示例性 GITR 激动剂例如包括 GITR 融合蛋白和抗 GITR 抗体(例如,双价的抗 GITR 抗体),例如,以下文献中描述的 GITR 融合蛋白;美国专利号 6,111,090、欧洲专利号 090505B1、

美国专利号8,586,023、PCT公开号WO 2010/003118和2011/090754,或例如以下文献中描述的抗GITR抗体:美国专利号7,025,962、欧洲专利号1947183B1、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、欧洲专利号EP1866339、PCT公开号WO 2011/028683、PCT公开号WO 2013/039954、PCT公开号WO 2005/007190、PCT公开号WO 2007/133822、PCT公开号WO 2005/055808、PCT公开号WO 99/40196、PCT公开号WO 2001/03720、PCT公开号WO 99/20758、PCT公开号WO 2006/083289、PCT公开号WO 2005/115451、美国专利号7,618,632和PCT公开号WO 2011/051726。

[0515] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与免疫检查点分子的抑制性分子的抑制剂组合施用。本领域普通技术人员将理解,术语“免疫检查点”意指在CD4细胞和CD8T细胞的细胞表面上的一组分子。这些分子可以有效地充当下调或抑制抗肿瘤免疫反应的“刹车”。免疫检查点分子包括但不限于直接抑制免疫细胞的程序性死亡1(PD-1)、细胞毒T-淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、LAG-3和TIM-3、可以充当可用于本发明方法中的免疫检查点抑制剂的免疫治疗药,包括但不限于PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)和/或TGFR $\beta$ 的抑制剂。对抑制性分子的抑制可以通过在DNA、RNA或蛋白质水平抑制而实施。在实施方案中,抑制性核酸(例如,dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽,例如,可溶性配体、或抗体或其抗原结合片段。

[0516] 在一个实施方案中,抑制剂是结合PD-L1、PD-L2或CTLA4的可溶性配体(例如,CTLA-4-Ig或TIM-3-Ig)或抗体或抗体片段。例如,抗PD-1抗体分子可以与CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)组合施用,例如以治疗癌症(例如,癌症选自:黑素瘤,例如转移性黑素瘤;肺癌,例如非小细胞肺癌;或前列腺癌)。示例性抗CTLA4抗体包括曲美木单抗(tremelimumab)(从Pfizer可获得的IgG2单克隆抗体,以前称作ticilimumab、CP-675,206);和伊匹单抗(CTLA-4抗体,也称作MDX-010、CAS No. 477202-00-9)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子在具有或不具有BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下用抗CTLA4(例如,伊匹单抗)治疗后(例如,治疗黑素瘤后)施用。可以使用的示例性剂量包括约1至10mg/kg,例如,3mg/kg的抗PD-1抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)剂量。

[0517] 免疫抑制性分子,例如,PD-1和LAG-3可以调节(例如,协同地调节)T细胞功能,以促进肿瘤免疫逃逸。在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗LAG-3抗体或其抗原结合片段来施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗TIM-3抗体或其抗原结合片段来施用。在再其他实施方案中,抗PD-1抗体分子组合抗LAG-3和抗TIM-3抗体、或其抗原结合片段来施用。本文中所述的抗体组合可以分开放用,例如,作为分开的抗体,或连接施用,例如,作为双特异性或三特异性抗体分子。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合CEACAM抑制剂(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂),例如,抗CEACAM抗体分子,来施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合CEACAM-1抑制剂(例如,抗CEACAM-1抗体分子)来施用。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子组合CEACAM-5抑制剂(例如,抗CEACAM-5抗体分子)来施用。在一个实施方案中,施用包括抗PD-1抗体分子和抗TIM-3或抗LAG-3抗体、或其抗原结合片段的双特异性抗体。在特定实施方案中,将本文中所述的抗体组合用于治疗癌症,例如,如本文中所述的癌症(例如,实体肿瘤)。可以在本领域中已知的动物模型

中测试上述组合的功效。例如,测试抗PD-1 和抗LAG-3的协同作用的动物模型描述于例如 Woo等, (2012) Cancer Res. 72 (4) :917-27中。

[0518] 在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)的抑制剂是抗CEACAM抗体分子。不希望受理论约束,已经将CEACAM-1描述为TIM-3的配体和配偶体(参见,例如,WO 2014/022332)。抗TIM-3和抗CEACAM-1抗体组合的体内协同效应已经在异种移植植物癌症模型中检测到(参见,例如,WO 2014/022332)。认为肿瘤使用CEACAM-1或 CEACAM-5抑制免疫系统,例如,如以下文献中所述:Markel等人,J Immunol.2002Mar 15;168 (6) :2803-10;Markel等人,J Immunol.2006Nov 1;177 (9) :6062-71;Markel等人,Immunology.2009Feb;126 (2) :186-200;Markel等人,Cancer Immunol Immunother.2010 Feb;59 (2) :215-30;Ortenberg等人,Mol Cancer Ther.2012Jun;11 (6) :1300-10;Stern等人,J Immunol.2005Jun 1;174 (11) :6692-701;Zheng等人,PLoS One.2010Sep 2;5 (9) .pii:e12529。因此,CEACAM抑制剂可以与本文所述的其他免疫调节剂(例如,抗PD-1或抗TIM-3抑制剂)一起使用,以增强针对癌症(例如,黑素瘤、肺癌(例如,NSCLC)、膀胱、结肠或卵巢癌或如本文所述的其他癌症)的免疫反应。在一个实施方案中,CEACAM的抑制剂是如WO 2010/125571、WO 2013/82366和WO 2014/022332中所述的抗CEACAM-1抗体,例如,单克隆抗体34B1、26H7和5F4或其重组形式,例如,如US 2004/0047858、US 7,132,255和WO 99/52552中所述。在其他实施方案中,抗CEACAM抗体是抗CEACAM-1和/或抗CEACAM-5 抗体分子,例如,如WO 2010/125571、WO 2013/054331和US 2014/0271618中所述。

[0519] 在一些实施方案中,PD-1和LAG-3免疫抑制性分子(例如,抗体分子)彼此组合施用,例如,以治疗癌症。在一些实施方案中,该患者是在采用PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如,抗体分子)治疗期间进展(例如,出现肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续,并将LAG-3免疫抑制分子(例如,抗体)加入该治疗中。

[0520] 在一些实施方案中,PD-1和TIM-3免疫抑制性分子(例如,抗体分子)相互组合施用,例如以治疗癌症。在一些实施方案中,患者是在用PD-1抑制剂(例如,如本文中所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如,抗体分子)治疗过程中进展(例如,经历了肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续,并将TIM-3 免疫抑制分子(例如,抗体)加入治疗中。

[0521] 在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子与细胞因子(例如,白介素-21、白介素-2、白介素 -12或白介素15)组合施用。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体分子和细胞因子组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤或或黑素瘤)。

[0522] 可以与抗PD-1抗体分子联合使用的示例性免疫调节剂包括但不限于,例如,阿夫土珠单抗(afutuzumab)(从 Roche®可获得);PEG化非格司亭(Neulasta®);来那度胺(CC-5013、雷利米得(Revlimid);沙立度胺(Thalomid®)、actimid(CC4047);和细胞因子(例如,从IRX Therapeutics可获得的IL-21或IRX-2(人细胞因子的混合物,包含白介素1、白介素2和干扰素γ、CAS951209-71-5,可从IRX Therapeutics获得)。

[0523] 在再其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子与吲哚胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂(例如,INCB24360)组合用于晚期或转移性癌症的受试者中(例如,患有转移性和复发性NSCL 癌症的患者)。

[0524] 在其他实施方案中,将抗PD-1抗体分子连同以下一者或更多者一起(例如,在其之前、同时或在其后)施用至受试者:骨髓移植、使用化疗药如氟达拉滨的T细胞消融疗法、外照射放射疗法(XRT)、环磷酰胺和/或抗体如OKT3或CAMPATH。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子在B细胞消融疗法如与CD20反应的活性剂(例如,Rituxan)后施用。例如,在一个实施方案中,受试者可以经历高剂量化疗标准治疗,随后进行外周血干细胞移植。在某些实施方案中,在移植后,受试者接受抗PD-1抗体分子。在一个额外的实施方案中,抗PD-1抗体分子在手术前或在之后施用。

[0525] 这种组合的另一个例子是抗PD-1抗体与达卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。不受理论约束,PD-1阻断和化疗的联合使用据信可以受细胞死亡促进,这是大部分化疗化合物的细胞毒作用的结果,这可以导致抗原呈递途径中肿瘤抗原水平增加。可以通过细胞死亡产生与PD-1阻断作用协同的其他联合疗法是照射、手术和激素耗尽。这些方案各自在宿主中产生肿瘤抗原源。血管生成抑制剂也可以与PD-1阻断作用组合。抑制血管生成导致肿瘤细胞死亡,这可以将肿瘤抗原输入宿主抗原呈递途径。

[0526] PD-1阻断性抗体也可以与双特异性抗体组合使用。双特异性抗体可以用来靶向两种独立的抗原。例如,抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如,Her-2/neu)双特异性抗体已经用来将巨噬细胞靶向至肿瘤部位。这种靶向作用可以更有效地激活肿瘤特异性反应。将通过利用PD-1阻断作用增加具有这些反应的T细胞群体。备选地,抗原可以通过使用与肿瘤抗原和树状细胞特异性细胞表面标记物结合的双特异性抗体直接递送至DC。

[0527] 肿瘤通过种类繁多的机制逃避宿主免疫监视。可以通过失活肿瘤表达且具有免疫抑制性的蛋白质,克服这些机制中的多个机制。这些蛋白质包括TGF-β(Kehrl,J.等人,(1986)J.Exp. Med.163:1037-1050)、IL-10(Howard,M.和O'Garra,A.(1992)Immunology Today 13:198-200)和Fas配体(Hahne,M.等人,(1996)Science 274:1363-1365),连同其他。针对这些实体中每一者的抗体或其抗原结合片段可以与抗PD-1组合使用,以对抗免疫抑制剂的作用并且有利于宿主的肿瘤免疫反应。

[0528] 可以用来激活宿主免疫反应性的其他抗体可以与抗PD-1组合使用。这些包括在树状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人,(1998)Nature 393:474-478)并且可以与PD-1抗体(Ito,N.等人,(2000)Immunobiology 201(5)527-40)联合使用。针对T细胞共刺激分子如CTLA-4(例如,美国专利号5,811,097)、OX-40(Weinberg,A.等人,(2000)Immunol 164:2160-2169)、4-1BB(Melero,I.等人,(1997)Nature Medicine 3:682-685(1997)和ICOS(Hutloff,A.等人,(1999)Nature 397:262-266)的抗体也可以提供增加的T细胞活化水平。

[0529] 在下文名为“联合疗法”的章节中描述其它示例性护理治疗标准。

[0530] 在本文所述的全部方法中,PD-1阻断作用可以与其他形式的免疫疗法如细胞因子治疗(例如,干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)或提供肿瘤抗原的强化呈递的双特异性抗体疗法组合(参见,例如,Holliger(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak(1994)Structure 2:1121-1123)。

[0531] 本领域已知并且下文描述了施用抗体分子的方法。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和重量以及所用的具体药物。抗PD-1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至

30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg、或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子以约1mg/kg、约3mg/kg、或约10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg或约40mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子以约1-3mg/kg 或约3-10mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子以约0.5-2、2-4、2-5、5-15或5-20mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[0532] 抗体分子可以按未缀合形式使用或缀合至第二活性剂,例如,细胞毒药物、放射性同位素或蛋白质,例如,蛋白质毒素或病毒蛋白。这种方法包括:施用单独或与细胞毒药物缀合的抗体分子至需要这种治疗的受试者。抗体分子可以用来递送多种治疗药,例如,细胞毒部分,例如,治疗药物、放射性同位素、植物源、真菌源或细菌源分子或生物蛋白质(例如,蛋白质毒素)或粒子(例如,重组病毒粒子,例如;借助病毒衣壳蛋白)或其混合物。

#### [0533] 其他联合疗法

[0534] 抗PD-1抗体分子可以与其他治疗药组合使用。例如,联合疗法可以包括与一种或多种额外治疗剂,例如,一种或多种抗癌剂、细胞毒的或细胞抑制剂、激素治疗、疫苗和/或其他免疫治疗药共配制和/或与之共施用的本发明组合物。在其他实施方案中,抗体分子与其他治疗性疗法方式,包括手术、照射、低温手术和/或热疗组合施用。这类联合疗法可以有利地利用较低剂量的所施用治疗剂,因此避免与多种单一疗法相关的可能毒性或并发症。

[0535] “与……组合”不意在暗示疗法或治疗剂必须在相同的时间施用和/或配制在一起以递送,尽管这些递送方法处于本文所述的范围内。抗PD-1抗体分子可以与一个或多个其他额外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后施用。抗PD-1抗体分子和其他活性剂或治疗性方案可以按任意顺序施用。通常而言,每种活性剂将按确定用于该活性剂的剂量和/或按确定用于该活性剂的时间方案施用。将进一步领会,这种组合中所用的额外治疗剂可以在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分别施用。通常而言,预计以组合使用的额外治疗剂应当按照不超过单独利用它们的水平利用。在一些实施方案中,以组合方式使用的水平将低于单独所用的那些水平。

[0536] 在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1分子与本领域已知的PD-1、PD-L1和/或PD-L2的一种或多种其它抑制剂组合施用。拮抗剂可以是抗体、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施方案中,其他抗PD-1抗体选自MDX-1106、Merck 3475或CT-011。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是免疫黏附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白Fc区序列)融合的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1结合拮抗剂选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C 或MDX-1105。MDX-1105,也称作BMS-936559、是WO 2007/005874中描述的抗PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70(重链可变区序列和轻链可变区序列分别在SEQ ID NO:20和21中所示)是WO 2010/077634中描述的抗PD-L1。

[0537] MDX-1106,也称为MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558,是WO2006/121168中描述的抗PD-1抗体。Merck 3745,也称为MK-3475或SCH-900475,是WO2009/114335中描述的抗PD-1抗体。Pidilizumab(CT-011;Cure Tech)是结合PD-1的人源化IgG1k单克隆抗体。Pidilizumab和其他人源化抗PD-1单克隆抗体公开于WO2009/101611中。在其他实施方案

中，抗PD-1抗体是pembrolizumab。Pembrolizumab(商品名Keytruda，之前为lambrolizumab，也称为MK-3475)公开于例如Hamid, O.等，(2013)New England Journal of Medicine 369 (2) : 134-44。AMP-224(B7-DC Ig; Amplimmune；例如，公开于W02010/027827和W02011/066342)，是阻断PD-1与B7-H1之间的相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体。其他抗PD-1抗体包括例如AMP514(Amplimmune)，例如，US 8,609,089, US2010028330和/或US2012114649中公开了抗PD-1抗体。

[0538] 在一些实施方案中，其他抗PD-1抗体是MDX-1106。MDX-1106的可替换名称包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或Nivolumab。在一些实施方案中，抗PD-1抗体是Nivolumab(CAS注册号：946414-9404)。Nivolumab(也称为BMS-936558或MDX1106；Bristol-Myers Squibb)是完全人IgG4单克隆抗体，其特异地阻断PD-1。特异地结合PD-1的Nivolumab(克隆5C4)和其他人单克隆抗体公开于US 8,008,449和W02006/121168中。Lambrolizumab(也称为pembrolizumab或MK03475；Merck)是结合PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。Pembrolizumab和其他人源化抗PD-1抗体公开于US 8,354,509和W02009/114335中。MDPL3280A(Geentech/Roche)是结合PD-L1的人Fc优化的IgG1单克隆抗体。MDPL3280A和PD-L1的其他人单克隆抗体公开于美国专利No.: 7,943,743和美国公开No.: 20120039906中。其他抗PD-L1结合剂包括YW243.55.S70(重链和轻链可变区显示于W02010/077634的SEQ ID NO:20和21中)和MDX-1105(也称为BMS-936559，和例如，W02007/005874中公开的抗PD-L1结合剂)。

#### [0539] 癌症疗法

[0540] 抗PD-1抗体分子(单独或与其他刺激性活性剂组合)和标准癌症治疗的示例性组合包括至少以下。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子，例如，本文所述的抗PD-1抗体分子，与标准癌症治疗化疗剂组合使用，所述标准癌症治疗化疗药包括但不限于阿那曲唑(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、硫酸博来霉素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射剂(Busulfex®)、卡培他滨(Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞昔、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、顺铂(Platinol®)、克拉立滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞昔、胞嘧啶阿拉伯糖昔(Cytosar-U®)、阿糖胞昔脂质体注射剂(DepoCyt®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、更生霉素(dactinomycin)(放线菌素D、Cosmegan)、盐酸道诺霉素(Cerubidine®)、柠檬酸道诺霉素脂质体注射剂(DaunoXome®)、地塞米松、多西紫杉醇(Taxotere®)、盐酸多柔比星(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊昔(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、tezacitibine、吉西他滨(双氟脱氧胞昔)、羟基脲(Hydrea®)、伊达比星(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、亚叶酸钙、美法仑(Alkeran®)、6-巯基嘌呤(Purinethol®)、甲氨蝶呤(Folex®)、米托蒽醌(米托蒽醌)、米罗他(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、phoenix(钇90/MX-DTPA)、喷司他丁、聚苯丙生20联用卡莫司汀植入物(Gliadel®)、柠檬酸他莫昔芬(Nolvadex®)、替尼泊昔(Vumon®)、6-硫鸟嘌呤、塞替派、替拉扎明(Tirazone®)、注射用盐酸

拓扑替康(Hycamtin®)、长春碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)、长春瑞滨(长春瑞滨)、依鲁替尼、吉利德(idelalisib)和贝伦妥单抗-维多汀(brentuximab vedotin)。

[0541] 示例性烷基化剂包括但不限于氮芥类、乙烯亚胺衍生物类、烷基磺酸酯类、亚硝基脲类和三氮烯类)：尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyl-dopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、尿嘧啶氮芥、Uracilost®、Uracilmostaza®、Uramustine®、乌拉莫司汀®)、chlormethine(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、哌泊溴烷(Amedel®、Verocyte®)、三亚乙基蜜胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷酰胺、替莫唑胺(Temodar®)、塞替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、罗莫司汀(CeeNU®)、链佐星(Zanosar®)和达卡巴嗪(DTIC-Dome®)。额外的示例性烷基化剂包括但不限于奥沙利铂(Eloxatin®)；替莫唑胺(Temodar®和Temodal®)；更生霉素(dactinomycin)(也称作放线菌素-D、Cosmegen®)；美法仑(也称作L-PAM、L-沙可来新和苯丙氨酸氮芥、Alkeran®)；六甲蜜胺(Altretamine)(也称作六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；卡莫司汀(BiCNU®)；苯达莫司汀(Treanda®)；白消安(Busulfex®和Myleran®)；卡铂(Paraplatin®)；罗莫司汀(也称作CCNU、CeeNU®)；顺铂(也称作CDDP、Platinol®和Platinol®AQ)；苯丁酸氮芥(Leukeran®)；环磷酰胺(Cytoxan®和Neosar®)；达卡巴嗪(也称作DTIC、DIC和咪唑甲酰胺、DTIC-Dome®)；六甲蜜胺(Altretamine)(也称作六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；异环磷酰胺(Iflex®)；Prednumustine；丙卡巴肼(Matulane®)；二氯甲二乙胺(也称作氮芥、氯氮芥和盐酸氮芥、Mustargen®)；链佐星(Zanosar®)；塞替派(也称作thiophosphoamide、TESPA和TSPA、Thioplex®)；环磷酰胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；和苯达莫司汀HCl(Treanda®)。

[0542] 示例性蒽环类例如包括多柔比星(阿霉素和Rubex®)；博来霉素(lenoxane®)；道诺霉素(盐酸道诺霉素、柔红霉素和盐酸红比霉素(rubidomycin)、Cerubidine®)；脂质体道诺霉素(柠檬酸道诺霉素脂质体、DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD、Novantrone®)；表柔比星(Ellence™)；伊达比星(Idamycin®、Idamycin PFS®)；丝裂霉素C(Mutamycin®)；格尔德霉素；除莠霉素；近灰霉素(ravidomycin)；和去乙酰近灰霉素(desacetyl ravidomycin)。

[0543] 可以与单独或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子组合使用的示例性长春碱类生物碱包括但是不限于酒石酸长春瑞滨(Navelbine®)、长春新碱(Oncovin®)和长春地辛(Eldisine®))；长春碱(也称作硫酸长春碱、长春花碱和VLB、Alkaban-AQ®和Velban®)；和长春瑞滨(Navelbine®)。

[0544] 可以与单独或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子组合使用的示例性蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米(Velcade®)；卡非佐米(PX-171-007、(S)-4-甲基-N-((S)-1-((S)-4-甲基-1-(R)-2-甲基

环氧乙烷-2-基)-1-氧戊-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代)-4-苯基丁酰氨基)-戊酰胺); marizomib (NPI-0052); 柠檬酸 ixazomib (MLN-9708); delanzomib (CEP-18770); 和0-甲基-N-[ (2-甲基-5-噻唑基) 羰基]-L-丝氨酸酰-0-甲基-N-[ (1S)-2-[(2R)-2-甲基-2-环氧乙烷基]-2-氧代-1-(苯基甲基) 乙基-L-丝氨酸酰胺 (ONX-0912)。

[0545] 在一些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合酪氨酸激酶抑制剂(例如,受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂)。示例性酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于表皮生长因子(EGF)途径抑制剂(例如,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂)、血管内皮生长因子(VEGF)途径抑制剂(例如,血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂(例如,VEGFR-1抑制剂、VEGFR-2抑制剂、VEGFR-3抑制剂)、血小板衍生生长因子(PDGF)途径抑制剂(例如,血小板衍生生长因子受体(PDGFR)抑制剂(例如,PDGFR-β抑制剂))、RAF-1抑制剂、KIT抑制剂和RET抑制剂。在一些实施方案中,与刺猬因子抑制剂组合使用的抗癌剂选自:阿昔替尼(AG013736)、博舒替尼(SKI-606)、西地尼布(cediranib) (RECENTIN<sup>TM</sup>、AZD2171)、达沙替尼(SPRYCEL<sup>®</sup>、BMS-354825)、厄洛替尼(TARCEVA<sup>®</sup>)、吉非替尼(IRESSA<sup>®</sup>)、伊马替尼(Gleevec<sup>®</sup>、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(TYKERB<sup>®</sup>、TYVERB<sup>®</sup>)、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(neratinib) (HKI-272)、尼洛替尼(TASIGNA<sup>®</sup>)、司马沙尼(semaxinib、SU5416)、舒尼替尼(SUTENT<sup>®</sup>、SU11248)、托西尼布(toceranib) (PALLADIA<sup>®</sup>)、凡德他尼(ZACTIMA<sup>®</sup>、ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib) (PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN<sup>®</sup>)、贝伐珠单抗(AVASTIN<sup>®</sup>)、利妥昔单抗(RITUXAN<sup>®</sup>)、西妥昔单抗(Erbitux<sup>®</sup>)、帕尼单抗(VECTIBIX<sup>®</sup>)、来尼珠单抗(ranibizumab) (Lucentis<sup>®</sup>)、尼洛替尼(TASIGNA<sup>®</sup>)、索拉非尼(NEXAVAR<sup>®</sup>)、阿伦珠单抗(alemtuzumab) (CAMPATH<sup>®</sup>)、吉妥珠单抗奥加米星(MYLOTARG<sup>®</sup>)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate) (TKI258、CHIR-258)、BIBW2992 (TOVOK<sup>TM</sup>)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF1120(VARGATEF<sup>®</sup>)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃扎尼(tivozanib) (AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、培利替尼(pelitinib) (EKB-569)、凡德他尼(zactima)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869(linifanib)、AEE788、AP24534(普纳替尼(ponatinib))、AV-951(替肟扎尼(tivozanib))、阿昔替尼、BAY73-4506(瑞格非尼)、丙氨酸布立尼布(BMS-582664)、布立尼布(brivanib) (BMS-540215)、西地尼布(cediranib) (AZD2171)、CHIR-258(多韦替尼(dovitinib))、CP673451、CYC116、E7080、Ki8751、马赛替尼(masitinib) (AB1010)、MGCD-265、二磷酸莫特塞尼(AMG-706)、MP-470、OSI-930、盐酸帕唑帕尼、PD173074、甲苯磺酸索拉非尼(Bay 43-9006)、SU5402、TSU-68 (SU6668)、瓦他拉尼(vatalanib)、XL880(GSK1363089、EXEL-2880)。选定的酪氨酸激酶抑制剂选自舒尼替尼、厄洛替尼、吉非替尼或索拉非尼。

[0546] 在某些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗

TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂,包括但不限于贝伐珠单抗(Avastin®)、阿昔替尼(Inlyta®);丙氨酸布立尼布(BMS-582664、((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基)丙-2-基)2-氨基丙酸酯);索拉非尼(多吉美(Nexavar));帕唑帕尼(Votrient®);苹果酸舒尼替尼(索坦(Sutent));西地尼布(cediranib)(AZD2171、CAS288383-20-1);尼达尼布(Vargatef)(BIBF1120、CAS928326-83-4);Foretinib(GSK1363089);替拉替尼(Telatinib)(BAY57-9352、CAS332012-40-5);阿帕替尼(Apatinib)(YN968D1、CAS811803-05-1);伊马替尼(Gleevec®);普纳替尼(ponatinib)(AP24534、CAS943319-70-8);替沃扎尼(tivozanib)(AV951、CAS475108-18-0);瑞格非尼(BAY73-4506、CAS755037-03-7);二盐酸瓦他拉尼(Vatalanib dihydrochloride)(PTK787、CAS212141-51-0);布立尼布(Brivanib)(BMS-540215、CAS649735-46-6);凡德他尼(Caprelsa®或AZD6474);二磷酸莫特塞尼(AMG706、CAS857876-30-3、N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺,在PCT公开号W0 02/066470中描述);二乳酸多韦替尼(TKI258、CAS852433-84-2);Linfanib(ABT869、CAS796967-16-3);卡博替尼(Cabozantinib)(XL184、CAS849217-68-1);来他替尼(CAS111358-88-4);N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫代]-2-噁唑基]-4-哌啶甲酰胺(BMS38703、CAS345627-80-7);((3R,4R)-4-氨基-1-((4-(3-甲氧苯基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514);N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[3aa<sub>1</sub>,5β,6aa<sub>2</sub>]-八氢-2-甲基环戊[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-噁唑啉胺(XL647、CAS781613-23-8);4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲酰胺(BHG712、CAS940310-85-0);和阿柏西普(Aflibercept)(Eylea®)。

[0547]示例性抗VEGF抗体包括但不限于结合的表位与杂交瘤ATCC HB10709产生的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1相同的单克隆抗体;根据Presta等人,(1997)Cancer Res.57:4593-4599生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体。在一个实施方案中,抗VEGF抗体是贝伐珠单抗(BV),也称作rhuMAb VEGF或AVASTIN®。它包含突变的人IgG1构架区和来自阻断人VEGF与其受体结合的鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的抗原结合互补性决定区。贝伐珠单抗和其他人源化抗VEGF抗体进一步在2005年2月26日颁布的美国专利号6,884,879中描述。额外的抗体包括G6或B20系列抗体(例如,G6-31、B20-4.1),如PCT公开号W0 2005/012359、PCT公开号W0 2005/044853中所述,这些专利申请的内容通过引用方式明确并入本文。对于额外的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297;W0 98/45332;W0 96/30046;W0 94/10202;EP0666868B1;美国专利申请公开号2006009360、20050186208、20030206899、20030190317、20030203409和20050112126;和Popkov等人,Journal of Immunological Methods 288:149-164(2004)。其他抗体包括与人VEGF上功能性表位结合的那些,所述功能性表位由残基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、191、K101、E103和C104组成,或备选地,包含残基F17、Y21、Q22、Y25、D63、183和Q89。

[0548]在某些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合PI3K 抑制剂。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是PI3K的δ和γ同种型(isoform)的抑制

剂。可以组合使用的示例性PI3K抑制剂在例如,WO 2010/036380;WO 2010/006086;WO 09/114870、WO 05/113556中描述,为GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM120、CAL-101、CAL263、SF1126、PX-886和双重PI3K抑制剂(例如,Novartis BEZ235)。

[0549] 在某些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用本文所述的抗PD-1抗体分子,并联合mTOR抑制剂,例如选自以下一者或多者的一种或多种mTOR抑制剂:雷帕霉素、坦罗莫司(TORISEL®)、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、Palomid 529 (P529)、PF-04691502或PKI-587、地磷莫司(正式称作deforolimus, (1R,2R,4S)-4-[ (2R)-2[ (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-氮杂三环 [30.3.1.0<sup>4,9</sup>]三十六碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧环己基二甲基次膦酸酯,也称作 AP23573和MK8669,并且在PCT公开号WO 03/064383中描述);依维莫司(Afinitor®或 RAD001);雷帕霉素(AY22989, Sirolimus®);simapimod (CAS164301-51-3);emsirolimus、(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055);2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502,CAS1013101-36-4);和N<sup>2</sup>-[1,4-二氧化代-[[4-(4-氧化代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酸酰甘氨酸酰-L-α-天冬氨酸酰L-丝氨酸-(SEQ ID NO:237),内盐(SF1126,CAS936487-67-1)和XL765。

[0550] 在某些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合BRAF 抑制剂,例如,GSK2118436、RG7204、PLX4032、GDC-0879、PLX4720和甲苯磺酸索拉非尼(Bay 43-9006)。

[0551] 在某些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合MEK 抑制剂。在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子和MEK抑制剂组合用来治疗癌症(例如,如本文所述的癌症)。在一些实施方案中,用该组合治疗的癌症选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。在某些实施方案中,癌症包含BRAF突变(例如,BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性 KRAS突变。癌症可以处于早期、中期或晚期。可以组合使用的任何MEK抑制剂包括但不限于ARRY-142886、G02442104(也称作GSK1120212)、RDEA436、RDEA119/BAY869766、AS703026、G00039805(也称作AZD6244或司美替尼)、BIX02188、BIX02189、CI-1040 (PD-184352)、PD0325901、PD98059、U0126、GDC-0973(甲酮、[3,4-二氟-2-[ (2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基][3-羟-3-(25)-2-哌啶基-1-吖丁啶基]-)、G-38963、G02443714(也称作 AS703206)或其可药用盐或溶剂化物。MEK抑制剂的额外例子在WO 2013/019906、WO 03/077914、WO 2005/121142、WO 2007/04415、WO 2008/024725和WO 2009/085983中公开,所述专利的内容通过引用的方式并入本文。

[0552] 在一些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗

TIM-3 抗体分子)组合地,使用抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子),并联合JAK2 抑制剂,例如,CEP-701、INCB18424、CP-690550(托法替尼)。

[0553] 在一些实施方案中,单独地或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合地,使用本文所述药物组合物,并联合紫杉醇或紫杉醇药物(例如,TAXOL®、蛋白质结合型紫杉醇(例如,ABRAXANE®))组合使用。示例性紫杉醇药物包括但不限于纳米粒子白蛋白结合型紫杉醇(ABRAXANE,由Abraxis Bioscience销售)、二十二碳六烯酸结合型紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin,由Protarga销售)、聚谷氨酸结合性紫杉醇(PG-紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇、CT-2103、XYOTAX,由Cell Therapeutic销售)、肿瘤活化的前药(TAP)、ANG105(与三个紫杉醇分子结合的Angiopep-2,由ImmunoGen销售)、紫杉醇-EC-1(与erbB2识别肽 EC-1结合的紫杉醇;参见Li等人,Biopolymers (2007) 87:225-230)和葡萄糖缀合的紫杉醇(例如,2'-紫杉醇甲基2-吡喃葡萄糖基琥珀酸酯、参见Liu等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2007) 17:617-620)。

[0554] 放射疗法可以通过几种方法之一或方法组合施用,所述方法包括但不限于外粒子束疗法、内部放射疗法,植入物照射、立体定位放射手术、全身放射疗法、放疗法和永久或短暂间质近距放射疗法。术语“近距放射疗法”指通过空间限制的放射性物质递送的放射疗法,所述放射性物质在肿瘤或其他增殖性组织疾病部位处或其附近插入体内。本术语意在而不限于包括暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。作为本发明的细胞调理剂使用的合适辐射源包括固体和液体。通过非限制性举例方式,辐射源可以是放射性核素,如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192作为固态源、I-125作为固态源或发射光子、 $\beta$ 粒子、 $\gamma$ 辐射或其他治疗性射线的其他放射性核素。放射性物质也可以是从任何放射性核素溶液,例如,I-125或I-131溶液制成的流体,或可以使用含有固体放射性核素(如Au-198、Y-90)小颗粒的合适流体的浆液产生放射性流体。另外,放射性核素可以包含在凝胶或放射性微球状体中。

[0555] 单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗 PD-1抗体分子可以与一种或多种现有癌症治疗方式组合施用,包括但不限于:手术;放射疗法(例如,外粒子束疗法,它涉及其中设计照射区域的三维适形放射疗法)、局部照射(例如,指向预选靶或器官的照射)或聚焦照射)组合施用。聚焦照射可以选自立体定位放射手术、分割立体定位放射手术和强度调节型放射疗法。聚焦照射可以具有选自粒子束(质子)、钴-60(光子)和直线加速器(X射线)的辐射源,例如,如WO 2012/177624中描述。

[0556] 在某些实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体的抗体(本文也称作“抗 KIR抗体”)、泛KIR抗体、抗NKG2D抗体和抗MICA抗体一起施用。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-1抗体分子和抗KIR抗体、泛KIR抗体、或抗NKG2D抗体的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤,例如,晚期实体瘤)。

[0557] 在一些实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与细胞免疫疗法(例如,Provenge(例如,Sipuleucel))组合施用,并且任选地与环磷酰胺组合。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子、Provenge和/或环磷酰胺的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺癌)。

[0558] 在另一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与疫苗(例如,树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在某些实施方案中,抗PD-1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,肾癌,例如,转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0559] 在再另一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与化疗和/或免疫治疗联合施用。例如,抗PD-1抗体分子可以单独地或与以下的一种或多种组合用于治疗骨髓瘤:化疗或其他抗癌剂(例如,沙利度胺类似物,例如,来那度胺)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树突状细胞、肿瘤细胞和树突状细胞的融合体(例如,电融合体),或接种由恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型。在一个实施方案中,将抗PD-1抗体分子与抗TIM-3抗体联合使用以治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0560] 在一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子与化疗联合施用来治疗肺癌,例如,非小细胞肺癌。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与铂二重治疗一起用于治疗肺癌。

[0561] 在再另一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或转移性RCC)。抗PD-1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素- $\alpha$ )、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼;RNAi抑制剂或VEGF信号传导的下游介导物的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司。

[0562] 联合单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-1抗体分子用于治疗胰腺癌的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗剂:例如,紫杉醇或紫杉醇剂(例如,紫杉醇制剂如TAXOL、白蛋白稳定化纳米粒子紫杉醇制剂(例如,ABRAXANE)或脂质体的紫杉醇制剂);吉西他滨(例如,单独或与AXP107-11组合的吉西他滨);其他化疗药如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、鲁比替康(rubitecan)、盐酸表柔比星、NC-6004、顺铂、多西紫杉醇(例如,TAXOTERE)、丝裂霉素C、异环磷酰胺;干扰素;酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、帕尼单抗、西妥昔单抗、尼妥珠单抗);HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗);双激酶抑制剂(例如,博舒替尼、塞卡替尼(saracatinib)、拉帕替尼、凡德他尼);多激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼、XL184、帕唑帕尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、AV-951、布立尼布(brivanib));放射免疫疗法(例如,XR303);癌症疫苗(例如,GVAX、存活素肽);COX-2抑制剂(例如,塞来考昔);IGF-1受体抑制剂(例如,AMG479、MK-0646);mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司);IL-6抑制剂(例如,CNT0328);细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,P276-00、UCN-01);变异的定向能量代谢(Altered Energy Metabolism-Directed,AEMD)化合物(例如,CPI-613);HDAC抑制剂(例如,伏立诺他(vorinostat));TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,可那木单抗(conatumumab));MEK抑制剂(例如,AS703026、司美替尼、GSK1120212);Raf/MEK双激酶抑制剂(例如,R05126766);Notch信号传导抑制剂(例如,MK0752);单克隆抗体-抗体融合蛋白(例如,L19IL2);姜黄素;HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);rIL-2;地尼白介素2;

拓扑异构酶1抑制剂(例如,伊立替康、PEP02);他汀(例如,辛伐他汀);因子 VIIa抑制剂(例如,PCI-27483);AKT抑制剂(例如,RX-0201);低氧激活的前药(例如,TH-302);盐酸二甲双胍、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂(例如,R04929097);核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP);免疫毒素(例如,HuC242-DM4);PARP抑制剂(例如,KU-0059436、veliparib);CTLA-4抑制剂(例如,CP-675、206、伊匹单抗);AdV-tk疗法;蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052);噻唑烷二酮(例如,吡格列酮);NPC-1C;极光激酶抑制剂(例如,R763/AS703569)、CTGF抑制剂(例如,FG-3019);siG12DL0DER;和放射疗法(例如,螺旋断层放疗(tomotherapy)、立体定位照射、质子疗法)、手术及其组合。在某些实施方案中,紫杉醇或紫杉醇药物和吉西他滨的组合可以与本文所述的抗PD-1抗体分子一起使用。

[0563] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗小细胞肝癌的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药,例如依托泊苷、卡铂、顺铂、奥沙利铂、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、脂质体的SN-38、苯达莫司汀、替莫唑胺、贝洛替康(belotecan)、NK012、FR901228、夫拉平度(flavopiridol));酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗);多激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、凡德他尼);癌症疫苗(例如,GVAX);Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠、ABT-263);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052)、紫杉醇或紫杉醇剂;多西紫杉醇;IGF-1受体抑制剂(例如,AMG479);HGF/SF抑制剂(例如,AMG102、MK-0646);氯喹;极光激酶抑制剂(例如,MLN8237);放射免疫疗法(例如,TF2);HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);mTOR抑制剂(例如,依维莫司);Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110);CK-2抑制剂(例如,CX-4945);HDAC抑制剂(例如,贝利司他(belinostat));SMO拮抗剂(例如,BMS 833923);肽癌症疫苗和放射疗法(例如,强度调节的放射疗法(IMRT)、低分割放疗法,低氧引导的放疗法)、手术及其组合。

[0564] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗非小细胞肺癌的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药,例如,长春瑞滨、顺铂、多西紫杉醇、培美曲塞二钠、依托泊苷、吉西他滨、卡铂、脂质体SN-38、TLK286、替莫唑胺、拓扑替康、培美曲塞二钠、阿扎胞苷、伊立替康、替加氟-吉美嘧啶-氧噪酸钾(sapacitabine);酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、necitumumab、PF-00299804、尼妥珠单抗、R05083945)、MET抑制剂(例如,PF-02341066、ARQ197)、PI3K激酶抑制剂(例如,XL147、GDC-0941)、Raf/MEK 双激酶抑制剂(例如,R05126766)、PI3K/mTOR双激酶抑制剂(例如,XL765)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、双抑制剂(例如,BIBW2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、拉帕替尼、MEHD7945A、利尼伐尼(linifanib))、多激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、AMG706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、VEGF抑制剂(例如,恩度(endostar)、内皮抑素、贝伐珠单抗、西地尼布(cediranib)、BIBF1120、阿昔替尼、替沃扎尼(tivozanib)、AZD2171)、癌症疫苗(例如,BLP25脂质体疫苗、GVAX、重组DNA和腺病毒表达的L523S蛋白)、Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、NPI-0052、MLN9708)、紫杉醇或紫杉醇药物、多西紫杉醇、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗(cixutumumab)、MK-0646、OSI906、CP-751、871、BIIB022)、羟氯喹、HSP90 抑制剂(例如,坦

螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司、地磷莫司)、Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110)、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、HDAC抑制剂(例如,MS275、LBH589、vorinostat、丙戊酸、FR901228)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、类视黄醇(例如,蓓萨罗丁、维甲酸(tretinooin))、抗体-药物缀合物(例如,SGN-15)、双膦酸盐(例如,唑来膦酸)、癌症疫苗(例如,belagenpumatucel-L)、低分子量肝素(LMWH)(例如,亭扎肝素、依诺肝素)、GSK1572932A、褪黑激素、talactoferrin、地美司钠(dimesna)、拓扑异构酶抑制剂(例如,氨柔比星、依托泊苷、karenitecin)、奈非那韦(nelfinavir)、西仑吉肽(cilengitide)、ErbB3抑制剂(例如,MM-121、U3-1287)、存活素抑制剂(例如,YM155、LY2181308)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、COX-2抑制剂(例如,塞来考昔)、PEG化非格司亭、Polo样激酶1抑制剂(例如,BI 6727)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、CNGRC肽(SEQ ID NO:225)-TNF $\alpha$ 缀合物,二氯乙酸盐(DCA)、HGF抑制剂(例如,SCH900105)、SAR240550、PPAR- $\gamma$ 激动剂(例如,CS-7017)、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂(例如,R04929097)、表观遗传治疗药(例如,5-阿扎胞苷)、硝酸甘油、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、胆固醇-Fus1、抗微管蛋白剂(例如,E7389)、法呢基-OH-转移酶抑制剂(例如,洛那法尼(lonafarnib))、免疫毒素(例如,BB-10901、SS1(dsFv)PE38)、碘达肝癸、血管破坏剂(例如,AVE8062)、PD-L1抑制剂(例如,MDX-1105、MDX-1106)、 $\beta$ -葡聚糖、NGR-hTNF、EMD521873、MEK抑制剂(例如,GSK1120212)、环氧唑酮(epothilone)类似物(例如,伊沙匹隆)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、端粒靶向剂(例如,KML-001)、P70途径抑制剂(例如,LY2584702)、AKT抑制剂(例如,MK-2206)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、Notch信号传导抑制剂(例如,OMP-21M18)、放射疗法、手术及其组合。

[0565] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗卵巢癌的合适治疗药的例子包括但不限于化疗药(例如,紫杉醇或紫杉醇药物;多西紫杉醇;卡铂;吉西他滨;多柔比星;拓扑替康;顺铂;伊立替康、TLK286、异环磷酰胺、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、美法仑、培美曲塞二钠、SJG-136、环磷酰胺、依托泊苷、地西他滨);葛瑞林拮抗物(例如,AEZS-130)、免疫疗法(例如,APC8024、奥戈伏单抗、OPT-821)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼)、双重抑制剂(例如,E7080)、多激酶抑制剂(例如,AZD0530、JI-101、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼),在上的01910.Na)、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、BIBF1120、西地尼布(cediranib)、AZD2171)、PDGFR抑制剂(例如,IMC-3G3)、紫杉醇、拓扑异构酶抑制剂(例如,karenitecin、伊立替康)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸盐、vorinostat)、叶酸受体抑制剂(例如,法利珠单抗(farletuzumab))、血管生成素抑制剂(例如,AMG386)、环氧唑酮类似物(例如,伊沙匹隆)、蛋白酶体抑制剂(例如,卡非佐米)、IGF-1受体抑制剂(例如,OSI906、AMG479)、PARP抑制剂(例如,veliparib、AG014699、iniparib、MK-4827)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237、ENMD-2076)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、放射免疫治疗剂(例如,Hu3S193)、他汀(例如,洛伐他汀)、拓扑异构酶1抑制剂(例如,NKTR-102)、癌症疫苗(例如,p53合成性长肽疫苗、自体OC-DC疫苗)、mTOR抑制剂(例如,坦罗莫司、依维莫司)、BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼)、ET-A受体拮抗药(例如,ZD4054)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、HGF/SF抑制剂(例如,AMG102)、EGEN-001、Polo样激酶1抑制剂

(例如, BI6727)、 $\gamma$ -分泌酶抑制剂(例如, R04929097)、Wee-1抑制剂(例如, MK-1775)、抗微管蛋白剂(例如, 长春瑞滨、E7389)、免疫毒素(例如, 地尼白介素2)、SB-485232、血管破坏剂(例如, AVE8062)、整联蛋白抑制剂(例如, EMD525797)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如, 4SC-205)、雷利米得(revlimid)、HER2抑制剂(例如, MGAH22)、ErrB3抑制剂(例如, MM-121)、放射疗法;及其组合。

[0566] 在一个示例性实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用来治疗骨髓瘤,其中进行单独施用或与以下一者或多者组合施用:化疗或其他抗癌剂(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、HSCT (Cook, R. (2008) J Manag Care Pharm. 14 (7 Suppl) :19-25)、抗TIM3抗体 (Hallett, WHD等人, (2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17 (8) :1133-145)、肿瘤抗原冲击的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如,电融合物)或采用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种(在Yi, Q. (2009) Cancer J. 15 (6) :502-10中综述)。

[0567] 在一些实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子(例如,本文所述的抗LAG-3抗体分子)用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)或转移性RCC。抗PD-1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素- $\alpha$ )、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体,例如,贝伐珠单抗(Rini, B.I. 等人(2010) J.Clin.Oncol. 28 (13) :2137-2143)) ; VEGF/ 酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼(综述参见于Pal.S.K. 等人, (2014) Clin.Advances in Hematology&Oncology 12 (2) :90-99) ; RNAi 抑制剂或VEGF/信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司(Hudes, G. 等人(2007) N Engl J Med. 356 (22) :2271-2281; Motzer, R.J. 等人(2008) Lancet 372:449-456)。

[0568] 根据本发明,联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3 抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗慢性髓性白血病(AML)的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药(例如,阿糖胞苷、羟基脲、氯法拉滨、美法仑、塞替派、氟达拉滨、白消安、依托泊苷、虫草素、喷司他丁、卡培他滨、阿扎胞苷、环磷酰胺、克拉立滨、拓扑替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、双重抑制剂(例如,达沙替尼、博舒替尼)、多激酶抑制剂(例如,DCC-2036、普纳替尼(ponatinib)、索拉非尼、舒尼替尼、RGB-286638))、干扰素 $\alpha$ 、类固醇、凋亡剂(例如,高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinat))、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SM0拮抗物(例如,BMS833923)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP)、JAK-2抑制剂(例如,INCBO18424)、羟氯喹、类视黄醇(例如,芬维A胺)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、HDAC抑制剂(例如,利司他、伏立诺他、JNJ-26481585)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼(veliparib))、MDM2拮抗物(例如,R05045337)、极光激酶B抑制剂(例如,TAK-901)、放射免疫疗法(例如,锕-225标记的抗CD33抗体HuM195)、刺猬因子抑制剂(例如,PF-04449913)、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、

KB004、癌症疫苗(例如,AG858)、骨髓移植、干细胞移植、放射疗法及其组合。

[0569] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药(例如,氟达拉滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、苯丁酸氮芥、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、白消安、吉西他滨、美法仑、喷司他丁、米托蒽醌、5-氮杂胞苷、培美曲塞二钠)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼)、BTK抑制剂(例如,PCI-32765)、多激酶抑制剂(例如,MGCD265、RGB-286638)、CD-20靶向剂(例如,利妥昔单抗、奥法木单抗(ofatumumab)、R05072759、LFB-R603)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、泼尼松龙(prednisolone)、达贝泊汀 $\alpha$ 、来那度胺、Bcl-2抑制剂(例如,ABT-263)、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、自体细胞因子引起的杀伤细胞(CIK))、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、丙戊酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP抑制剂(例如,AEG35156)、CD-74靶向剂(例如,米拉珠单抗(milatuzumab))、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、AT-101、免疫毒素(例如,CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2))、CD37靶向剂(例如,TRU-016)、放射免疫疗法(例如,131-I托西莫单抗(tositumomab))、羟氯喹、哌立福新、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、沙立度胺、PI3K $\delta$ 抑制剂(例如,CAL-101)、类视黄醇(例如,芬维A胺)、MDM2拮抗物(例如,R05045337)、普乐沙福(plerixafor)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237、TAK-901)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、CD-19靶向剂(例如,MEDI-551、MOR208)、MEK抑制剂(例如,ABT-348)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、低氧激活的前药(例如,TH-302)、紫杉醇或紫杉醇药物、HSP90抑制剂、AKT抑制剂(例如,MK2206)、HMG-CoA抑制剂(例如,辛伐他汀)、GNKG186、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植、及其组合。

[0570] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述抗PD-1抗体分子用于治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药(例如,泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松、长春新碱、天冬酰胺酶、道诺霉素、环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷、硫鸟嘌呤、巯基嘌呤、氯法拉滨、脂质体蒽环霉素、白消安、依托泊苷、卡培他滨、地西他滨、阿扎胞苷、拓扑替康、替莫唑胺)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、多激酶抑制剂(例如,索拉非尼))、CD-20靶向剂(例如,利妥昔单抗)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、雷帕霉素)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、甲氨蝶呤、天冬酰胺酶、CD-22靶向剂(例如,依帕珠单抗、伊珠单抗(inotuzumab))、免疫疗法(例如,细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、兰妥莫单抗(blinatumomab)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、CD45靶向剂(例如,BC8)、MDM2拮抗物(例如,R05045337)、免疫毒素(例如,CAT-8015、DT2219ARL)、HDAC抑制剂(例如,JNJ-26481585)、JVR-100、紫杉醇或紫杉醇药物、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼)、EZ-2285、放射疗法,类固醇、骨髓移植、干细胞移植或其组合。

[0571] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述抗PD-1抗体分子用于治疗急性髓样白血病(AML)的合适治疗药的例子包括但不限于化疗药(例如,阿糖胞苷、道诺霉素、伊达比星、氯法拉滨、地西他滨、vosaroxin、阿

扎胞昔、氯法拉滨、利巴韦林、CPX-351、曲奥舒凡(treosulfan)、elacytarabine、阿扎胞昔)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、多激酶抑制剂(例如,米哚妥林(midostaurin)、SU 11248、奎扎替尼(quizartinib)、索拉非尼))、免疫毒素(例如,吉妥珠单抗奥加米星)、DT388IL3融合蛋白、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589)、普乐沙福(plerixafor)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、类视黄醇(例如,葆萨罗丁、极光激酶抑制剂(例如, BI811283)、JAK-2抑制剂(例如,INCBO18424)、Polo样激酶抑制剂(例如,BI6727)、cenersen、CD45靶向剂(例如,BC8)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、MDM2拮抗物(例如,R05045337)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、LY573636-钠、ZRx-101、MLN4924、来那度胺、免疫疗法(例如,AHN-12)、二盐酸组胺、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植、及其组合。

[0572] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述抗PD-1抗体分子用于治疗多发性骨髓瘤(MM)的合适治疗药的例子包括但不限于化疗药(例如,美法仑、氨磷汀、环磷酰胺、多柔比星、氯法拉滨、苯达莫司汀、氟达拉滨、阿霉素、SyBL-0501)、沙利度胺、来那度胺、地塞米松、泼尼松、泊马度胺、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、MLN9708)、癌症疫苗(例如,GVAX)、CD-40靶向剂(例如,SGN-40、CHIR-12.12)、哌立福新、唑来膦酸、免疫疗法(例如,MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589、AR-42)、aplidin、细胞周期蛋白激酶抑制剂(例如,PD-0332991、dinaciclib)、三氧化二砷、CB3304、HSP90抑制剂(例如,KW-2478)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,西妥昔单抗)、多激酶抑制剂(例如,AT9283))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、普乐沙福(plerixafor)、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、IPH2101、阿托伐他汀、免疫毒素(例如,BB-10901)、NPI-0052、放射免疫治疗药(例如,钇Y90替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan))、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、MLN4924、极光激酶抑制剂(例如,ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植、及其组合。

[0573] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗前列腺癌的合适治疗药的例子包括但不限于,化疗药(例如,多西紫杉醇、卡铂、氟达拉滨)、阿比特龙、激素疗法(例如,氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、环丙孕酮乙酸、酮康唑、氨鲁米特,barelix、degarelix、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林(buserelin))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,双激酶抑制剂(例如,拉帕替尼)、多激酶抑制剂(例如,索拉非尼、舒尼替尼))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、TAK-700、癌症疫苗(例如,BPX-101、PEP223)、来那度胺、TOK-001、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗)、TRC105、极光激酶A抑制剂(例如,MLN8237)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、OGX-011、放射免疫疗法(例如,HuJ591-GS)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸、SB939、LBH589)、羟氯喹、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)、二𫫇唑甲烷、依非韦伦、OGX-427、染料木黄酮、IMC-3G3、巴非替尼(bafetinib)、CP-675,206、放射疗法、手术或其组合。

[0574] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗HNSCC的合适治疗药的例子包括但不限于以下者或两者:如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)和西妥昔单抗

(例如, Erbitux®,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如,抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有升高的PI3K或EGFR水平或活性。

[0575] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗胃癌(例如,高MSI的和/或EBV+胃癌)的合适治疗药的例子包括但不限于,如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有升高的PI3K水平或活性。

[0576] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗胃癌(例如,高MSI的和/或RNF43失活的胃癌)的合适治疗药的例子包括但不限于如本文所述的化合物A28(或PCT公开号WO 2010/101849中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A28或与A28相关的化合物)是porcupine的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有升高的porcupine水平或活性。

[0577] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗GI间质肿瘤(GIST)的合适治疗药的例子包括但不限于如本文所述的化合物A16(或PCT公开号W01999/003854中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A16或与A16相关的化合物)是酪氨酸激酶的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或确定具有升高的酪氨酸激酶水平或活性。

[0578] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗NSCLC(例如,鳞状或腺癌)的合适治疗药的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A17(或美国专利号7,767,675和8,420,645中描述的化合物)和如本文所述的化合物A23(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A17或与A17相关的化合物)调节(例如,抑制)C-MET。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A23或与A23相关的化合物)调节(例如,抑制)Alk。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或确定具有以下一者或两者的升高水平或活性:C-MET或Alk。在一些实施方案中,癌症具有或经鉴定为具有EGFR中的突变。

[0579] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗药的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A24(或美国专利号8,415,355和8,685,980中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A24或与A24相关的化合物)调节(例如,抑制)以下一者或者者:JAK和CDK4/6。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有以下一者或者者的升高水平或活性:JAK、CDK4/6和MEK。

[0580] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗药的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO 2011/025927中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有以下一者或两者的升高水平或活性:BRAF和MEK。

[0581] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗鳞状NSCLC的合适治疗药的例子包括但不限于如本文所述的化合物A5(或美国专利号8,552,002中描述的化合物)。在一些实施方案中,化合物(例如,化合物A5或与A5相关的化合物)调节(例如,抑制)FGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有升高的FGFR水平或活性。

[0582] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-1抗体分子用于治疗结直肠癌的合适治疗药的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO 2011/025927的化合物)和西妥昔单抗(例如,Erbitux®,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如,抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或经鉴定为具有升高的BRAF或EGFR水平或活性。

[0583] 本公开还提供一种用化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)治疗癌症的方法。在一些实施方案中,患者首先用化合物A8和西妥昔单抗治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约1、2、4、6、8、10或12个月。接着,施用PD-1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)。PD-1抗体可以任选地与西妥昔单抗组合施用。

[0584] 在一些实施方案中,患者首先用化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)的全部三种治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约6、8、10或12个月。接着,可以逐渐减少化合物A8和/或西妥昔单抗,从而维持阶段涉及用PD-1抗体分子(例如,作为单一疗法,或与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)治疗,但是不用化合物A8或西妥昔单抗治疗。

[0585] 在其他实施方案中,三种化合物(化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子,任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)在治疗开始时依次给予。例如,化合物A8和西妥昔单抗可以首先给予,如上文所述。接着,将PD-1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)添加至治疗方案。接着,化合物A8和/或西妥昔单抗可以如上文所述逐渐减少。

[0586] 三种(或更多种)药物治疗方案的示例性剂量如下。PD-1抗体分子可以例如以约1至40 mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg 或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8以大约200-300、300-400或200-400 mg的剂量施用。在一些实施方案中,西妥昔单抗以400mg/m<sup>2</sup>初始剂量作为120分钟静脉内输注施

用,随后 $250\text{mg}/\text{m}^2$ 每周一次经60分钟输注。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子中一者或两者按照比这种药物一般作为单一疗法施用时低(例如,比这种药物一般作为单一疗法施用时低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-1抗体分子中一者或两者按照比本段落援引的这种药物的剂量低(例如,比本段落援引的这种药物的剂量低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在某些实施方案中,当化合物A8与西妥昔单抗和PD-1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的化合物A8浓度比单独施用化合物A8时低。在某些实施方案中,当西妥昔单抗与化合物A8和PD-1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的西妥昔单抗浓度比单独施用西妥昔单抗时低。在某些实施方案中,当PD-1抗体分子与西妥昔单抗和化合物A8一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的PD-1抗体分子浓度比单独施用PD-1抗体分子时低。

[0587] 另外,本文公开了一种用单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)和靶向抗癌剂(例如,靶向一种或多种蛋白质的药物)组合的抗PD-1抗体分子治疗癌症的方法。在一些实施方案中,首先施用抗PD-1抗体分子(和任选地其他免疫调节剂)并且接着施用靶向抗癌剂。施用PD-1抗体分子和靶向抗癌剂之间的时间长度可以例如是10、20或30分钟、1、2、4、6或12小时或1、2、3、4、5、6或7天或这个范围内部的任何时间跨度。在某些实施方案中,在施用靶向抗癌剂前,将抗PD-1抗体分子经一段时间(例如,1、2、3、4、5或6天或1、2、4、8、12、16或20周或这个范围内部的任何时间跨度)重复施用。在其他实施方案中,抗PD-1抗体分子和靶向抗癌剂按基本上相同的时间施用。

#### [0588] 感染性疾病

[0589] 本发明的其他方法用来治疗已经暴露于特定毒素或病原体的患者。因此,本发明的另一个方面提供治疗受试者中感染性疾病的方法,所述方法包括向受试者施用抗PD-1抗体分子,从而针对感染性疾病治疗受试者。

[0590] 在治疗(例如,急性和/或慢性)感染中,除刺激宿主天然的抗感染免疫防御之外或替代刺激宿主天然的抗感染免疫防御,抗PD-1抗体分子的施用可以与常规治疗组合。宿主天然的抗感染免疫防御包括但不限于炎症、发热、抗体介导的宿主防御、T淋巴细胞介导的宿主防御,包括淋巴因子分泌和细胞毒T细胞(特别地在病毒性感染期间)、补体介导的溶解和调理作用(协助吞噬)和吞噬。抗PD-1抗体分子再活化机功能失调的T细胞的能力将可用于治疗慢性感染、尤其其中细胞介导的免疫力对完全康复重要的那些感染。

[0591] 类似于其应用于如上文讨论的肿瘤,抗体介导的PD-1阻断作用可以单独利用或或作为佐剂与疫苗组合用来刺激针对病原体、毒素和自身抗原的免疫反应。这种治疗方案可能特别有用的病原体的例子包括目前不存在有效疫苗的病原体或常规疫苗对其未及小于完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、(甲型、乙型和丙型)肝炎、流感、疱疹、贾弟鞭毛虫(Giardia)、疟疾、利什曼原虫(Leishmania)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)。PD-1阻断作用特别可用对抗随感染过程推移呈现改变的抗原的病原体(如HIV)所建立的感染。这些新表位在施用抗人PD-1时视为外来,因此激发不受经过PD-1的负向信号抑制的强烈T细胞反应。

[0592] 病毒

[0593] 对于因病毒性病因产生的感染,抗PD-1抗体分子可以通过在标准治疗应用的同时、在其之前或之后应用来联合治疗病毒性感染。这类标准治疗根据病毒类型变动,不过在几乎全部情况下,施用含有对病毒特异的抗体(例如,IgA、IgG)的人血清性能够是有效的。

[0594] 引起通过多种方法可治疗的感染的致病性病毒的一些例子包括HIV、(甲型、乙型或丙型)肝炎病毒、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、CMV、Epstein Barr病毒)、腺病毒、流感病毒、黄病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒、呼吸道合胞体病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒、痘苗病毒、HTLV病毒、登革病毒、乳头状瘤、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒脑炎病毒。

[0595] 在一个实施方案中,感染是流感感染。流感感染可以导致发热、咳嗽、肌痛、头痛和不适,这些经常在季节性流行中出现。流感还与多种感染后疾病,如脑炎、心肌心包炎、肺出血肾炎综合征和雷亥综合征相关。流感感染还阻抑正常的肺抗菌防御,从而从流感康复的患者出现细菌性肺炎的风险增加。流感病毒表面蛋白显示因突变和重组所致的明显抗原变异。因此,溶细胞性T淋巴细胞是宿主在感染后消除病毒的主要工具。流感划分为三个主要类型:甲型、乙型和丙型。甲型流感病毒的独特之处在于,它既感染人,又感染许多其他动物(例如,猪、马、禽类和海豹),并且是大流行流感的主要原因。另外,当时细胞受两个不同的甲型流感毒株感染,两个亲本病毒类型的分段RNA基因组在复制期间混合以产生杂合复制体,从而产生新的流行毒株。乙型流感病毒在动物中不复制并且因此具有较少的遗传性变异并且丙型流感病毒仅具有单一血清型。

[0596] 最常规的治疗是因感染产生的症状的治疗剂,而宿主的免疫反应实际上清除疾病。但是,某些毒株(例如,甲型流感病毒)可以造成更严重的疾病和死亡。甲型流感可以通过施用抑制病毒复制的环状胺抑制剂金刚烷胺和金刚烷乙胺在临幊上及预防性治疗。然而,这些药物的临床使用有限的,原因在于不良反应的发生率相对高、它们的抗病毒谱窄(仅针对甲型流感)和病毒倾向于变得更耐药。施用针对流感主要表面蛋白血凝素和神经氨酸苷酶的血清IgG抗体可以阻止肺感染,而需要粘膜IgA以阻止上呼吸道和气管的感染。当前最有效的流感治疗是施用福尔马林或β-丙内酯灭活的病毒接种。

[0597] 在另一个实施方案中,感染是肝炎感染,例如,乙型肝炎或丙型肝炎感染。

[0598] 乙型肝炎病毒(HB-V)是已知感染性最强的血源病原体。它是急性及慢性肝炎和肝癌以及终生慢性感染的主要病因。在感染后,病毒在肝细胞中复制,肝细胞随后还散播表面抗原HBsAg。使用诊断乙型肝炎感染的标准方法检测血清中过多水平的HBsAg。急性感染可以消散或它可以发展成慢性持续性感染。慢性HBV的当前治疗包括α-干扰素,其增加I类人白细胞抗原(HLA)在肝细胞表面上表达,因而促进细胞毒T淋巴细胞识别它们。另外,核苷类似物更昔洛韦、泛昔洛韦和拉米夫定也已经在临床试验中还显示有效治疗HBV感染。HBV的额外治疗包括聚乙二醇化α-干扰素、阿德福韦(adefovir)、恩替卡韦和替比夫定。尽管可以通过肠胃外施用抗HBsAg血清抗体赋予被动免疫力,但是用灭活或重组HBsAg接种也赋予抗感染性。抗PD-1抗体分子可以出于治疗优势与乙型肝炎感染的常规治疗组合。

[0599] 丙型肝炎病毒(HC-V)感染可以导致慢性形式的肝炎,产生肝硬化。尽管症状类似于因乙型肝炎产生的感染,明显不同于HBV,感染的宿主可以无症状10-20年。抗PD-1抗体分子可以作为单一疗法施用,或可以与丙型肝炎感染的标准护理组合。例如,抗PD-1抗体分子

可以与以下一者或更多者一起施用:Sovaldi(索非布韦)、Olysio(西米普韦(simeprevir))，外加利巴韦林或PEG化干扰素。尽管包括Incivek(特拉匹韦(telaprevir))或Victrelis(波普瑞韦(boceprevir))外加利巴韦林和PEG化干扰素的方案也获批准,但是它们与增加的副作用和较长的治疗持续时间相关并且因此不视为优选的方案。

[0600] HCV感染的常规治疗包括施用 $\alpha$ -干扰素和利巴韦林组合。一种有前景的潜在HCV感染疗法是蛋白酶抑制剂特拉匹韦(VX-960)。额外的治疗包括:抗PD-1抗体(例如,MDX-1106、Medarex)、巴维昔单抗(以B2糖蛋白I依赖性方式结合阴离子性磷脂磷脂酰丝氨酸的抗体,Peregrine Pharmaceuticals)、抗HPV病毒衣壳蛋白E2抗体(例如,ATL6865-Ab68+Ab65,XTL Pharmaceuticals)和Civacir®(多克隆抗HCV人免疫球蛋白)。本发明抗PD-L1抗体分子可以出于治疗优势与一种或多种这些丙型肝炎感染治疗药的组合。可以与抗PD-1抗体分子组合使用以特异性治疗丙型肝炎感染的蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂和NS5A抑制剂包括在通过引用方式并入本文的US 2013/0045202中描述的那些。

[0601] 在另一个实施方案中,感染是麻疹病毒感染。在潜伏9-11天后,麻疹病毒感染的宿主出现发热、咳嗽、鼻炎和结膜炎。在1-2天内,红斑状、斑丘疹性皮疹出现,其迅速遍布全身。因为感染还抑制细胞免疫力,所以宿主面临出现细菌性重复感染(包括中耳炎、肺炎和感染后脑脊髓炎)的最大风险。急性感染与明显的病态和死亡率相关,尤其在营养不良的青少年中。

[0602] 麻疹的治疗包括被动施用汇集的人IgG,这可以在无免疫力的受试者中防止感染,即使暴露后最长1周才给予。但是,用活的减毒病毒事先免疫是最有效的治疗并且在超过95%接受免疫的受试者中防止疾病。由于这种病毒存在一个血清型,所以单次免疫或感染一般导致终生保护免于后续感染。

[0603] 在小比例的感染宿主中,麻疹可以发展成SSPE,它是一种因中枢神经系统持续性感染产生的慢性进行性神经系统疾病。SSPE由带缺陷的麻疹病毒克隆性变体引起,所述缺陷干扰病毒粒装配和出芽。对于这些患者,将需要用抗PD-1抗体分子再活化T细胞从而促进病毒清除。

[0604] 在另一个实施方案中,感染是HIV感染。HIV攻击CD4<sup>+</sup>细胞,包括T淋巴细胞、单核细胞-巨噬细胞、滤泡树状细胞和郎格罕氏细胞,并且CD4<sup>+</sup>辅助/诱导细胞耗尽。作为结果,宿主获得严重的细胞介导免疫力缺损。HIV感染在至少50%的个体中导致AIDS并且通过以下方式传播:性接触、施用感染的血液或血液制品、用感染的精液人工授精、暴露于含血液的针头或注射器和在分娩期间从感染母亲传播至婴儿。

[0605] 被HIV感染的宿主可以无症状或可以形成类似于单核细胞增多症的急性病情—发热、头痛、咽喉痛、不适和皮疹。症状可以进展成进行性免疫功能障碍,包持续发热、盗汗、体重减轻、原因不详的腹泻、湿疹、银屑病、脂溢性皮炎、带状疱疹、口腔念珠菌病和口腔毛状白斑。在其感染发展成艾滋病患者中常见因寄生虫的宿主所致的机会感染。

[0606] HIV的治疗包括抗病毒治疗药,包括核苷类似物齐多夫定(AST),单独或与去羟肌苷或扎西他滨、双脱氧肌苷、双脱氧胞苷、拉米夫定(lamivudine)、司他夫定组合;逆转录抑制剂如地拉韦啶、奈韦拉平、洛韦胺,和蛋白酶抑制剂如沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦和奈非那韦。抗PD-1抗体分子可以出于治疗优势与HIV感染的常规治疗组合。

[0607] 在另一个实施方案中,感染是巨细胞病毒(CMV)感染。巨细胞病毒感染经常与持续

性、潜伏和复发性感染相关。CMV感染单核细胞和粒细胞-单核细胞祖先细胞并且在其中保持潜伏。CMV的临床症状包括单核细胞增多症样症状(即发热、腺体肿大、不适)和对抗生素出现过敏性皮疹的倾向。该病毒通过直接接触扩散。病毒散播在尿、唾液、精液中和更低调地散播在其他体液中。传播还可以从感染的母亲至其胎儿或新生儿发生和通过输血和器官移植发生。巨细胞病毒感染通常导致细胞免疫力受损,其特征为对非特定有丝分裂原和特定 CMV抗原的芽生反应受损、细胞毒能力削弱和CD4<sup>+</sup>淋巴细胞的CD8淋巴细胞升高。

[0608] 巨细胞病毒感染的治疗包括抗病毒药更昔洛韦、膦甲酸和ciclovir,但是一般仅在免疫受损的患者中开具这些药物。抗PD-1抗体分子可以出于治疗优势与巨细胞病毒感染的常规治疗组合。

[0609] 在另一个实施方案中,感染是Epstein-Barr病毒(EBV)感染。EBV可以建立持续性和潜伏感染并主要攻击B细胞。EBV感染导致传染性单核细胞增多症的临床状况,这包括发热、咽喉痛,经常伴渗出物、泛发性淋巴结病和脾脏肿大。还出现肝炎,这可以发展成黄疸。

[0610] 尽管EBV感染的常见治疗是症状的缓和剂,但是EBV与某些癌症(如Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌)的形成相关。因此,在这些并发症产生前清除病毒性感染将具有巨大益处。抗PD-1 抗体分子可以出于治疗优势与Epstein-Barr病毒感染的常规治疗组合。

[0611] 在另一个实施方案中,感染是单纯疱疹病毒(HSV)感染。HSV通过直接接触感染的宿主传播。直接感染可以是无症状的,但是一般产生含有感染性粒子的水泡。疾病表现为病情活跃阶段的循环,其中损害出现并随着病毒潜隐性感染神经节以便后续暴发而消失。损害可以在面部、生殖器、眼和/或手掌上。在一些情况下,感染还可以引起脑炎。

[0612] 疱疹感染的治疗主要涉及使征候性暴发消散,并且包括全身性抗病毒药物如:阿昔洛韦(例如,Zovirax®)、万乃洛韦(valaciclovir)、泛昔洛韦、喷昔洛韦和局部用药物如二十二烷醇(Abreva®)、曲金刚胺(tromantadine)和zilactin。清除疱疹潜伏感染将具有巨大的临床获益。抗PD-1抗体分子可以出于治疗优势与疱疹病毒感染的常规治疗组合。

[0613] 在另一个实施方案中,感染是嗜人T淋巴细胞病毒(HTLV-1、HTLV-2)感染。HTLV通过性接触、母乳喂养或暴露于污染的血液传播。该病毒活化了称作Th1细胞的T<sub>H</sub>细胞亚群,导致它们过度增殖及过量产生Th1相关的细胞因子(例如,IFN-γ 和TNF-α)。这转而导致抑制 Th2淋巴细胞及减少Th2细胞因子产生(例如,IL-4、IL-5、IL-10和IL-13),造成感染宿主对入侵生物发起足够免疫反应的能力降低,所述能力需要Th2-依赖性反应以便清除(例如,寄生虫性感染、产生粘膜抗体和体液抗体)。

[0614] HTLV感染引起机会性感染,所述机会性感染导致支气管扩张症、皮炎和葡萄球菌属物种(*Staphylococcus* spp.)和类圆线虫属物种(*Strongyloides* spp.)重复感染,导致死于多菌性败血症(polymicrobial sepsis)。HTLV感染还可以直接导致成人T细胞白血病/淋巴瘤和进行性脱髓鞘性上运动神经元病,称作HAMA/TSP。清除HTLV潜伏感染将具有巨大的临床获益。抗 PD-1抗体分子可以出于治疗优势与HTLV感染的常规治疗组合。

[0615] 在另一个实施方案中,感染是人乳头瘤病毒(HPV)。HPV主要侵袭角质形成细胞并以两种形式出现:皮肤型和生殖器型。认为其传播通过直接接触和/或性活动发生。皮肤和生殖器 HPV感染均可以导致疣和潜伏感染及有时反复感染,这受控于宿主免疫力,所述宿主免疫力控制症状并阻止疣出现,但是留下能够向其他宿主传播感染的宿主。

[0616] HPV感染还可以导致某些癌症,如宫颈、肛门、外阴、阴茎和口咽癌。不存在已知的

HPV感染治愈措施,但是当前治疗是局部施用咪喹莫特,其刺激免疫系统攻击受影响的区域。清除HPV潜伏感染将具有巨大的临床获益。抗PD-1抗体分子可以出于治疗优势与HPV感染的常规治疗组合。

[0617] 细菌性感染

[0618] 造成通过本发明方法可治疗的感染的病原菌的一些例子包括梅毒菌、衣原体、立克次体菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和淋球菌(*conococci*)、克雷伯菌、变形菌、沙雷菌、假单胞菌、军团菌、白喉杆菌、沙门氏菌、芽孢杆菌、霍乱菌、破伤风菌、肉毒杆菌、炭疽菌、鼠疫菌、钩端螺旋体病菌和莱姆病菌。抗PD-1抗体分子可以与现有治疗方式组合用于前述感染。例如,梅毒治疗包括青霉素(例如,青霉素G)、四环素、多西环素、头孢曲松和阿奇霉素。

[0619] 伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)引起的莱姆病通过蜱叮咬传播至人。本病起初表现为局限性皮疹,随后是流感样症状,包括不适、发热、头痛、颈部僵硬和关节痛。稍后,表现可以包括游走性和多关节型关节炎、神经系统累及和心脏累及伴颅神经麻痹和神经根病、心肌炎和心率失常。一些莱姆病病例具有迁延性,导致类似于三期梅毒的不可逆性损伤。莱姆病当前疗法主要包括施用抗生素。可以用羟氯喹或甲氨蝶呤治疗抗生素耐药型菌株。具有神经病理性疼痛的抗生素难治的患者可以用加巴喷丁治疗。米诺环素可以有益于伴有神经系统表现或其他炎性表现的晚期/慢性莱姆病。

[0620] 其他形式的疏螺旋体病,如因回归热疏螺旋体(*B. recurrentis*)、赫姆斯疏螺旋体(*B. hermsii*)、*B. turicatae*、*B. parikeri*、西班牙疏螺旋体(*B. hispanica*)、杜通疏螺旋体(*B. duttonii*)和波斯疏螺旋体(*B. persica*)产生的那些,以及钩端螺旋体病(例如,钩端螺旋体(*L. interrogans*)),一般自发消散,除非血液滴度达到造成肝内阻塞的浓度。

[0621] 真菌和寄生虫

[0622] 造成通过本发明方法可治疗的感染的致病真菌的一些例子包括假丝酵母(白假丝酵母(*Candida albicans*)、克柔假丝酵母(*Candida krusei*)、光滑假丝酵母(*Candida glabrata*)、热带假丝酵母(*Candida tropicalis*)等)、新型隐球酵母(*Cryptococcus neoformans*)、曲霉(*Aspergillus*) (烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)等)、毛霉目(*Mucorales*) (毛霉(*mucor*)、犁头霉(*bsidia*)、根霉(*rhizophus*))、申克孢子丝菌(*Sporothrix schenkii*)、皮炎芽生菌(*Blastomycetes dermatitidis*)、巴西副球孢子菌(*Paracoccidioides brasiliensis*)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*) 和荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)。

[0623] 造成通过本文所述方法可治疗的感染的寄生虫的一些例子包括包括痢疾阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、结肠小袋纤毛虫(*Balantidium coli*)、福氏耐格里变形虫(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴属物种(*Acanthamoeba sp.*)、蓝氏贾第鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、隐孢子虫属物种(*Cryptosporidium sp.*)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、田鼠巴贝虫(*Babesia microti*)、布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、枯氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼原虫(*Leishmania donovani*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)和巴西日圆线虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

[0624] 其它联合疗法

[0625] 本文中提供抗PD-1抗体分子与一种或多种第二治疗药的组合。本节中的许多组合

可用于治疗癌症,但是还描述了其他适应症。本节着重于抗PD-1抗体分子与表7中所述一种或多种活性剂的组合,所述抗PD-1抗体分子任选地与一种或多种免疫调节剂(例如,抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子、或抗PD-L1抗体分子)组合。在下文的组合中,在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括:

[0626] (a) 包括SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的重链可变区(VH);和包括SEQ ID NO:13的 VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3 氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0627] (b) 包括选自SEQ ID NO:1的VHCDR1;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和 SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列的VH;以及SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列, SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的VL;

[0628] (c) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列的 VL;或

[0629] (d) 包括SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸的VH;以及包括SEQ ID NO:10的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:32的VLCDR3氨基酸序列的 VL。

[0630] 在下文的组合中,在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包括(i)重链可变区(VH),其包括选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:224的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;以及(ii)轻链可变区(VL),其包括SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:13的VLCDR1氨基酸序列,SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:14的VLCDR2氨基酸序列,和SEQ ID NO:32或SEQ ID NO:33的VLCDR3氨基酸序列。

[0631] 在一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PKC抑制剂Sotрастaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PKC抑制剂是Sotрастaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Sotрастaurin(化合物A1)或如PCT公开号WO 2005/039549中所述的化合物组合使用、以治疗疾病如癌症、黑素瘤、非霍奇金淋巴瘤、炎性肠病、移植排斥、眼科疾病或银屑病。

[0632] 在某些实施方案中,Sotрастaurin(化合物A1)以约20至600mg,例如,约200至约600mg、约50mg至约450mg、约100mg至400mg、约150mg至350mg或约200mg至300mg,例如,约50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或3次。

[0633] 在一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与BCR-ABL抑制剂TASIGNA(化合物A2或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物)组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂是TASIGNA或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子是与TASIGNA(化合物A2)或如PCT公开号WO 2004/005281中

所述的化合物)组合使用,以治疗疾病如淋巴细胞白血病、帕金森病、神经系统癌症、黑素瘤、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、髓样白血病、头颈癌或肺动脉高压。

[0634] 在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂或TASIGNA以约300mg(例如,每日二次,例如,用于新诊断的Ph+ CML-CP)或约400mg,例如,每日二次,例如,用于抵抗性或非耐受性 Ph+ CML-CP和CML-AP)的剂量施用。BCR-ABL抑制剂或化合物A2以约300-400mg的剂量施用。

[0635] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与HSP90抑制剂如5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号W0 2010/060937或W0 2004/072051中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HSP90抑制剂是5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号W0 2010/060937或W0 2004/072051中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或如PCT公开号W0 2010/060937或W0 2004/072051 中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、乳腺癌、消化道/胃肠道癌、胰腺癌、结直肠癌、实体瘤或造血疾病。

[0636] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PI3K和/或mTOR的抑制剂、Dactolisib(化合物A4) 或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号W0 2006/122806中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K和/或mTOR抑制剂是Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号W0 2006/122806中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c] 喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号W0 2006/122806中描述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、前列腺癌、白血病(例如,淋巴细胞白血病)、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、实体瘤或肝癌。

[0637] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与FGFR抑制剂3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是 3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与化合物A5或如US 8,552,002中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如消化道/胃肠道癌、血液学癌或实体瘤。

[0638] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)以约100-125mg(例如,每日),例如,约100mg 或约125mg的剂量施用。

[0639] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PI3K抑制剂Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号 WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号 WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如,前列腺癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、白血病、卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、乳腺癌、女性生殖系统癌、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤、实体瘤、非霍奇金淋巴瘤、造血疾病或头颈癌。

[0640] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或Buparlisib(化合物A6)以约100mg(例如,每日)的剂量施用。

[0641] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与FGFR抑制剂8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号 WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR 抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如以血管生成为特征的癌症。

[0642] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)以这样的剂量施用,所述剂量例如是每人每日大约3mg至大约5g、更优选地大约10mg至大约1.5g、任选地分成可以例如相同规格的1 至3个单次剂量。

[0643] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PI3K抑制剂(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号 WO 2010/029082 公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO 2010/029082公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1 抗体分子与(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO 2010/029082公开的化合物组合使用,以治疗疾病如胃癌、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、实体瘤和头颈癌。

[0644] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4- 基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)以约150-300、200-300、200-400或300-400 mg(例如,每日),例如,约200、300或400mg的剂量施用。

[0645] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分

子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)或在PCT公开号W0 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)是在PCT公开号W0 2010/149755中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与PCT公开号W0 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗前列腺癌。

[0646] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与HDM2抑制剂(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号W0 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HDM2抑制剂是(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号W0 2011/076786中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物 A10)或在PCT公开号W0 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤。

[0647] 在一个实施方案中,HDM2抑制剂或(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物 A10)以约400至700mg的剂量施用,例如,每周施用3次,使用2周和停用1周。在一些实施方案中,该剂量是约400、500、600或700mg;约400-500、500-600或600-700mg,例如,每周施用3次。

[0648] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与铁螯合剂地拉罗司(也称作EXJADE;化合物A11)或在 PCT公开号W01997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,铁络合剂是地拉罗司或在PCT公开号W01997/049395中公开的化合物。在一个实施方案中,铁络合剂是地拉罗司(化合物A11)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与地拉罗司(化合物A11)或在PCT公开号W01997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗铁过量、血色素沉着症或脊髓发育不良。

[0649] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与芳香酶抑制剂、来曲唑(也称作弗隆(FEMARA);化合物A12)或在US 4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,芳香酶抑制剂是来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1抗体分子与来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、平滑肌肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、女性生殖系统癌或激素缺乏症。

[0650] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PI3K抑制剂,例如,泛PI3K抑制剂、(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-二嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号W0 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,

例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-二嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号W0 2013/124826中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-二嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号W0 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或晚期实体瘤。

[0651] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与p53和/或p53/Mdm2相互作用的抑制剂(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号W0 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,p53和/或p53/Mdm2相互作用抑制剂是(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号W0 2013/111105中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号W0 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或软组织肉瘤。

[0652] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号W0 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CSF-1R 酪氨酸激酶抑制剂是4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号W0 2005/073224中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-1 抗体分子与4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物 A15)或在PCT公开号W0 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症。

[0653] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂,如甲磺酸伊马替尼(也称作GLEEVEC;化合物A16)或在PCT公开号W01999/003854中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,描述的疾病。在一个实施方案中,凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂是甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号W0 1999/003854中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号W01999/003854 中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、黑素瘤、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤、肝癌、头颈癌、哮喘、多发性硬化、过敏、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化或类风湿性关节炎。

[0654] 在某些实施方案中,甲磺酸伊马替尼(化合物A16)以约100至1000mg,例如,约200mg 至800mg、约300mg至700mg或约400mg至600mg,例如,约200mg、300mg、400mg、500mg、

600mg或700mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2 次或3次。在一个实施方案中,甲磺酸伊马替尼以每日约100mg至600mg,例如,每日约 100mg、200mg、260mg、300mg、400mg或600mg的口服剂量施用。

[0655] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与JAK抑制剂2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514 中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK 抑制剂是2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物 A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中, PD-1抗体分子与2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如结直肠癌、髓样白血病、血液学癌、自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

[0656] 在一个实施方案中,JAK抑制剂或2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4] 三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐以约400-600mg(例如,每日),例如,约400、500或600mg或约400-500或500-600mg的剂量施用。

[0657] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与JAK抑制剂磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI;化合物 A18)或在PCT公开号WO 2007/070514公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK抑制剂是磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号 WO 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如前列腺癌、淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、肺癌、白血病、恶病质、乳腺癌、胰腺癌、类风湿性关节炎、银屑病、结直肠癌、髓样白血病、血液学癌、自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。

[0658] 在一个实施方案中,JAK抑制剂或磷酸鲁索利替尼(化合物A18)以约15-25mg,例如,每日二次的剂量施用。在一些实施方案中,该剂量是约15、20或25mg或约15-20或20-25mg。

[0659] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物 A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,DAC抑制剂是帕比司他(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与帕比司他(化合物A19)、在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如小细胞肝癌、呼吸/ 胸癌症、前列腺癌、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、骨癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统癌症、白血病、HIV/AIDS、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤、髓样白血病、血液学癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、头颈癌、造血疾病或肝癌。

[0660] 在一个实施方案中,DAC抑制剂或帕比司他(化合物A19)以约20mg(例如,每日)的

剂量施用。

[0661] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与细胞色素P450、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂(例如,11B2),Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号W0 2007/024945中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,细胞色素P450、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂是Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号W0 2007/024945中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Osilodrostat(化合物 A20)或在PCT公开号W0 2007/024945中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如Cushing综合征、高血压或心力衰竭。

[0662] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰) 嘧唑-2-基) 吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IAP抑制剂是(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰) 嘙唑-2-基) 吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基) 丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1 抗体分子与(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰) 嘙唑-2-基) 吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或造血疾病。

[0663] 在一个实施方案中,IAP抑制剂或(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰) 嘙唑-2-基) 吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg的剂量施用。

[0664] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与Smoothened (SMO) 抑制剂,磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基) 吡嗪-2-基) 丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号W0 2007/131201或W0 2010/007120中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,SMO抑制剂是磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基) 吡嗪-2-基) 丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号W0 2007/131201或W0 2010/007120中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2- 甲基哌嗪-1-基) 吡嗪-2-基) 丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号W0 2007/131201或W0 2010/007120中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、髓母细胞瘤、小细胞肝癌、前列腺癌、基底细胞癌、胰腺癌或炎症。

[0665] 在某些实施方案中,磷酸Sonidegib(化合物A22)以约20至500mg,例如,约40mg至400mg、约50mg至300mg或约100mg至200mg,例如,约50mg、100mg、150mg、200 mg、250mg或300mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或3 次。

[0666] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与A1k抑制剂色瑞替尼(也称作ZYKADIA;化合物A23) 或在PCT公开号W0 2007/131201中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所

述的疾病。在一个实施方案中,A1k抑制剂是色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号W0 2007/131201中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号W0 2007/131201中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌或实体瘤。

[0667] 在一个实施方案中,A1k抑制剂或色瑞替尼(化合物A23)以大约750mg,例如,每日一次的剂量施用。

[0668] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与JAK和/或CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK和/或CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在US 8,415,355或US 8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如淋巴瘤、神经系统癌症、黑素瘤、乳腺癌或实体瘤。

[0669] 在一个实施方案中,JAK和/或CDK4/6抑制剂或7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)以大约200-600mg(例如,每日)的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约200、300、400、500或600mg或约200-300、300-400、400-500或500-600mg的剂量施用。

[0670] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与催乳素受体(PRLR)抑制剂、如美国专利7,867,493中公开的人单克隆抗体分子(化合物A26)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PRLR抑制剂是在US 7,867,493中公开的人单克隆抗体(化合物A26)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与美国专利7,867,493中描述的人单克隆抗体分子(化合物A26)组合使用,以治疗疾病如,癌症、前列腺癌或乳腺癌。

[0671] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与PIM激酶抑制剂N-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号W0 2010/026124 中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PIM 激酶抑制剂是N-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号W0 2010/026124中公开的化合物。在一个实施方案中,抗 PD-1抗体分子与N-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号W0 2010/026124中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、髓样白血病或非霍奇金淋巴瘤。

[0672] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与Wnt信号传导抑制剂2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号W0 2010/

101849中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号W0 2010/101849中公开的化合物。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号W0 2010/101849中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤(例如,头颈癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、胰腺癌或结肠癌)。

[0673] 在某些实施方案中,2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)以约1至50mg,例如,约2mg至45mg、约3mg至40mg、约5mg至35mg、5mg至10mg或约10mg至30mg,例如,约2mg、5mg、10mg、20mg、30mg或40mg 的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或3次。

[0674] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与BRAF抑制剂Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号W0 2011/025927中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BRAF抑制剂是Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号W0 2011/025927中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号W0 2011/025927中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌、黑素瘤或结直肠癌。

[0675] 在一个实施方案中,BRAF抑制剂或Encorafenib(化合物A29)以约200-300、200-400或 300-400mg(例如,每日)的剂量施用。在一个实施方案中,化合物以约200、约300或约400mg 的剂量施用。

[0676] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号W0 2011/101409中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号W0 2011/101409中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号 W0 2011/101409中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、套细胞淋巴瘤、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、鳞状细胞食管癌或乳腺癌。

[0677] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与HER3抑制剂化合物A31或在PCT公开号W0 2012/022814中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HER3抑制剂是化合物A31或在PCT公开W0 2012/022814中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与化合物A31或在PCT公开W0 2012/022814中公开的化合物组合使用,

以治疗疾病如胃癌、食管癌、头颈癌、鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌(例如,转移性乳腺癌)或消化道/胃肠道癌。

[0678] 在一些实施方案中,化合物A31是人单克隆抗体分子。

[0679] 在一个实施方案中,HER3抑制剂或化合物A31以约3、10、20或40mg/kg(例如,每周一次(QW))的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约3-10、10-20或20-40mg/kg的剂量施用。

[0680] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与FGFR2和/或FGFR4抑制剂-化合物A32或在公布PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物(例如,针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb12425)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR2和/或FGFR4抑制剂是化合物A32或在PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与化合物A32或如表7中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、胃癌、乳腺癌、横纹肌肉瘤、肝癌、肾上腺癌、肺癌、食管癌、结肠癌或子宫内膜癌。

[0681] 在一些实施方案中,化合物A32是针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb12425。

[0682] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如,针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,M-CSF抑制剂是化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与化合物A33或如PCT公开号WO 2004/045532中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、前列腺癌、乳腺癌或色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)。

[0683] 在实施方案中,化合物A33是针对M-CSF的单克隆抗体分子或其片段(例如,Fab片段)。在实施方案中,M-CSF抑制剂或化合物A33以约10mg/kg的平均剂量施用。

[0684] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与MEK抑制剂Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,MEK抑制剂是Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌、多系统遗传病、黑素瘤、卵巢癌、消化道/胃肠道癌、类风湿性关节炎或结直肠癌。

[0685] 在一个实施方案中,MEK抑制剂或Binimetinib(化合物A34)以约45mg(例如,每日二次)的剂量施用。

[0686] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与c-KIT、组胺释放、F1t3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂,米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,抑制剂是米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物。在一个实施方案中,c-KIT、

组胺释放、F1t3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂是米哚妥林.在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号W0 2003/037347中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、结直肠癌、髓样白血病、骨髓增生异常综合征、年龄相关性黄斑退化、糖尿病并发症或皮肤疾病。

[0687] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与TOR抑制剂(例如,mTOR抑制剂),依维莫司(也称作AFINITOR;化合物A36)或在PCT公开号W0 2014/085318中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,TOR抑制剂是依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号W0 2014/085318中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与依维莫司(化合物A36)组合使用,以治疗疾病如间质性肺病、小细胞肝癌、呼吸道/胸腔癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肉瘤、年龄相关性黄斑变性、骨癌、结节性硬化、非小细胞肺癌、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统疾病、星形细胞瘤、宫颈癌、神经系统癌症、白血病、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、癫痫、乳腺癌或膀胱癌。

[0688] 在一个实施方案中,TOR抑制剂或依维莫司是(化合物A36)以约2.5-20mg/日的剂量施用。在一个实施方案中,化合物以约2.5、5、10或20mg/日,例如,约2.5-5、5-10或10-20mg/日的剂量施用。

[0689] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与VEGFR-2、PDGFR $\beta$ 、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号W0 2007/030377中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,VEGFR-2、PDGFR $\beta$ 、KIT或Raf 激酶C中一者或多者的抑制剂是1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号W0 2007/030377 中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号W0 2007/030377中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、黑素瘤或实体瘤。

[0690] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与生长激素抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂,二天冬氨酸帕瑞肽(也称作SIGNIFOR;化合物A38)或在PCT公开号W0 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,生长激素抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂是二天冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在PCT公开号W0 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与二天冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在PCT公开号W0 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如前列腺癌、内分泌癌、神经系统癌症、皮肤癌(例如,黑素瘤)、胰腺癌、肝癌、Cushing综合征、胃肠病、肢端肥大症、肝和胆管疾病或肝硬化。

[0691] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与信号转导调节物和/或血管生成抑制剂多韦替

尼 (Dovitinib) (化合物A39) 或在PCT公开号W0 2009/115562中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,信号转导调节物和/或血管生成抑制剂是多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号W0 2009/115562中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号W0 2009/115562中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、呼吸/胸癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、内分泌癌或神经系统遗传病。

[0692] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号 WO 2013/184757中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,EGFR抑制剂是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症,例如,实体瘤。

[0693] 在一个实施方案中,EGFR抑制剂或(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)以150-250mg(例如,每日)的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约150、200或250mg或约150-200或200-250mg 的剂量施用。

[0694] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与ALK抑制剂N<sup>6</sup>-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号W0 2008/073687中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,ALK抑制剂是N<sup>6</sup>-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号W0 2008/073687中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与N<sup>6</sup>-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号W0 2008/073687中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、非小细胞肺癌(NSCLC)或神经母细胞瘤。

[0695] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与IGF-1R抑制剂3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N<sup>2</sup>-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)或5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,描述的疾病。在一个实施方案中,IGF-1R抑制剂是3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)。

啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N<sup>2</sup>-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号W0 2010/002655中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N<sup>2</sup>-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号W0 2010/002655中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或肉瘤。

[0696] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与P-糖蛋白1抑制剂Valspodar(也称作AMDRAY;化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,P-糖蛋白1抑制剂是Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或抗药性肿瘤。

[0697] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与一种或多种VEGFR抑制剂、琥珀酸瓦他拉尼(化合物 A47)或在EP 296122中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,VEGFR抑制剂是琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物组合使用,以治疗癌症。

[0698] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与IDH抑制剂或在W0 2014/141104中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中, IDH抑制剂是在PCT公开号W0 2014/141104中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与W0 2014/141104中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0699] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与BCL-ABL抑制剂或在PCT公开号W0 2013/171639、W0 2013/171640、W0 2013/171641或W0 2013/171642中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCL-ABL抑制剂是在PCT公开号W0 2013/171639、W0 2013/171640、W0 2013/171641或W0 2013/171642中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与PCT公开号W0 2013/171639、W0 2013/171640、W0 2013/171641或W0 2013/171642中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0700] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与c-RAF抑制剂或在PCT公开号W0 2014/151616中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,c-RAF抑制剂是化合物A50或在PCT公开号W0 2014/151616中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与PCT公开号W0 2014/151616中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0701] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1抗体分子)与ERK1/2ATP竞争性抑制剂或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,ERK1/2ATP竞争性抑制剂是在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物。在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子与组合使用化合物A51或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物以治疗疾病如癌症。

[0702] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子与选自化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29和化合物A33的一种或多种活性剂组合施用。

[0703] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体分子与在免疫细胞测定中(例如,在huMLR测定、T细胞增殖测定和B细胞增殖测定的一者或者多者中)具有已知活性的抗癌剂组合施用。下文描述示例性测定。基于这些测定,可以计算每种测试活性剂的IC<sub>50</sub>。在实施方案中,抗癌剂例如具有0-1μM、1-4μM或大于4μM,例如,4-10μM或4-20μM的IC<sub>50</sub>。在实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或者多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0704] 在一些实施方案中,化合物A28(或与化合物A28相关的化合物)以大约5-10或10-30mg 的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A22(或与化合物A22相关的化合物)以约200mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A17(或与化合物A17相关的化合物)以大约400-600mg 的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A16(或与A16化合物相关的化合物)以施用大约 400-600mg PO qDay的剂量。在一些实施方案中,化合物A29(或与化合物A29相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A24(或与化合物A24 相关的化合物)以大约200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A23(色瑞替尼)(或与色瑞替尼相关的化合物)以大约750mg每日一次的剂量施用。在一些实施方案中,化合物 A8(或与化合物A8相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A5(或与化合物A5相关的化合物)以大约100-125mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A6(或与化合物A6相关的化合物)以约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A1(或与化合物A1相关的化合物)以大约200-300或200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A40(或与化合物A40相关的化合物)以大约150-250mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A10(或与化合物A10相关的化合物)以大约400至700mg的剂量施用,例如,每周施用3次,使用2周和停用1周。在一些实施方案中,BCR-ABL抑制剂以大约20mg bid-80mg bid的剂量施用。

[0705] 下文提供示例性huMLR测定和B细胞或T细胞增殖测定。

[0706] 人混合的淋巴细胞反应

[0707] 混合的淋巴细胞反应(MLR)是一种功能测定,其测量来自一名个体(反应者)的淋巴细胞对来自另一名个体(刺激者)的淋巴细胞的增殖性反应。为了进行同种异型MLR,来自三名供者的外周血单核细胞(PBMC)从HLA型未知的暗黄覆盖层分离(来自Bern and Aarau,瑞士的Kantonsspital Blutspendezentrum)。在0.2mL含有RPMI 1640GlutaMAX™与10%胎牛血清(FCS)、100U青霉素/100μg链霉素、50μM 2-巯基乙醇的培养基中以2x10<sup>5</sup>制备细胞。通过按1:1 比率混合来自两名不同供者的PBMC,建立单个双向反应,并且在存在或不存在测试化合物的8点浓度范围下,在平底96孔组织培养板中于37℃,5%CO<sub>2</sub>一式三份进行6天

共培养。细胞用<sup>3</sup>H-TdR (1μCi/0.2mL) 脉冲最后培养的16小时并且使用掺入的放射性活度作为细胞增殖的度量。对每种化合物计算抑制50%最大hu MLR反应的浓度 (IC<sub>50</sub>)。使用环孢菌素作为 huMLR抑制作用的阳性对照。

[0708] 人B细胞增殖测定

[0709] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受负向B细胞分离。在平底 96孔培养板中,将B细胞以9.10<sup>4</sup>个/孔的浓度重悬于培养基 (RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1xITS (胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸) 中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗IgM抗体分子 (30μg/mL) 和IL-4 (75ng/mL) 或通过CD40配体 (3μgmL) 和IL-4 (75ng/mL) 进行B细胞刺激。在37℃、10%CO<sub>2</sub>培养72小时后,用<sup>3</sup>H-TdR (1μCi/孔) 脉冲细胞最后培养的6小时。随后收获B细胞并使用闪烁计数器测量胸苷的掺入。计算每种重复处理的均值并且将这些数据在XLfit 4中作图以确定相应的IC<sub>50</sub>值。

[0710] 人T细胞增殖测定

[0711] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受T细胞负向分离。在平底 96孔培养板中,将B细胞以8.10<sup>4</sup>个/孔的浓度配制于培养基 (RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1xITS (胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸) 中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗CD3抗体分子 (10μgmL) 或通过人抗CD3抗体分子 (5μg/mL) 和抗CD28抗体分子 (1μg/mL) 进行T细胞刺激。在37℃、10%CO<sub>2</sub>培养72小时后,用<sup>3</sup>H-TdR (1μCi/孔) 脉冲细胞最后培养的6小时。通过胸苷的掺入测量细胞增殖,从而允许确定每种测试化合物的IC<sub>50</sub>。

[0712] 免疫系统的下调调节剂

[0713] 在可替换的实施方案中,将本文中公开的抗PD-1抗体分子用于产生B7-H1或PD-1的抗独特型肽或抗体 (Wallmann, J. 等 (2010) "Anti-Ids in Allergy: Timeliness of a Classic Concept," World Allergy Organiz.J.3 (6) :195-201; Nardi, M. 等 (2000) "Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-Gpiiia Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients," J.Exp. Med.191 (12) : 2093-2100) 或模拟物 (Zang, Y.C. 等 (2003) "Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells," Int.Immunol.15 (9) :1073-1080; Loiarro, M. 等 (Epub 2010Apr.8) "Targeting TLR/IL-1R Signalling In Human Diseases," Mediators Inflamm.2010:674363)。这样的分子可以用作PD-1的替代品,并且由此将其施用于受试者可以通过模拟或促进B7-H1-PD-1结合而下调受试者的免疫系统。这样的分子在移植植物抗宿主疾病的治疗中具有实用性。相似地, i) 增强此类抗体与此类受体/配体之间的结合或 ii) 直接结合B7-H1或PD-1时引发信号传导的激动剂抗体,可以通过直接或间接激动受体活性,具有作为B7-H1-PD-1信号传导激动剂的用途,以及因此在炎症和自身免疫疾病的治疗中具有用途。

[0714] 表现出免疫特异性结合PD-1和B7-H1两者的双特异性抗体能够结合APC和T细胞,并且由此促进APC和T细胞的共同定位。该共同定位有助于这些细胞通过未与抗体复合的B7-H1和PD-1分子,或通过共抑制性分子,结合在一起的能力。这样的结合可以引起接受者

的免疫系统的下调。

[0715] 免疫系统的下调在炎症和自身免疫疾病以及移植抗宿主疾病(GvHD)的治疗中是期望的。可以通过施用本发明抗体治疗的自身免疫疾病的实例包括,但不限于,斑秃(alopecia greata)、强制性脊柱炎(ankylosing spondylitis)、抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome)、自身免疫性阿狄森氏病(autoimmune Addison's disease)、肾上腺自身免疫疾病、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)、自身免疫性卵巢炎和睾丸炎(autoimmune oophoritis and orchitis)、自身免疫性血小板减少症(autoimmune thrombocytopenia)、白塞病(Behcet's disease)、大疱性类天疱疮(bullous pemphigoid)、心肌病(cardiomyopathy)、乳糜泻-皮炎(celiac sprue-dermatitis)、慢性疲劳免疫功能障碍综合征(chronic fatigue immune dysfunction syndrome(CFIDS))、慢性炎性脱髓鞘性多神经病(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)、Churg-Strauss综合征、疤痕性类天疱疮(cicatrical pemphigoid)、CREST综合征、冷凝集素病(cold agglutinin disease)、克罗氏病(Crohn's disease)、盘状狼疮(discoid lupus)、特发性混合性冷球蛋白血症(essential mixed cryoglobulinemia)、纤维肌痛-纤维肌炎(fibromyalgia-fibromyositis)、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、Graves'病、Guillain-Barre、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis)、特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenia purpura(ITP))、IgA神经病、幼年型关节炎(juvenile arthritis)、扁平苔藓病/lichen planus)、红斑狼疮(lupus erythematosus)、梅尼埃病(Meniere's disease)、混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease)、多发性硬化(multiple sclerosis)、视神经脊髓炎(Neuromyelitis optica(NMO))、1型或免疫介导的糖尿病(diabetes mellitus)、重症肌无力(myasthenia gravis)、寻常型天疱疹(pemphigus vulgaris)、恶性贫血(pernicious anemia)、结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa)、多软骨炎(polychondritis)、多腺体综合征(polyglandular syndromes)、风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatica)、多肌炎(polymyositis)和皮肌炎(dermatomyositis)、原发性无丙种球蛋白血症(primary agammaglobulinemia)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、牛皮癣(psoriasis)、牛皮癣关节炎(psoriatic arthritis)、雷诺氏现象(Raynauld's phenomenon)、莱特尔综合症(Reiter's syndrome)、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis)、结节病(sarcoidosis)、硬皮病(scleroderma)、Sjogren's综合征、全身肌强直综合征(stiff-man syndrome)、全身性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、红斑狼疮(lupus erythematosus)、大动脉炎(takayasu arteritis)、颞动脉炎/巨细胞动脉炎(temporal arteritis/giant cell arteritis)、横贯性脊髓炎(transverse myelitis)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、葡萄膜炎(uveitis)、脉管炎(vasculitides)(如疱疹样皮炎血管炎(dermatitis herpetiformis vasculitis))、白癜风(vitiligo)和韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[0716] 根据本发明的方法可以预防、治疗或管理的炎性疾病的实例包括,但不限于,哮喘(asthma)、脑炎(encephalitis)、炎性肠病(inflammatory bowel disease)、慢性梗阻性肺

病 (chronic obstructive pulmonary disease (COPD))、变应性疾病 (allergic disorders)、脓毒性休克 (septic shock)、肺纤维化 (pulmonary fibrosis)、未分化脊柱关节病 (undifferentiated spondyloarthropathy)、未分化关节病 (undifferentiated arthropathy)、关节炎 (arthritis)、炎性骨溶解 (inflammatory osteolysis) 以及由慢性病毒或细菌感染引起的慢性炎症。

[0717] 因此,本发明的抗体及其抗原结合片段在炎性和自身免疫疾病的治疗中具有实用性。

[0718] 诊断用途

[0719] 在一个方面,本发明提供用于检测PD-1蛋白在体外(例如,在生物样品中,如组织活检样品,例如,来自癌组织)或体内(例如,受试者中体内成像)存在的诊断方法。该方法包括: (i) 使样品与本文所述的抗体分子接触或向受试者施用,抗体分子; (任选地) (ii) 接触参比样品,例如,对照样品(例如,对照生物样品,如血浆、组织活检样品)或对照受试者); 和 (iii) 检测在抗体分子和样品或受试者或对照样品或受试者之间复合物的形成,其中相对于对照样品或受试者,样品或受试者中复合物形成的变化,例如,统计显著变化提示样品中存在PD-1。抗体分子可以直接或间接地用可检测物质标记以促进检测结合或未结合的抗体。合适的可检测物质包括各种酶、辅基、荧光物质、发光物质和放射性物质,如上文所述和下文更详细地描述。

[0720] 当指用于检测多肽的样品时,术语“样品”包括但不限于细胞、细胞裂解物、蛋白质或细胞的膜提取物、体液或组织样品。

[0721] 可以通过测量与PD-1抗原结合的结合分子或未结合的结合分子或使之可视化,检测抗体分子和PD-1之间的复合物形成。可以使用常规的检测测定,例如,酶联免疫吸附测定 (ELISA)、放射免疫测定 (RIA) 或组织免疫组织化学。作为标记抗体分子的替代,可以通过竞争免疫测定分析样品中PD-1的存在,所述竞争免疫测定使用以可检测物质标记的标准物和未标记的抗体分子。在这种测定中,将生物样品、经标记的标准物和抗体分子合并,并且测定与未标记的结合分子结合的经标记的标准物的量。样品中PD-1的量反比于结合至抗体分子的经标记的标准物的量。

[0722] 核酸

[0723] 本发明还以包含下述核苷酸序列的核酸为特征,所述核苷酸序列编码如本文所述的抗 PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区和CDR或超变环。例如,本发明特征在于第一核酸和第二核酸,所述第一核酸和第二核酸分别编码选自本文公开的一种或多种抗体分子的抗 PD-1抗体分子的重链可变区和轻链可变区。核酸可以包含如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上相同的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同或者与本文各表中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[0724] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个或多个置换(例如,保守性置换)的序列)。在其他实施方案中,核酸可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,所述轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或

更多相同和/或具有一个或多个置换(例如,保守性置换)的序列)。又一个实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或超变环的核苷酸序列,所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个或更多个置换(例如,保守性置换)的序列)。

[0725] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列,与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中,核酸分子可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或超变环的核苷酸序列,所述轻链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列,或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中,核酸分子可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或超变环的核苷酸序列,所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。

[0726] 在另一个方面,本申请以含有本文所述核酸的宿主细胞和载体为特征。核酸可以存在于单个载体或单独的载体中,所述载体存在于相同的宿主细胞或单独的宿主细胞中,如本文中更详细描述。

[0727] 载体

[0728] 本文中进一步提供载体,所述载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸序列。在一个实施方案中,载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一个实施方案中,载体包含本文所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、 $\lambda$ 噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[0729] 可以使用众多载体系统。例如,一个类别的载体利用衍生自动物病毒例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯肉瘤病毒、MMTV或MOMLV)或SV40病毒的DNA元件。另一类载体利用衍生自RNA病毒如Semliki森林病毒、东方马脑炎病毒和黄病毒的RNA元件。

[0730] 另外,可以通过引入允许选择已转染的宿主细胞的一个或多个标记物,选出已经稳定并入DNA至其染色体中的细胞。标记物可以例如向营养缺陷型宿主提供原养型、杀生物抗性(例如,抗生素)或重金属(如铜)抗性等。可选择标记基因可以与待表达的DNA序列直接连接或通过共转化引入相同的细胞中。也可能需要额外元件以便最佳合成mRNA。这些单元可以包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[0731] 一旦已经制备了用于表达的含有构建体的表达载体或DNA序列,则可以将表达载体转染或引入适宜的宿主细胞中。多种技术可以用来实现这个目的,如,例如,原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒的转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下,将细胞在培养基中培育并且筛选适宜的活性。

[0732] 用于培养所产生的转染细胞和用于回收产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的并且可以基于本说明书,根据使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞变

动或优化。

[0733] 细胞

[0734] 本发明也提供宿主细胞,所述宿主细胞包含编码如本文所述的抗体分子的核酸。

[0735] 在一个实施方案中,将宿主细胞基因工程化以包含编码抗体分子的核酸。

[0736] 在一个实施方案中,通过使用表达盒,将宿主细胞基因工程化。短语“表达盒”指能够在与这类序列相容的宿主中影响基因表达的核苷酸序列。这类盒可以包含启动子、附带或不附带内含子的可读框和终止信号。也可以使用在实现表达时必需或有益的额外因子,如,例如,诱导型启动子。

[0737] 本发明也提供包含本文所述载体的宿主细胞。

[0738] 细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。合适的真核细胞包括但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞、和MDCKII 细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于Sf9细胞。

[0739] 表1.鼠、嵌合和人源化抗体分子的氨基酸和核苷酸序列。抗体分子包括鼠mAb BAP049、嵌合mAb BAP049-chi和BAP049-chi-Y,以及人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和 BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E。显示了重链和轻链CDR、重链和轻链可变区以及重链和轻链的氨基酸和核苷酸序列。

<b>BAP049 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
		QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTLVTVSA
SEQ ID NO: 6	VH	

		CAGGTCCAGCTGCAGCAACCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAAGCTGGATGCACGGTGAGGGCAGAGGCCCTGGA CAAGGCCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTG GTCACTGTCTCTGCA	
		QVQLQQSGSELVVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQTLTVSA	
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAAGCTGGATGCACGGTGAGGGCAGAGGCCCTGGA CAAGGCCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAAGGGACTCTG GTCACTGTCTCTGCA	
		SEQ ID NO: 9 DNA VH	
<b>[0741]</b>	<b>BAP049 LC</b>		
	SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
	SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
	SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
	SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
	SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
	SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGGGTKLEIK	
		SEQ ID NO: 16 VL	
		SEQ ID NO: 17 DNA VL	
<b>BAP049-chi HC</b>			
	SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
	SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
	SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTYGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVQLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCAGCTGCAGCAGCCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGCTGCAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAATGGATGCAGCTGGTGAGGCAGAGGCCTGG CAAGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGGCTGTCCCTACAGTCCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGCAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVQLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTTCYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCAGCTGCAGCAGCCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGCTGCAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAATGGATGCAGCTGGTGAGGCAGAGGCCTGG CAAGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGGCTGTCCCTACAGTCCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGCAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG

[0742]

[0743]

		ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTCACACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTTGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTCCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGTAAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVPRPGASVVLCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 23	DNA VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCTGGCTACACA TTCACCACTTAATGGATGCAGTGGTGAGGCAGAGGCCTGG CAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCTGGT
SEQ ID NO: 30	HC	QVQLQQSGSELVPRPGASVVLCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSLGLTKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPKPDKTLMSR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 31	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCTGGCTACACA TTCACCACTTAATGGATGCAGTGGTGAGGCAGAGGCCTGG CAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA

[0744]

		TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCTCCGCTTCACCAAGGGCCATCCGTCTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCAGCAGCTGGGACAGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTCTGGGGGACCATCAGTCCTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGAACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCAAC AAAGGCCTCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGTAA
	<b>BAP049-chi LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPCT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPC
SEQ ID NO: 24	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVDRFTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 25	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACA GCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTGCACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA

[0745]

		DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDFRTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYLSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
		GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACA GCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTTCTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCTAAACTGTTGATCTTCTGG GCATCCACTAGGGAATCTGGGTCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTGCACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTCTGTCTTCATCTTCCCCTCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
	<b>BAP049-chi-Y HC</b>	
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRSLTVDTSSSTAYMHLA
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFYY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTCAGCTGCAGCAGCCTGGCTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGCTCTGCAAGGCGCTGGCTACACAA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCTGG CAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTATCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCAAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTCGGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCC
SEQ ID NO: 20	HC	QVQLQQPGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF

		PLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVWSNNSGALTSGV TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPPCAPEFLGGPSVFLFPKPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIETKISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNF SCSVMHEALHNHTQKSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA HC	CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAGCGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGA CAAGGCCTTGAGTGGATTGAAATATTATCCTGGTACTGGT GGTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACGGGTG ACGGTGTGCGTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGAC ACCTTCCCAGGCTGTCTCACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGAACGTGCGCTCCAGCAGCTTGGGACAGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTCTGGGGGACCATCAGTCCT CTGTTCCCCCCTGGGAGACTCTCATGATCTCCCG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCTCTCACCGTCTGCACAC GACTGGCTAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGCAAC AAAGGCCTCCCGCTCCATCGAGAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTCAAGGTG CTGGTCAAAGGTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAAACTACAAGACCAC CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAAACACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGTAA
SEQ ID NO: 22	VH	QVQLQQSGSELVRPgasvklscKasgyFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSTTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS

		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAAGGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGA CAAGGCCCTTGAGTGGATTGAAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCCACC GTGACCGTGTCTCC
		SEQ ID NO: 23 DNA VH  SEQ ID NO: 30 HC  [0747]
		QVQLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPG QGLEWIGNIYPGTGGSNFDEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLA SLTSEDSAVYYCTRWTGATGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYLFPFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLLGGPSVFLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDGSFFFLYSLRTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
		CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGTCTGAGCTGGTGAGGCCT GGAGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCCCTGGCTACACA TTCACCACTTAAGGGATGCACTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGGA CAAGGCCCTTGAGTGGATTGAAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAAAACAGGACCTCACTG ACTGTAGACACATCCTCCACCACAGCCTACATGCACCTCGCC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCCACC GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTCC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTCTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGGCTGTCTCACGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCCAAC AAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC
		SEQ ID NO: 31 DNA HC

		AAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCCTGCCCTA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
<b>BAP049-chi-Y LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 34	VL	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDFRTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPYTFQQGKTVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACA GCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCTAAACTGTTGATCTCTGG GCATCCACTAGGAAATCTGGGTCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 36	LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQPPKLLIFWASTRESGVPDFRTGSGSVTDFTLTISSV QAEDLAVYYCQNDYSYPYTFQQGKTVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA LC	GACATTGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGACTGTGACA GCAGGAGAGAAGGTCACTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCTAAACTGTTGATCTCTGG GCATCCACTAGGAAATCTGGGTCCTGATCGCTTCACAGGC AGTGGATCTGTAACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTG CAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCTCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG

[0748]

		AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGTAACCTCCAGGAGGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum01 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGGGACAAATCCACGAGCACGCCACTGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCT
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLVVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGGGACAAATCCACGAGCACGCCACTGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGTCTTC

[0749]

[0750]

		CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACCTCAGGCCTGGTCAAGGACTCTACTCCCTC ACCTTCCCCTGGTCAAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGGACAGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTCACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTTGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAACGCGAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCGGTACGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGACAAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
	<b>BAP049-hum01 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSNSGTETLTISL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTGCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCAAGGTTAGCGGC AGTGGATCTGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGATGATTTGCAACTTATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSNSGTETLTISL

[0751]

		QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLASKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGCTCCATCAAGGTTCAGCGGC AGTGGATCTGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGATGATTTCGAACTTATTACTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCGTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
	SEQ ID NO: 45	DNA LC
	<b>BAP049-hum02 HC</b>	
	SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1
	SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2
	SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3
	SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1
	SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2
	SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3
	SEQ ID NO: 38	VH
	SEQ ID NO: 39	DNA VH
	SEQ ID NO: 40	HC

		VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL GK
[0752]		GAAGTGCAGCTGGTCAGTCGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGTCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGCCTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGCACGAAG ACCTACACCTGCACTGAGATCACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTCTGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCTCTCACCGTCTGCACCAAG GAATGGCTGAGGACTCTACCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGG AAAGGGCTCCGCTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCC CCCAGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTTCCCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCACACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
SEQ ID NO: 41	DNA HC	
<b>BAP049-hum02 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 46	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTTAGGAGACAGACTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGATCCCACCTCGATTCACTGGC AGCAGGTATGGAACAGATTTACCCCTACAATTAAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 47	DNA VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 48	LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTTAGGAGACAGACTCACCATCACTTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGATCCCACCTCGATTCACTGGC AGCAGGTATGGAACAGATTTACCCCTACAATTAAATAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTTCTGTCAAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTGTCTCATCTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAACTGCCTCTGTTGTGC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGAGAGTGT
SEQ ID NO: 49	DNA LC	
<b>BAP049-hum03 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN

[0754]

		SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	<p>GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC          GGGGAGTCTTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA          TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCG          AGAGGCCCTTGAGTGGCTGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT          GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAGAACAGATTACCATC          TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC          AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA          TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACCC          GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTC          CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC          GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG          ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC          ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC          AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGACAGAAG          ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG          GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGCCCCATGCCA          CCGTGCCAGCACCTGAGTCCTGGGGGACCATCAGTCCTC          CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG          ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA          GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG          GTGCATAATGCCAAGAACAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC          AGCACCGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCCAG</p>
SEQ ID NO: 52	HC	<p>EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSYTFETYWMHWIRQSPS          RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN          SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTSSASTKGPSVF          PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSNLGKTYTCNVDHKPSNTK          VDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR          TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFN          STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA          KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW          ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLSDSRLTVDKSRWQEGNVF          SCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>
SEQ ID NO: 53	DNA HC	<p>GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC          GGGGAGTCTTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA          TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCG          AGAGGCCCTTGAGTGGCTGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT          GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAGAACAGATTACCATC          TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC          AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA          TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACCC          GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTC          CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC          GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG          ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC          ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC          AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGACAGAAG          ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG          GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGCCCCATGCCA          CCGTGCCAGCACCTGAGTCCTGGGGGACCATCAGTCCTC          CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG          ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA          GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG          GTGCATAATGCCAAGAACAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC          AGCACCGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCCAG</p>

		GAATGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCGTCCTCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTGACGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAGCGACATGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCGTCTGGTAAA
[0755]	<b>BAP049-hum03 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 46	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQNDSYPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 47	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGATCCCACCTCGATTCACTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTACCCCTACAATTAAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTCTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 48	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGIPPRFSGSGYGTDFLTINNI ESEDAAYYFCQNDSYPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 49	DNA LC	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGATCCCACCTCGATTCACTGGC AGCGGGTATGGAACAGATTTACCCCTACAATTAAACATA GAATCTGAGGATGCTGCATATTACTCTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCACATCTGTCTTCATCTTCCGCCA

		TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum04 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFYY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSYTFYYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTACTGGATGCAGGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCTTGAGTGGCTGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAAGTCAAGAACAGATTACCACATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCCCTCC
SEQ ID NO: 52	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSYTFYYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVSNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQOPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVE SCSVMHEALNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTACTGGATGCAGGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCTTGAGTGGCTGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAAGTCAAGAACAGATTACCACATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA

[0756]

[0757]

		TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCACCAAGGGCCATCCGTCTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCAGCAGCTGGCACAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTCTGGGGGACCATCAGTCCTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGAACAGCCGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGTCTGCACCAG GAUTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCAAC AAAGGCCTCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGTAAA
	<b>BAP049-hum04 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLTWY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGTCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGG AGTGGATCTGGGACAGATTTACTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA

[0758]

		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLTWY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGETDFTFISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTCTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTAAGCTCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGAACTCTGGGTCCCCTCAAGGTTCAAGGTT AGTGGATCTGGGACAGATTTTACTTCAACATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTCTGTCTTCATCTCCCCGCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
		<b>BAP049-hum05 HC</b>
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMEL
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEESLRISCKGSYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMEL SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGACCAGAGGTGAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACGGGTGCGACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCCGACAAATCCACGAGCACGCCACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCCCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEESLRISCKGSYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMEL SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF

		PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPDTLMISRTEPVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIETKISAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
[0759]		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCCTCTGAGGATCTCTGTAAAGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACGCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGTCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTAACCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGCAC ACCTTCCCAGGCTGCTACAGCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGAACGTGACAGCTGGCAGCAGCTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCCA CCGTGCCACCGTCAAGTCTGGGGGACCATCAGCTTC CTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCAC AAAGGCCTCCGCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCTGCCCTCA TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTGACGCCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCCTCTCCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
SEQ ID NO: 41	DNA HC	
<b>BAP049-hum05 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIK
SEQ ID NO: 55	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAACTGGGGTCCCCTCAAGGTTCAAGGTTAGTGA AGTGGATCTGGGACAGATTTACTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTFSFNRRGEC
[0760]		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTAAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAACTGGGGTCCCCTCAAGGTTCAAGGTTAGTGA AGTGGATCTGGGACAGATTTACTTCACCATCAGCAGCCTG CAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGCTTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTGCTC CTGCTGAATAACTCTATCCAGAGGCAAAGTACAGTGG AAGGGATAACGCCCTCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACAGGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum06 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTGTTGAY

[0761]

SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESELRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCACCGGTG ACGGTGTGTTGAAACTCAGGCCCTGACCAAGCGCGTGCAC ACCTTCCCACGCTGCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGCAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESELRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCACCGGTG ACGGTGTGTTGAAACTCAGGCCCTGACCAAGCGCGTGCAC ACCTTCCCACGCTGCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGCAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC

		AGCACCGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGCAAGGACTACAAGTGCAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCGTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCTGCCCGA TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCGAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGGTAAA
	<b>BAP049-hum06 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 58	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSDKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFRGEC
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCGTACC CCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT CAGAACATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 60	LC	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSDKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA LC	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCGTACC CCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT CAGAACATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC

[0762]

		AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCATCTCCCCCA TCTGATGAGCAGTGAAATCTGAACTGCCCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCTCCAGGAGGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum07 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFYY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTGCAGTCGGACAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGCTGGTGCAGAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACACC GTGACCGTGTCCCT
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYLSVVTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPCCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNWF SCSVMHEALHNHTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTGCAGTCGGACAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGCTGGTGCAGAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC

[0763]

[0764]

		AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACACC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCAACAAAGGGCCATCGCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCCTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACGCCGTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGAGCCGAGAACACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTCCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACACCACACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
	<b>BAP049-hum07 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 62	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 63	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCGTCTTGTCT CCAGGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTTAAGCTCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCTGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC

		AAA
SEQ ID NO: 64	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
[0765]		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTGCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTTAAGCTCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGT CAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTGTG TGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGGCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACAGGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
SEQ ID NO: 65	DNA LC	<b>BAP049-hum08 HC</b>
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGE SLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLELGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTG CAGTCTGGACAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAAGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGC ACTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAAGAACAGATT CACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGT CCTCC

		EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSN SALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS LGTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	
[0766]	SEQ ID NO: 52	HC	GAAGTGCAGCTGGTGAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCC TTGAGTGGCTGGTAATATT TATCCTGGTACTGGT GGTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATT CACC ATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCC GTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCGTCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACTCAGGCC CTGACAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGTCCTCCATGCCA CCGTGCC CAGCACCTGAGTTCTGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGAACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGT CAGCGT CCTCACCGT CCTGC ACCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCAAC AAAGGCCTCCGTCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGT CAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCC CAGCGACATCGCC GTGGAGTGG GAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
SEQ ID NO: 53	DNA HC		
<b>BAP049-hum08 LC</b>			

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACCTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIKRTVAAPS VFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VT KSFNR GEC
SEQ ID NO: 69	DNA LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACCTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA CGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA TCTCCC GCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTG CTC TGCTGAATAACTCTATCC CAGAGG CCAAAAGTACAGTGG AAGG TGGATAACGCCCTCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCAC CCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACAGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum09 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESELRISCKGSYTFITTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTCACAGCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESELRISCKGSYTFITTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGCCATCCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTCACAGCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG

[0768]

		ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTCACACTGTCAGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTTGAGCAGGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GACTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGTAAA
[0769]	<b>BAP049-hum09 LC</b>	
	SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1
	SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2
	SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3
	SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1
	SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2
	SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3
	SEQ ID NO: 66	VL
SEQ ID NO: 67	DNA VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 68	LC	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTCTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGGC AGTGGATCTGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 69	DNA LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

		AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCCCCA TCTGATGAGCAGTGAAAATCTGAACTGCCCTGTGTTGTGC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGG AAGGGGATAACGCCCTCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTAACAGGGGAGAGTGT
	<b>BAP049-hum10 HC</b>	
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
[0770]		
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAAGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCCTTGAGTGGCTGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 52	DNA VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLCVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCTGTAAAGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCG

[0771]		AGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTCAGAACAGACGATTCAACCACATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCCAGGGCACCCACC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACCTGAGCAGCGGTGACCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCAAAC AAAGGCCTCCGCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAGGACATGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGGAAA
<b>BAP049-hum10 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTFISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGKTVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTCTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGAATCTGGGTCCCTCGAGGTTCACTGGC

		AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDF TFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
[0772]		GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTGCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGGTCCCCTCGAGGTT CAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGA ACTGCCTCTGTTGTGC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGGTGGATAACGCCCTCAATCGGGTA ACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTGCC GTCACAAAAGAGCTCAACAGGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum11 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGACAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCACTGG CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC

		GTGACCGTGTCTCC
SEQ ID NO: 40	HC	<p>EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG      QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS      SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVSSASTKGPSVF      PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYLFPFPEPVTVSWNSGALTSGVH      TFPALIQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTK      VDKRVESKYGPPCPVPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR      TPEVTCVVVDVSVQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN      STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA      KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW      ESNGQPENNYKTPVLDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF      SCSVMHEALHNHYTQKSLSLIGK</p>
[0773]		<p>GAAGTCAGCTGGCAGTCAGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC      GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA      TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGTGCGACAGGCCACTGGA      CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT      GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAGAACAGAGTCACGATT      ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC      AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA      TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCAGGGCACACC      GTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGCTTC      CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC      GCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG      ACGGTGTCGTGGAACTCAGCGCCCTGACCAGCGCGTGCAC      ACCTTCCCAGGCTGTCCCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC      AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACAGAAG      ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG      GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA      CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC      CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG      ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA      GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG      GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC      AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCAAG      GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAAC      AAAGGCCCTCCGCTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC      AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGCCCG      TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCCTGACCTGC      CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG      GAGAGCAATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT      CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAGG      CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC      TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA</p>

		CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGTAAA
<b>BAP049-hum11 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTCTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
[0774]		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 72	LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGGCCACCCCTCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTCTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGGCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTGCC GTCACAAAAGAGCTTCAACAGGGAGAGTGT
SEQ ID NO: 73	DNA LC	
<b>BAP049-hum12 HC</b>		

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCCTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGCCATCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTCACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAG
SEQ ID NO: 40	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGTKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLIGK
SEQ ID NO: 41	DNA HC	GAAGTCAGCTGGTCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTTGAGGATCTCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCCTGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCAACAGGCCATCGCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCTGCTCACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGCACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAG

[0775]

[0776]

		GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTCCTGGGGGACCATCAGTCCTC CTGTTCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACCGTGCCTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCGAGGTCAAGTCACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGCCTGCACCAG GAUTGGCTGAACGCCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCCTCCATCGAGAAAACATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTGACCGCTGAC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAC CCCAGTGGACTCGACGGCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGTAAA
	<b>BAP049-hum12 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT LQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQGQGTKEIK
SEQ ID NO: 75	DNA VL	GACATCCAGATGCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACATTCTTGACCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGGAACTCTGGGGTCCCCTCGAGGTTCA AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 76	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLSGNQKNFLT LQKPGQSPQLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQGQGTKEIKRTVAAPS SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	DNA LC	GACATCCAGATGCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTGCAAGTCCAGTCAGAGT

		CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGACCACATCTGCTTCATCTCCCAGCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGGAGGTGT
[0777]	<b>BAP049-hum13 HC</b>	
	SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1
	SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2
	SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3
	SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1
	SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2
	SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3
	SEQ ID NO: 38	VH
	SEQ ID NO: 39	DNA VH
	SEQ ID NO: 40	HC

[0778]		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCAGTGGGTGCACAGGCCACTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAAGAACAGAGTCACGATT ACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCATCGCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGACAGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCCTC CTGTTCCCCCCTAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGGGAGGAGCAGTTAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGTCTGCACCAAG GAUTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTCAAGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CCCGTGCCTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA
<b>BAP049-hum13 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 78	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 79	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT

		CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTCTTAACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTAAGCTCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 80	LC	DVVMQTSPSLPVTLGQPASICKSSQSLLSGNQKNFLTWY QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFQQGKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDISTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
[0779]		GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTCTAACCTGGTAT CAGCAGAAACCAGGGAAAGCTCTAAGCTCTGATCTATTGG GCATCCACTAGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTGTCTTCATCTCCCCGCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCAAAGTACAGTGG AAGGGTGGATAACGCCCTCAATCGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum14 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCACTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGCTACACA TTCACCACTACTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCTTGAGTGGCTGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAGTTCAAGAACAGATTACCCATC

		TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAG <u>CTACT</u> GGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCT	
[0780]	SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKPGAVKSCKASGYFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQQGTTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDITLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLSDGSFLYSLRTDKSRWQEGNWF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSIKGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCACTGGTGAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACCT GGGGCCTCAGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGCTACACA TTCACCACTTAAGTGGATGCACTGGATCAGGCAGTCCCCATCG AGAGGCCCTTGAGTGGCTGGTAATATTTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACCTCGATGAGAAAGTTCAAGAACAGATTACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTACTGGGCCAGGGACCAC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGTCTTC CCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGGAACTCAGGCCCTGACCAAGCGCGTGCAC ACCTTCCCCTGCTGCCTACAGTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTGGCAGCAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGAACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTAAC AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGCCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACCGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTGTCAAAC AAAGGCCTCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCCCTGCC TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTACGCCGTAC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTCTTCCCTACAGCAGG	

[0781]

		CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGGTAAA
<b>BAP049-hum14 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 71	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCCTGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAACATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFRNRGEC
SEQ ID NO: 73	DNA LC	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCCACCCCTGTCTTGCT CCAGGGAAAGAGCCACCCCTCTCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCTCGAGGTTCA GTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAGAACATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTGTCTTCATCTTCCC GCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTGTGTTGTG CTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCAATGGGTAACTCCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT

<b>BAP049-hum15 HC</b>			
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH	
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN	
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY	
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY	
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG	
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY	
SEQ ID NO: 82	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLELGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS	
SEQ ID NO: 83	DNA VH	CAGGTTCACTGGTGAGTCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACATTCACCACTTAAGTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAACAGATTCAACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCTGTATCTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGCCAGGGCACCAAGTGACCCTGTCCCTC	
[0782]	SEQ ID NO: 84	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWIRQSPSRGLELGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYLSSSVTVPSLNGTCKTYTCNVDHKPNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTPREEQFN STYRVSVSLVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 85	DNA HC	CAGGTTCACTGGTGAGTCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAACGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTCTGGCTACACATTCACCACTTAAGTGGATGCAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGGGTAATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAACAGATTCAACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCTGTATCTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGATGGACTACTGGGACGGGAGCTTACTGGGCCAGGGCACCAAGTGACCGTGTCCCTCGCTTCCACCAAGGGCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGGAACCTCAGGACTCTACTCCCTC ACCTTCCCGGCTGCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGGCACGAAG	

[0783]

		ACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGCGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG GAUTGGCTGAACGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCAC AAAGGCCTCCCGTCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGGCCACAGGTGTACACCTGCC TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTGACCGTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCGAGCCGAGAACACTACAAGACCACGC CCCGTGCCTGGACTCCGACGGCTCCTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGAAATGCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC CAGAAGAGCCTCCCTGTCTGGTAAA
	<b>BAP049-hum15 LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPY
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVITCKSSQSLLDSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAACTGGGGTCCCTCGAGGTTGAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTCAAGATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVITCKSSQSLLDSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

[0784]

		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAAACCTGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAACTGGGGTCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTGTCTCATCTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGG AAGGGATAACGCCCTCCAATCGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCCTGCCAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTGCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
<b>BAP049-hum16 HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 86	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF
SEQ ID NO: 87	DNA VH	GAAGTCAGCTGGTCAGTCGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGCTACACA TTCACCACTTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAAGAACAGATTACCATC TCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTATTGGGGCAGGGCACCACC GTGACCGTGTCCCTCC
SEQ ID NO: 88	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAPG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDILMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW

		ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVS SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGK
[0785]		<p>GAAGTCAGCTGGCAGTCGGAGCAGAGGTAAAAAGCCC GGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTCTGGCTACACA TTCACCACTACTGGATGCAGTGGTGCACAGGCCCTGGA CAAGGGCTTGAGTGGATGGTAATATTATCCTGGTACTGGT GGTTCTAACTTCGATGAGAAGTCAAGAACAGATTACCATC TCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGCCGTGTATTACTGTACAAGA TGGACTACTGGGACGGGAGCTTATTGGGGCCAGGGCACCC GTGACCGTGTCCCTCCGCTTACCAAGGGCCATCCGCTTC CCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTCCCCGAACCGGTG ACGGTGTGTTGAACTCAGGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCGGCTGCTTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTC AGCAGCGTGGTACCGTGCCTCCAGCAGCTGGGACGAAG ACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCAAATATGGTCCCCATGCCA CCGTGCCAGCACCTGAGTTCTGGGGGACCATCAGTCTTC CTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCGG ACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGACGTGAGCCAGGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTCAAC AGCACGTACCGTGTGGTACGGTCCCTCACCGTCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTGTCCAAC AAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCTGGGGCA TCCCAGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTCAACGGCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTACAGCAGG CTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTC TCATGCTCCGTATGCATGAGGCTCTGCACAACCAACTACACA CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTGGTAAA</p>
SEQ ID NO: 89	DNA HC	
<b>BAP049-hum16 LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVITCKSSQSLLDSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSQSGTDFFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAA
		EIVLTQSPDFQSVPKEKVITCKSSQSLDSGNQKNFLTWY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSQTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFRNRGEC
[0786]		GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGTGACT CCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAGTCCAGTCAGAGT CTGTTAGACAGTGAAATCAAAGAACCTCTTGACCTGGTAC CAGCAGAACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATTGG GCATCCACTAGGGAAATCTGGGTCCCCTCGAGGTTAGTGGC AGTGGATCTGGGACAGATTCACCTTACCATCAGTAGCCTG GAAGCTGAAGATGCTGCAACATATTACTGTAGAATGATTAT AGTTATCCGTACACGTTGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC AAACGTACGGTGGCTGCACCCTGTCTCATCTTCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTGTGTGTC CTGCTGAATAACTCTATCCAGAGGCAAAGTACAGTGG AAGGTGATAACGCCCTCAATGGGTAACCTCCAGGAGAGT GTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGC AGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGT
<b>BAP049-Clone-A HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVТИТАDKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGCGCCGAAGTGAAGAACCT GGCGAGTCCCTGCCGATCTCTGCAAGGGCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCAGGGTGCACAGGCTACCGGC

		CAGGGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTCAAGAACAGAGTGACCAC ACGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACGTGTC TCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCG TGGACAACCGGCACAGGCCTATTGGGCCAGGGCACCACA GTGACCGTGTCCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLVKDYFPEPVTVWSNNSALTSVH TFPAVLQSSGLYLSLSSVTVPSLGLTKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGP PPCP C PAPEFLGGPSVFLFPKPKD TLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGG
SEQ ID NO: 91	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGCGCCGAAGTGAAGAACGCCT GGCAGTCCTCGGGATCTCCTGCAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCA CCTACTGGATGC ACTGGGTGCGACAGGCTACCGGC CAGGGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTCAAGAACAGAGTGACCAC ACGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACGTGTC TCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCACCCGG TGGACAACCGGCACAGGCCTATTGGGCCAGGGCACCACA GTGACCGTGTCCCTGCTTACCAAGGGGCCAGCGTGTTC CCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAACGACCGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGC ACCGTGTCCCTGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCAGCTGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCC CCCTGCCAGCCCCGAGTTCTGGCGGACCCAGCGTGTTC CTGTTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGA ACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGTCCAGGAG GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAAAC AAGGGCCTGCCAACGACCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCC AAGGGCCAGCCTAGAGAGGCCAGGTCTACACCCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGG

		GAGAGCAACGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCC CCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCAGG CTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGCTTT AGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
<b>BAP049-Clone-A LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAGATCGTGCAGCCCAGTCCCCCTGCCACCCGTCACTGTCT CCAGGGCAGAGAGCTACCCCTGTCCTGCAAGTCCTCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCAACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCACCCGGGAATCTGGCGTCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 44	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTEFTLTSSL QPDDFATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	DNA LC	GAGATCGTGCAGCCCAGTCCCCCTGCCACCCGTCACTGTCT CCAGGGCAGAGAGCTACCCCTGTCCTGCAAGTCCTCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCAACCAGAAGAACTTCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCACCCGGGAATCTGGCGTCCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCCTGACCATCTCCAGCCTG CAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGGGCACCGCCAGCGTGGTGT CTGCTGAACAACCTCTACCCAGGGAGGCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAG

[0788]

		GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTAACAGGGCGAGTGC
<b>BAP049-Clone-B HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTCAGTCAGGCCGAAGTGAAGAACCCC GGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGAAAGGTTCAAGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGT CAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCGGCACCGGC GGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCTATATGGAACGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCCCGTCTACTACTGCACTAGG TGGACTACCGGCACAGGCACCTGGTCAAGGGCCGTCAAGGCAC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTCAC
[0789]	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVLFPPPKDILMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 91	HC	GAGGTGCAGCTGGTCAGTCAGGCCGAAGTGAAGAACCCC GGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGAAAGGTTCAAGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGT CAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCGGCACCGGC GGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGACTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCTATATGGAACGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCCCGTCTACTACTGCACTAGG TGGACTACCGGCACAGGCACCTGGTCAAGGGCCGTCAAGGCAC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTCCGGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTCAC
SEQ ID NO: 96	DNA HC	

[0790]

		ACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGCTGTACTCGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTCATCTAGCTGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCACCGAAGCCAAAGGACACTTGATGATTCCCAC ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGTGGACGTGTACAGGAA GATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTCAAC TCCACTTACCGCGTCGTGTCGGTGTACGGTGTGACATCAG GACTGGCTGAACGGAAAGGAGTACAAGTCAAAGTGTCCAAC AAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATACCCGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGCCAGCGGAAACCAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTCTTCTACTCGCGG CTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTT AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACACTAC CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
<b>BAP049-Clone-B LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GAGATCGCTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTGAGC CCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACCTCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAACATCAGCGGTGCCCTCTAGGTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTTAGCCTG CAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTAGAACGACTAT AGCTACCCCTACACCTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT QQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFFTISSL QPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP

[0791]

		VTKSFNRGEC
		GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTGAGC CCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGTAATCAGAAGAACCTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGTAAAGCCCCTAACGCTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAACATCAGGCGTGCCTCTAGGTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTG CAGCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTAT AGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAGCGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAACATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC SEQ ID NO: 98 DNA LC GTGACCAAGAGCTCAACAGGGCGAGTGC
	<b>BAP049-Clone-C HC</b>	
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGAGTCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAACCT GGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGGCTACCGGC CAGGGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCACCGCCTACATGGAACGTGAC TCCCTGAGATCCGAGGACACGCCGTGTACTACTGCACCCGG TGGACAACCGGCACAGGCCTATTGGGCCAGGGCACCACA GTGACCGTGTCCCTCT
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYTCNVVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFN

		STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
[0792]		GAAGTGCAGCTGGTGAGCTGGCGCCGAAGTGAAGAACGCT GGCGAGTCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGACAGGGCTACCGGC CAGGGCCTGGAATGGATGGCAACATCTATCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGAGTGACCATC ACCGCCGACAAGTCCACCTCACCGCCTACATGGAACGTGTC TCCCTGAGATCCGAGGACACGCCGTGTACTACTGCACCCGG TGGACAACCGGCACAGGCCTATTGGGCCAGGGCACCA GTGACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGGGGCCAGCGTGTTC CCCCCTGGCCCCCTGCTCCAGAACGACCCAGCAGAGCACAGCC GCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCAGGCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCAGCAGCAGCCTGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCC CCCTGCCAGCCCCGAGTTCTGGCGGACCCAGCGTGTTC CTGTTCCCCCCCAGCCAAAGCACCCCTGATGATCAGCAGA ACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG GACCCCGAGGTCCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGAGCAGTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCAG GACTGGCTGAACGCCAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCAA AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCC AAGGGCCAGCCTAGAGAGGCCAGGTCTACACCCCTGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGCCAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGTGG GAGAGCAACGCCAGGCCAGAACACTACAAGACCACCCCC CCAGTGGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTCTGTACAGCAGG CTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAACTACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
SEQ ID NO: 92	DNA HC	
<b>BAP049-Clone-C LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

SEQ ID NO: 66	VL	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLTWY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIK
SEQ ID NO: 99	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGTGACC CCCAAAGAAAAAGTGACCACATGCAAGTCCTCCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCCAACAGAAGAACTTCCGTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTACCTTACCATCTCCAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 68	LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCKSSQSLLSGNQKNFLTWY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
[0793]		GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGTGACC CCCAAAGAAAAAGTGACCACATGCAAGTCCTCCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCCAACAGAAGAACTTCCGTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTACCTTACCATCTCCAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT CTGCTGAACAACCTCTACCCAGGGCAGGCAAGGTGCAGTGG AAGGGACAACGCCCTGAGAGCGCAACAGCCAGGAGAC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCCTGACCCCTGAGCAAGGCCACTACAGAGAAC GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTCAACAGGGCGAGTGC
<b>BAP049-Clone-D HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTGTTGAY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWIRQSPS RGLEWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS

		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAACGCT GGCAGTCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCAGTGGATCCGGCAGTCCCCCTCT AGGGGCCTGGAATGGCTGGCAACATCTACCCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCAGGACAACCTCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCCAGA TGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAAACA GTGACCGTGTCCCT	
		EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSYTFITTYWMHWIRQSPS RGLWLGNIYPGTGGSNFDEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTRWTGTYGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPVSSSLGKTQYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPVCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTiska KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLTSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
[0794]	SEQ ID NO: 102	HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAACGCT GGCAGTCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCAGTGGATCCGGCAGTCCCCCTCT AGGGGCCTGGAATGGCTGGCAACATCTACCCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCAGGACAACCTCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCCAGA TGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAAACA GTGACCGTGTCCCTCGCTTCTACCAAGGGCCAGCGTGTTC CCCCTGGCCCTGCTCCAGAACGACCAAGCAGCAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTAAGGACTACTTCCCAGCGCTG ACCGTGCTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCTG AGCAGCGTGGTACCGTGCCTGGCAGCAGCAGCGCTGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCC CCCTGGCCAGCCCCCAGTTCTGGCGGACCCAGCGTGTTC CTGTTCCCCCAAGCCAAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGA ACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAGCAGTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCC
	SEQ ID NO: 103	DNA HC	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAACGCT GGCAGTCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCAGTGGATCCGGCAGTCCCCCTCT AGGGGCCTGGAATGGCTGGCAACATCTACCCCTGGCACCGGC GGCTCCAACCTCGACGAGAAGTTCAAGAACAGGTTCACCATC TCCCAGGACAACCTCAAGAACACCCCTGTACCTGCAGATGAAC TCCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTACCCAGA TGGACCACCGGAACCGGCGCCTATTGGGGCCAGGGCACAAACA GTGACCGTGTCCCTCGCTTCTACCAAGGGCCAGCGTGTTC CCCCTGGCCCTGCTCCAGAACGACCAAGCAGCAGCACAGCC GCCCTGGCTGCCTGGTAAGGACTACTTCCCAGCGCTG ACCGTGCTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGCGTGCAC ACCTTCCCAGCGCTGCTGCAGAGCAGCGGCTGTACAGCTG AGCAGCGTGGTACCGTGCCTGGCAGCAGCAGCGCTGGCACCAAG ACCTACACCTGTAACGTGGACCAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCC CCCTGGCCAGCCCCCAGTTCTGGCGGACCCAGCGTGTTC CTGTTCCCCCAAGCCAAAGGACACCCCTGATGATCAGCAGA ACCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGGAGCAGTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAG GACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGGTCTCCAAC AAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCC

		AAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCGCCACCC AGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCGAGGTGTCCCTGACCTGT CTGGTGAAGGGCTCTACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGAGCAACGCCAGCCCAGAACACTACAAGACCACCCCC CCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTCTCTGTACAGCAGG CTGACCGTGGACAAGTCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTATGCACGAGGCCCTGCACAACCACACACC CAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
<b>BAP049-Clone-D LC</b>		
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 104	DNA VL	GAGATCGTGCCTGACCCAGTCCCTGCCACCCGTCACTGTCT CCAGGGCAGAGAGCTACCCGTCTGCAAGTCCTCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCCAACCAGAAAGAACCTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTACCCATCTCCAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT WY QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFRGEC
SEQ ID NO: 105	DNA LC	GAGATCGTGCCTGACCCAGTCCCTGCCACCCGTCACTGTCT CCAGGGCAGAGAGCTACCCGTCTGCAAGTCCTCCAGTCC CTGCTGGACTCCGCCAACCAGAAAGAACCTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCCACCCGGGAATCTGGCGTGCCTCTAGATTCTCCGGC TCCGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTACCCATCTCCAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCACCTACTACTGCCAGAACGACTAC TCCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGT CTGCTGAACAACTCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG

[0795]

		AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAGGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTCAACAGGGCGAGTGC
<b>BAP049-Clone-E HC</b>		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAACCCC GGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGT CAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCCGCACCGGC GGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGAATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCTATATGGAACGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCCCGTCTACTACTGCACTAGG TGGACTACCGGCACAGGCGCTACTGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGEISLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATG QGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSASTGPSVF PLAPCSRSTSESTAALGLVVDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPVLDSDGSFFLSSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSI
SEQ ID NO: 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAACCCC GGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTACACC TTCACTACCTACTGGATGCAGTGGTCCGCCAGGCTACCGGT CAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCCGCACCGGC GGCTCTAACCTCGACGAGAAGTTAAGAATAGAGTGAATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCTATATGGAACGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCCCGTCTACTACTGCACTAGG TGGACTACCGGCACAGGCGCTACTGGGTCAAGGCACTACC GTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCGTCCGTGTT

[0796]

[0797]

		CCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCT GCCCTCGGCTGCCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGAGCCCGTG ACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTCAC ACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGCTGTACTCGCTG TCGTGGTGGTACCGGTGCCTCATCTAGCTGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTCCAACACTAAG GTGGACAAGCGCGTGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCG CCTTGTCCCGCGCCGGAGTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT CTGTTCCCACCGAAGCCAAGGACACTTGATGATTCCCGC ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGTGACGGTGTACAGGAA GATCCGGAGGTGCAAGTCATTGGTACGTGGATGGCGTCAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGGAGCAGTCAAC TCCACTTACCGCGTGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAAC AAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCC AAGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATAACCTGCCACCG AGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGG GAGTCCAACGGCCAGCCGGAAACAAACTACAAGACCCACCCCT CCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTCTTCTACTCGCGG CTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTT AGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCAACTACACT CAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
	<b>BAP049-Clone-E LC</b>	
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFTISSL EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTVKEIK
SEQ ID NO: 106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTGAGC CCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGTAATCAGAAGAACCTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAACATCAGCGTGCCTCTAGGTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTTAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTAT AGCTACCCCTACACCTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATT AAG
SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLSGNQKNFLT QQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSTDFTFTISSL

[0798]

		SEQ ID NO: 107	DNA LC	EAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQQGTKEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDKSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
				GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCCTGAGCCTGAGC CCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGTCA CTGCTGGATAGCGTAATCAGAAGAACCTCCTGACCTGGTAT CAGCAGAAGCCCGTCAAGCCCTAGACTGCTGATCTACTGG GCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCTCTAGGTTAGCGGT AGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTTAGCCTG GAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTAT AGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTGAGATT AAGCGTACGGTGGCGCTCCAGCGTGTTCATCTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGC CTGCTGAACAACCTCTACCCCCGGGAGGCCAACAGGTCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGCAACAGCCAGGAGAGC GTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACCTGAGCAAGGCCACTACGAGAACATAAG GTGTACGCGTGCAGGGTACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTCAACAGGGCGAGTGC
	<b>BAP049 HC</b>			
	SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC	
	SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAG TTCAAGAAC	
	SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT	
	SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC	
	SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT	
	SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT	
	<b>BAP049 LC</b>			
	SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC	
	SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAAATCT	
	SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG	
	SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTC	
	SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC	
	SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC	
	<b>BAP049-chi HC</b>			
	SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC	
	SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAG TTCAAGAAC	
	SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT	
	SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTACCACTTAC	

SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-chi LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTGCACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTGC
<b>BAP049-chi Y HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCGATGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-chi Y LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum01 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCGATGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum01 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum02 HC</b>		

[0799]

SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTATCCTGGTACTGGGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum02 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum03 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTATCCTGGTACTGGGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum03 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum04 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC AATATTATCCTGGTACTGGGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum04 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAAATCT

[0800]

SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum05 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum05 LC</b>		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum06 HC</b>		
[0801]		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum06 LC</b>		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum07 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT

SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum07 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum08 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum08 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum09 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACTTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum09 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum10 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC

[0802]

		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACCGATGAGAAG TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	
<b>BAP049-hum10 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum11 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACCGATGAGAAG TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum11 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum12 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTATCCTGGTACTGGTGGTCTAACCGATGAGAAG TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACCTAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum12 LC</b>		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAGAAC TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAAGTTATCCGTACACG

[0803]

SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum13 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT
<b>BAP049-hum13 LC</b>		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC
SEQ ID NO: 121 (Kabat)	LCDR1	TTCTTAACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum14 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
<b>BAP049-hum14 LC</b>		
		AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	TTCTTGACC
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC
<b>BAP049-hum15 HC</b>		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC
		AATATTATCCTGGTACTGGTGGTTCTAACCTCGATGAGAAG
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCAC
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGTGGT
SEQ ID NO: 223 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAC

[0804]

<b>BAP049-hum15 LC</b>			
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC	
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT	
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG	
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC	
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC	
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC	
<b>BAP049-hum16 HC</b>			
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	ACTTACTGGATGCAC	
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	AATATTTATCCTGGTACTGGGGTTCTAACTTCGATGAGAAC TTCAAGAAC	
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT	
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACATTCAACCACTTAC	
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGTACTGGGGT	
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACTGGGACGGGAGCTTAT	
<b>BAP049-hum16 LC</b>			
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCAGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAAC TTCTTGACC	
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	TGGGCATCCACTAGGGAATCT	
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	CAGAATGATTATAGTTATCCGTACACG	
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGAGTCTGTTAGACAGTGGAAATCAAAAGAACCTTC	
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	LCDR2	TGGGCATCC	
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR3	GATTATAGTTATCCGTAC	
<b>BAP049-Clone-A HC</b>			
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC	
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCAAACCTCGACGAGAAC TTCAAGAAC	
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT	
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC	
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCTGGCACCGGCGGC	
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT	
<b>BAP049-Clone-A LC</b>			
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCCCTGACC	
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT	
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC	
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCCCTGACC	
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC	
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC	
<b>BAP049-Clone-B HC</b>			
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC	
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCGGCACCGGCGGCTCAA CTCGACGAGAAC	

[0805]

		TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGCACCGCGCG
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCTAC
<b>BAP049-Clone-B LC</b>		
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAAC TTCCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
<b>BAP049-Clone-C HC</b>		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 123 (Kabat)	HCDR2	AACATCTATCCTGGCACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 124 (Kabat)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 126 (Chothia)	HCDR2	TATCCCTGGCACCGGGCG
SEQ ID NO: 124 (Chothia)	HCDR3	TGGACAACCGGCACAGGCGCTTAT
<b>BAP049-Clone-C LC</b>		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
<b>BAP049-Clone-D HC</b>		
SEQ ID NO: 122 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR2	AACATCTACCCCTGGCACCGGCGGCTCCAACCTCGACGAGAAC TTCAAGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCTAT
SEQ ID NO: 125 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACCACCTAC
SEQ ID NO: 146 (Chothia)	HCDR2	TACCCCTGGCACCGGGCG
SEQ ID NO: 145 (Chothia)	HCDR3	TGGACCACCGGAACCGGCGCTAT
<b>BAP049-Clone-D LC</b>		
SEQ ID NO: 127 (Kabat)	LCDR1	AAGTCCTCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCCCTGACC
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCCACCCGGGAATCT
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTACTCCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 130 (Chothia)	LCDR1	TCCCAGTCCCTGCTGGACTCCGGCAACCAGAAC TTCAAGAAC

[0806]

[0807]

SEQ ID NO: 131 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCC
SEQ ID NO: 132 (Chothia)	LCDR3	GACTACTCCTACCCCTAC
<b>BAP049-Clone-E HC</b>		
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCCGCACCGGCGCTCTAACCTCGACGAGAAG
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	TTTAAGAAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGCACCGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
<b>BAP049-Clone-E LC</b>		
		AAATCTAGTCAGTCAGTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAAC
SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	TTCCTGACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATACTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCAGTGCTGGATAGCGGTAAATCAGAAGAACCTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

[0808] 表2. 人源化mAb BAP049-hum01至BAP049-hum16和BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E 的重链和轻链构架区的氨基酸和核苷酸序列

[0809]

	氨基酸序列	核苷酸序列
<b>VHFW1</b> (type a)	EVQLVQSGAEVKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTAAAAAA GCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 148)
		GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149)
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA (SEQ ID NO: 150)
<b>VHFW1</b> (type b)	QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 152)
<b>VHFW2</b> (type a)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 154)
		TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGAT GGGC (SEQ ID NO: 155)

[0810]

		TGGGTCCGCCAGGCTACCGCTCAAGGCCTCGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 156)
<b>VHFW2</b> (type b)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCT GGGT (SEQ ID NO: 158)  TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGCCTGGAATGGCT GGGC (SEQ ID NO: 159)
<b>VHFW2</b> (type c)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 161)
<b>VHFW3</b> (type a)	RVТИADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVY YCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGAACAAATCCACGAGCACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163)  AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGC CTACATGGAACATGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164)  AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGC CTATATGGAACATGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID NO: 165)
<b>VHFW3</b> (type b)	RFTISRDNSKNLTYLQMNSLRAEDTAVY YCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167)  AGGTTCACCATCTCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCCT GTACCTGCAGATGAACCTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
<b>VHFW4</b>	WGQGTTTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCCTCC (SEQ ID NO: 170)  TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCGTGTCCCTCT (SEQ ID NO: 171)  TGGGGTCAAGGCACCTACCGTGACCGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 172)  TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCGTGTCCCTCC (SEQ ID NO: 173)
<b>VLFW1</b>	EIVLTQSPDFQSVPKEKVITIC (SEQ	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTCAGTCTGT

[0811]

	(type a)  <b>VLFW1</b> (type b)	ID NO: 174)  EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 177)	GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175)  GAGATCGTGTGACCCAGTCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
	<b>VLFW1</b> (type c)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 181)	GATAATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
	<b>VLFW1</b> (type d)	DVVMQTQSPSLPVLGQPASISC (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
	<b>VLFW1</b> (type e)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITIC (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
	<b>VLFW2</b> (type a)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (SEQ ID NO: 188)  TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCAGGCCCCAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 189)  TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 190)
	<b>VLFW2</b> (type b)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAACCCAGGGAAAGCTCCTAACGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 192)  TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 193)

<b>VLFW2</b> (type c)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
<b>VLFW3</b> (type a)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLLEAEDAA TYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGTCCCCTCGAGGTCAGTGGCAGTGGATCTGGAC AGATTTCACCTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197)  GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGACTTACCTCACCACATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198)  GGCGTGCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
<b>VLFW3</b> (type b)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESDAA YYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTCAAGGTTAGCGGCAGCAGGTTATGGAAC AGATTTACCTCACAATTAAACATAGAACATAGAACATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
<b>VLFW3</b> (type c)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYC (SEQ ID NO: 202)	GGGTCCCACCTCAAGGTTAGCGGCAGTGGATCTGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203)  GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTCCGGCTCTGGCAC CGAGTTACCTGACCACATCTCCAGCCTGCAGCCCCGACG ACTTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
<b>VLFW3</b> (type d)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGTCCCACCTCAAGGTTAGCGGAAGTGGATCTGGAC AGATTTACTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206)  GGCGTGCCCTCTAGGTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
<b>VLFW4</b>	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAA (SEQ ID NO: 209)  TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAA (SEQ ID NO: 210)  TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 211)

[0812]

表3. 人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列

[0814]	<p><b>HC IgG4 (S228P) 突变恒定区氨基酸序列 (EU 编号)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS      GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPCP APEFLGGPSV      FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY      RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK      NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDs DGSSFFLYSRL TVDKSRWQEG      NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)</p>
	<p><b>LC 人 kappa 恒定区氨基酸序列</b></p> <p>RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD      SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK      SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)</p>
	<p><b>HC IgG4 (S228P) 突变恒定区氨基酸序列, 缺少 C 端赖氨酸(K) (EU 编号)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS      GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPCP APEFLGGPSV      FLFPPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY      RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK      NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDs DGSSFFLYSRL TVDKSRWQEG      NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)</p>
	<p><b>HC IgG1 野生型</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS      GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG      PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN      STYRVSVLTLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI SAKGQPREPQ VYTLPPSREE      MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW      QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)</p>
	<p><b>HC IgG1 (N297A) 突变恒定区氨基酸序列 (EU 编号)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS      GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG      PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA      STYRVSVLTLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTI SAKGQPREPQ VYTLPPSREE      MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW      QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)</p>
	<p><b>HC IgG1 (D265A, P329A) 突变恒定区氨基酸序列 (EU 编号)</b></p> <p>ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS</p>

		GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAWS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSLSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
[0815]	HC	<b>IgG1 (L234A, L235A) 突变恒定区氨基酸序列 (EU 编号)</b> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSLSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

[0816] 表4. 人源化mAb BAP049-Clone-A至BAP049-Clone-E的重链和轻链前导序列的氨基酸序列

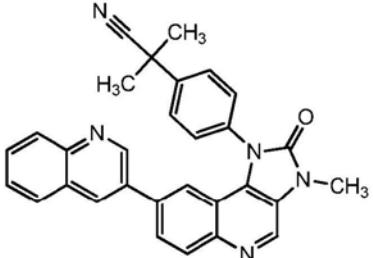
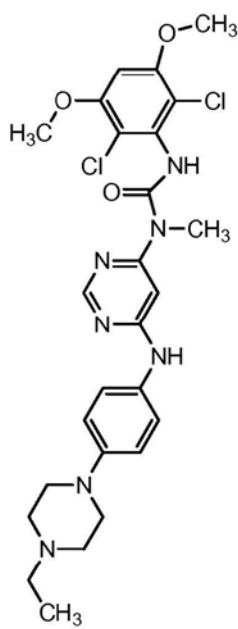
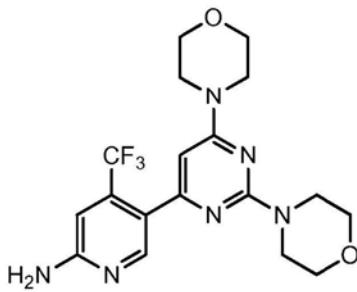
[0817]	BAP049-Clone-A	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:219)
		LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO:220)
	BAP049-Clone-B	HC	MAWWWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO:221)
		LC	MSVLTQVLALLLWLTGTRC (SEQ ID NO:222)
	BAP049-Clone-C	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:219)
		LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO:220)
	BAP049-Clone-D	HC	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:219)
		LC	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC (SEQ ID NO:220)
	BAP049-Clone-E	HC	MAWWWTLPFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO:221)
		LC	MSVLTQVLALLLWLTGTRC (SEQ ID NO:222)

[0818] 表5. 参见实施例

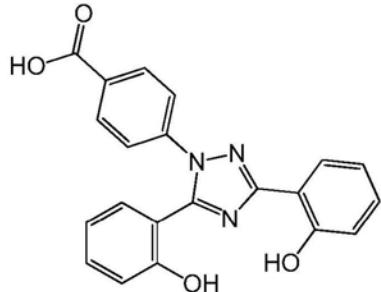
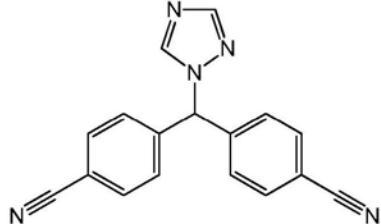
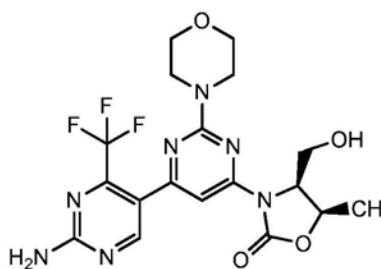
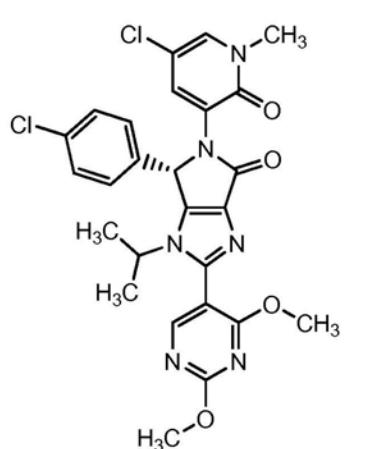
[0819] 表6. 参见实施例

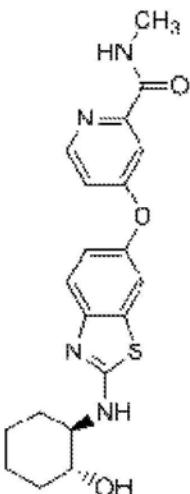
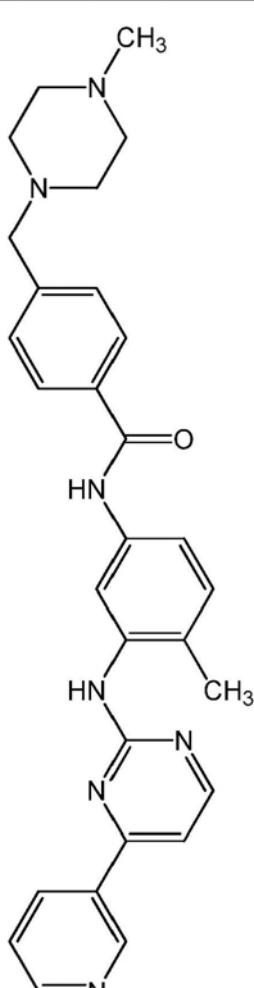
[0820] 表7. 可以与(例如,作为单一药物或与本文所述的其他免疫调节剂组合的)抗PD-1抗体分子组合施用的选定治疗剂。本表中列出的每份公开通过引用方式完整并入本文,包括其中的全部结构式。

化合物名 ~	通用名 商标名	化合物结构	专利/专利申请 公布
A1	Sotrustaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
[0821]	A2  Nilotinib HCl 一水合物 TASIGNA®		WO 2004/005281 US 7,169,791
	A3		WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

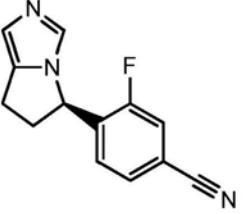
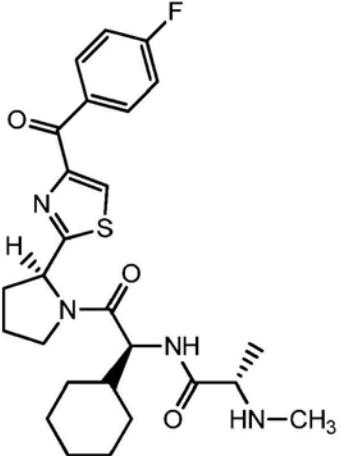
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
[0822]	A5		US 8,552,002
	A6		WO 2007/084786

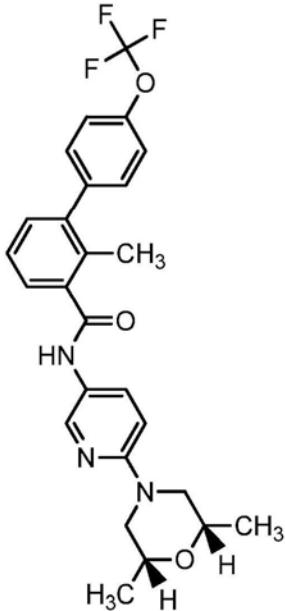
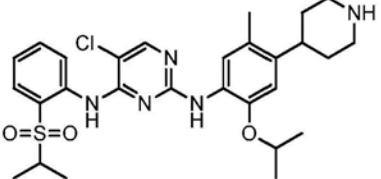
A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8 [0823]			WO 2010/029082
A9	CYP17 抑制剂		WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

A11	Deferasirox EXJADE®		WO 1997/049395
A12	Letrozole FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
[0824]	A14		WO 2013/111105

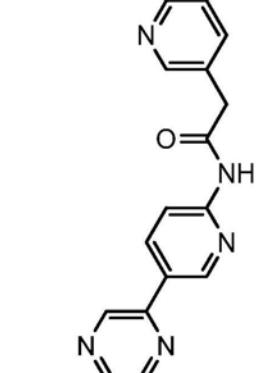
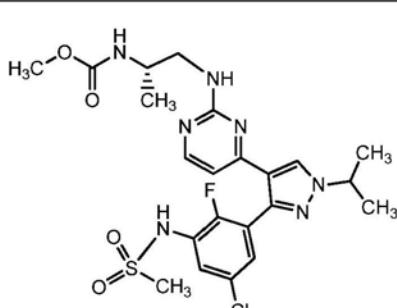
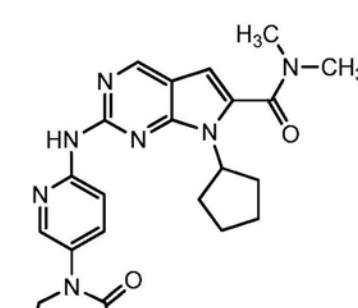
A15 [0825]			WO 2005/073224
A16 [0826]	Imatinib 甲磺酸盐 GLEEVEC®	 甲磺酸盐	WO 1999/003854
A17			EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645

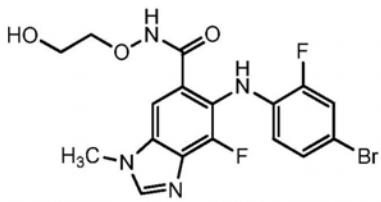
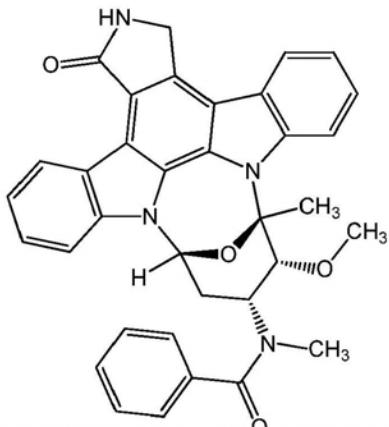
		<p>二盐酸盐</p>		
[0827]	A18	<p>Ruxolitinib 磷酸盐 JAKAFI®</p> <p>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632	
	A19	Panobinostat		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399

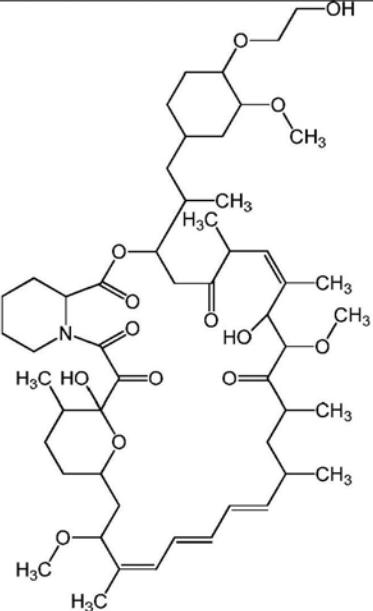
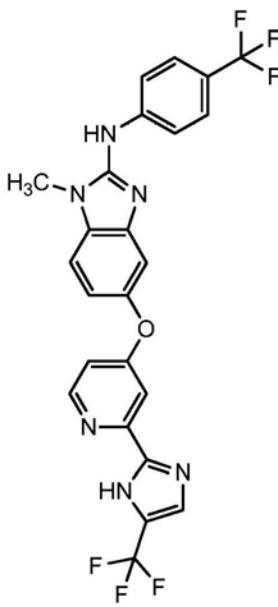
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945
A21 [0828]			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336

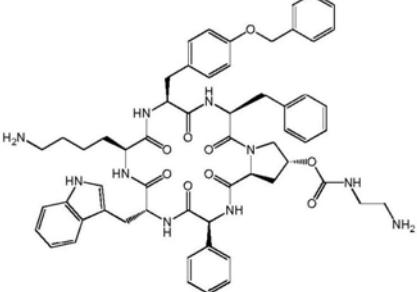
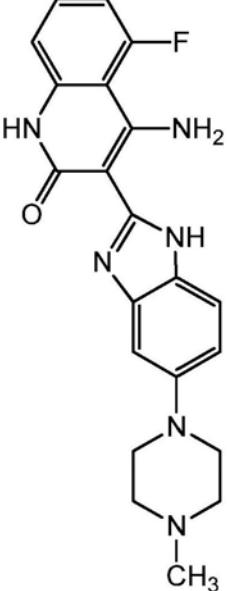
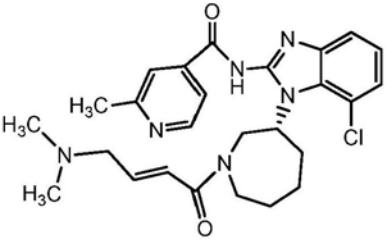
A22	Sonidegib 磷酸盐		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
[0829]	A23	ceritinib ZYKADIA™	
	A24		US 8,415,355 US 8,685,980

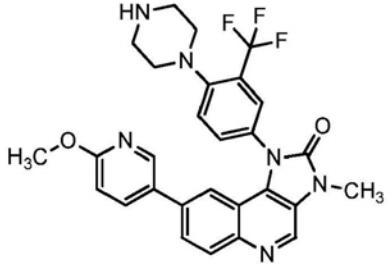
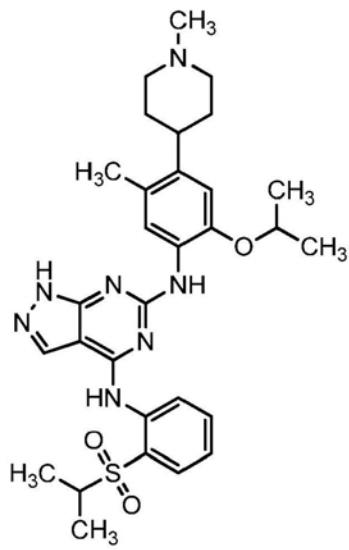
A25		<p>The structure shows a complex molecule consisting of a 2-methyl-4-phenylpyrimidine core. Attached to the 6-position is a methylene group, which is further linked to a 2-methylazepane ring. The 1-position of the azepane ring has a methyl group and is connected to a 2-methylpropyl chain. The 3-position of the azepane ring has a hydroxyl group.</p>	WO 2010/007120
[0830]	A26	PRLR的人单克隆抗体	US 7,867,493
	A27	<p>The structure is a complex molecule. It features a pyridine ring substituted at the 2-position with a cyclohexyl group. The cyclohexyl group has an amino group (<math>\text{H}_2\text{N}</math>) at one position and a methyl group (<math>\text{CH}_3</math>) at another. This cyclohexyl group is further substituted with a 2-(2,6-difluorophenyl)-4-pyridylmethyl group.</p>	WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

A28			WO 2010/101849
[0831]	A29	Encorafenib 	WO 2011/025927
	A30		WO 2011/101409
	A31	HER3的人单克隆抗体	WO 2012/022814 EP 2606070

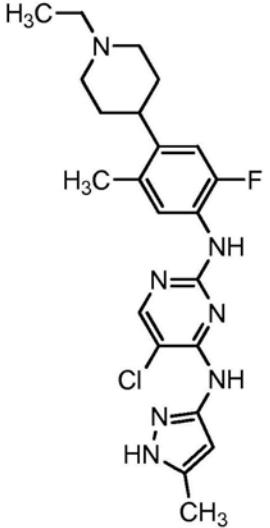
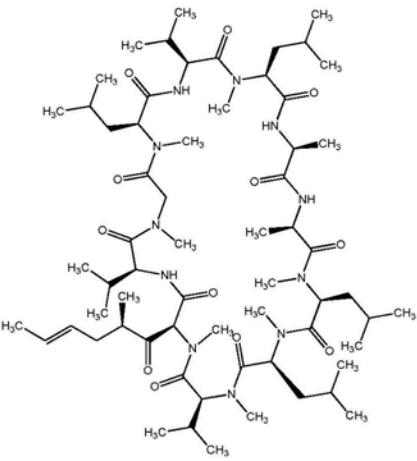
			US 8,735,551
A32		抗体药物缀合物 (ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (参见表1, 段落 [00191]) 接头: SMCC (参见段落 [00117]) 有效载荷: DM1 (参见段落 [00111] 也见权利要求29)
A33		M-CSF的单克隆抗体或Fab	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
[0832]	A35		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

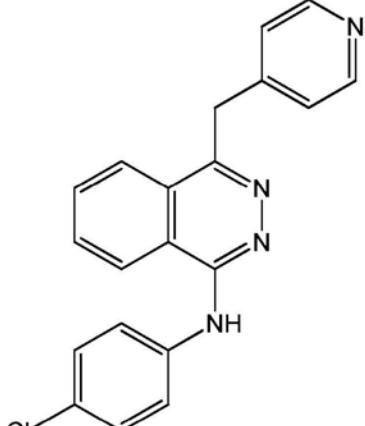
A36	Everolimus AFINITOR®		WO 2014/085318
[0833]	A37		WO 2007/030377 US 7,482,367

A38	Pasireotide 二天冬氨酸盐 SIGNIFOR®		WO2002/010192 US 7,473,761
A39 [0834]	Dovitinib		WO 2009/115562 US 8,563,556
A40			WO 2013/184757

A41			WO 2006/122806
A42 [0835]			WO 2008/073687 US 8,372,858

A43			WO 2010/002655 US 8,519,129
[0836]	A44		WO 2010/002655 US 8,519,129

A45			WO 2010/002655
[0837]			
A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122

[0838]	A47	Vatalanib 琥珀酸盐		WO 98/35958
	A48	IDH 抑制剂		WO2014/141104
	A49	BCR-ABL抑制剂		WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
	A50	cRAF 抑制剂		WO2014/151616
	A51	ERK1/2 ATP 竞争性抑制剂		PCT/US2014/062913

## 实施例

[0839] 描述以下实施例以辅助本发明的理解,而不意在且不应当以任何方式解释成限制其范围。

[0840] 实施例1:抗PD-1抗体BAP049的人源化

[0841] 将鼠抗PD-1单克隆抗体BAP049人源化。获得了具有独特可变区序列的16个人源化BAP049克隆的序列和试样。对这些克隆进一步分析它们的生物学功能(例如,抗原结合和配体阻断)、结构性特征和CHO细胞中的瞬时表达。

[0842] 实施例1.1:人源化技术和过程

[0843] 使用人种系可变区构架(FW)的组合文库,进行BAP049的人源化。该技术能够将鼠CDR符合可读框地转移至已经通过随机组合人种系FW1、FW2和FW3序列而构建的人可变区(VR)文库。仅使用一个FW4序列,所述FW4序列对于重链(HC)(Kabat人HC亚组I, No. 21)而言是WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169) 并且对于轻链(LC)(Kabat人κ亚组I, No. 5) 轻链而言是FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)。VR序列文库与人类恒定区(CR)序列、HC的人IgG4(S228P) 和LC的人κCR融合,并且所得的完整IgG文库在CHO细胞中表达以便筛选。用组织培养上清液进行筛选,以完整细胞ELISA样式或在FACS上测量在表达抗原的细胞上的结合亲合力。

[0844] 人源化过程以逐步方式进行,始于构建和表达适宜的嵌合mAb(鼠VR、IgG4(S228P)、人κ),所述嵌合mAb可以充当筛选人源化克隆的对比物。表3中显示人IgG4(S228P)重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列。

[0845] 在两个独立步骤中进行LC和HC的VR的人源化。人源化LC(huLC)的文库与嵌合HC(鼠VR、IgG4(S228P))配对并且通过ELISA筛选所产生的“半人源化”mAb的结合活性。选择具有足够结合活性( $\geq$ 嵌合mAb的结合作用)的克隆的huLC。类似地，人源化HC(huHC)的文库与嵌合LC(鼠VR、人κ)配对并且通过ELISA筛选结合活性。选择具有适宜结合活性( $\geq$ 嵌合mAb的结合作用)的克隆的huHC。

[0846] 所选huLC和huHC的可变区随后测序以鉴定具有独特序列的huLC和huHC(来自初始选择过程的一些克隆可能共有相同的LC或HC)。独特huLC和huHC随后随机组合以形成人源化mAb(humAb)小文库，其中在CHO细胞中表达所述文库并且在表达抗原的细胞上以ELISA和FACS样式筛选。结合活性等于或优于嵌合对比mAb的结合的克隆是人源化过程的终产物。

#### [0847] 实施例1.2:鼠mAb BAP049的序列

[0848] 测定了鼠抗PD-1mAb的LC和HC可变区序列。从两个独立分析获得的序列是相同的并且显示于图1中。

[0849] 进行了种系分析，部分结果以氨基酸序列比对形式显示于图2A中。对于轻链，V-基因与mIGKV8-19\*01F为98.65%相同(293/297nts)，并且J-基因与mIGKJ2\*01F为97.30%相同(36/37nts)。对于重链，V-基因与mIGHV1S22\*01F为92.83%相同(259/279nts)，J-基因与mIGHJ3\*01F为82.98%相同(39/47nts)，并且D-基因为mIGHD2-14\*01F。如图2B中所示，鼠mAb的LC序列在位置102含有未配对的Cys，其在CDRL3中并且通过鼠J2基因中的点突变产生(tac $\rightarrow$ tgc; Y $\rightarrow$ C)。

#### [0850] 实施例1.3:嵌合抗体的构建

[0851] 制备了在LC序列的位置102具有Cys、Tyr或Ser残基的三个嵌合抗体变体。三个嵌合抗体，即，BAP049-chi(Cys)、BAP049-chi(Tyr)和BAP049-chi(Ser)(也分别称为BAP049-chi、BAP049-chi-Y和BAP049-chi-S)在CHO细胞中表达，并且测试其与标记的鼠抗体竞争结合PD-1表达性Jurkat细胞的能力。如图3A-3B中所示，三个变体在竞争实验中是无法区分的。结果表明三个嵌合mAb(Cys、Tyr、Ser)同等地与标记的鼠mAb BAP049充分竞争结合。嵌合mAb曲线和鼠mAb曲线之间的轻微差异可能是由于用于测定mAb浓度的不同方法引起的。鼠mAb的浓度是通过OD280测量测定的，而上清液中的嵌合mAb浓度是使用IgG4标准品通过ELISA测定的。选择种系残基Tyr用于人源化抗体。

[0852] 嵌合mAb BAP049-chi(Cys)的重链和轻链的氨基酸序列显示于表1中。嵌合mAb BAP049-chi(Cys)的重链和轻链的核苷酸序列显示于表1中。在BAP049-chi(Tyr)和BAP049-chi(Ser)中，LC的位置102的未配对Cys残基被Tyr或Ser残基替代。

#### [0853] 实施例1.4:人源化抗体克隆

[0854] 如图4中所示，人源化过程产生了十六个与嵌合抗体具有相当的结合亲和力的克隆。除了结合数据，对于每个克隆，与mAb样品一起提供了VR序列。样品已经通过CHO细胞的瞬时转染制得，并且是浓缩的组织培养物上清液。通过IgG4特异性ELISA测定了溶液中的抗体浓度。

[0855] 如图5中所示，这十六个独特克隆是四个独特HC序列和九个独特LC序列的组合。对于HC FW区，HC序列是两种不同VHFW1之一，三种不同VHFW2之一和两种不同VHFW3序列之一的组合。对于LC FW区，LC序列是五种不同VLFW1之一，三种不同VLFW2之一和四种不同VLFW3序列之一的组合。人源化BAP049克隆的重链和轻链可变结构域的氨基酸和核苷酸序列显示

于表1中。人源化BAP049克隆的重链和轻链CDR的氨基酸和核苷酸序列也显示于表1中。

[0856] 图5显示了样品的mAb浓度变化,范围从7.9 $\mu$ g/mL至61.5 $\mu$ g/mL。这些数字是几个瞬时表达实验的代表。

[0857] 实施例1.5:人源化克隆的分析

[0858] 实施例1.5.1:分析结合活性和结合特异性

[0859] 使用恒定浓度的Alexa 488标记的鼠mAb、测试mAb的连续稀释物和表达PD-1的300.19细胞,在竞争结合测定中测量结合活性和特异性。在4°C与具有不同浓度比率的测试mAb对标记的mAb的mAb混合物温育30分钟。随后使用FACS仪定量结合的标记的鼠mAb。实验进行2次。图6A-6B中显示结果。

[0860] 在实验的准确度范围内,对于与标记的鼠mAb的结合的竞争,全部人源化克隆均显示相似的活性。这种活性还与亲本鼠mAb和嵌合mAb的活性相当。各MAb相对于彼此排序。例如,如果在两种实验中某个克隆的曲线在嵌合mAb曲线右侧,则它可能是更弱的竞争者,或如果某个克隆的曲线在嵌合mAb曲线左侧,则它可能是更好的竞争者。在图6中使用这种排序系统。

[0861] 实施例1.5.2:人源化克隆的序列分析

[0862] 基于结构性特征,16个人源化mAb划分成六组并将它们从A至F排序。图7中显示结果。

[0863] 实施例1.5.3:选择人源化克隆

[0864] 图7总结了为选择人源化克隆所考虑的数据。考虑了表达数据(第2列)、可变区组成的多样性(第3列)、结合研究中的相对排序(第4列和5列)和结构性分析(6列)。

[0865] 针对阻断PD-L1和PD-L2与PD-1结合的能力和在使用人PBMC的体外试验中对T细胞活性的增强,进一步测试了选定克隆。

[0866] 实施例1.5.4:配体结合的阻断

[0867] 鼠抗PD-1mAb以低浓度阻断天然配体PD-L1和PD-L2与细胞上表达的PD-1的结合。在使用鼠和嵌合抗体的比较实验中,测试了人源化克隆是否保持了亲本鼠mAb的阻断能力。

[0868] 使用恒定浓度的PD-L1-huIgG1 Fc融合蛋白或PD-L2-huIgG1 Fc融合蛋白、连续稀释的待测试mAb和PD-1表达性300.19细胞,在竞争结合试验中评价了mAb的阻断能力。在4°C孵育30min。用不识别IgG4 mAb的山羊抗人IgG的PE-缀合的F(ab')<sub>2</sub>片段(Southern Biotech 2043-09)和流式细胞术检测了结合的配体融合蛋白。结果显示于图8A-8B中。

[0869] 在实验的准确度范围内,人源化克隆、嵌合抗体和鼠亲本mAb展示了相当的对PD-L1 和PD-L2配体的阻断活性。

[0870] 实施例1.5.5:T细胞表位分析

[0871] 使用Epibase<sup>TM</sup>,分析人源化mAb的T细胞表位。该算法对每种可能肽(沿蛋白质按一个氨基酸推进的每个10聚物)分析与HLA II类的结合作用。它评估每种肽的结合自由能( $\Delta G_{bind}$ )并计算推定性KD( $\Delta G_{bind}=RT \ln K_D$ )。随后,将肽标记为S、M或N,以显示强结合物、中等结合物和非结合物。用于这种分类的阈值对于每个同种异型是不同的。

[0872] 数据对风险评分归一化。总体“风险评分”是测试的全部等位基因的全部潜在表位的总和,依据相应肽的亲和力加权,但留下种系序列中的全部潜在表位(较低值因而“更好”)

[0873] 大致存在三个类别的mAb,这些mAb衍生自如下文描述的组成不同的mAb的大型集合。

[0874] 风险评分约500:从人类、“人源化”小鼠和噬菌体文库产生的全人mAb(“即便对于全人抗体,低于500的值的确良好”)。经特别工程化(甚至CDR)以具有低评分的人源化mAb一般处于500-700风险类别内。

[0875] 风险评分约900:常见的CDR移植抗体,其具有存在或不存在FW区中的变化的全鼠CDR;批准的CDR移植mAb基本全部处于这个类别中。

[0876] 风险评分约1500:嵌合mAb。

[0877] 所选人源化BAP049 mAb的结果是:

克隆编号	风险评分
01	476
05	479
08	472
09	503
10	583
11	614

[0879] 选定的人源化克隆具有低评分。典型地,低于500的值表示低的免疫原性风险(甚至是对于全人抗体而言)。例如,人mAb阿达木单抗(Humira®)具有654的评分,这对于人mAb是相对高的(在高斯曲线的上半端),但与典型的CDR-移植的mAb相比,这是低的。

#### [0880] 总结和结论

[0881] 对鼠抗PD-1单克隆抗体BAP049进行了人源化。这项技术需要将鼠CDR符合可读框地克隆至中订购的人种系可变区构架文库中,将克隆的可变区的文库在CHO细胞中表达为完整的IgG4(S228P)人源化mAb,并且选择以可比于或高于亲本mAb的亲和力与靶结合的克隆。因此,要求鼠CDR选择保持其构象并且因此保持亲本鼠mAb的结合亲和力和特异性的合适人种系构架序列。获得了具有独特可变区序列的16个人源化mAb的序列和试样,这些mAb已经通过了采用PD-1转染的CHO细胞的结合测试。对这些克隆进一步分析它们的生物学功能(例如,抗原结合和配体阻断作用)、结构性特征和CHO细胞中的瞬时表达。

#### [0882] 实施例2:人源化抗PD-1抗体BAP049的表达

[0883] 选择实施例1中所述的5个人源化克隆以评价在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中的表达。

[0884] 使用Lonza's GS Xceed载体(IgG4pro Δ κ用于重链和κ用于轻链),构建单基因载体(SGV)。将SGV扩增并瞬时共转染至CHOK1SV GS-KO细胞中用于以体积2.8L表达。

[0885] 转染后第6日收获表达培养物并通过离心和无菌过滤进行澄清。使用一步法蛋白A色谱,纯化澄清的细胞培养上清液。使用浓度1mg/ml的纯化材料,包括抗体作为对照样品,以SE-HPLC、SDS-PAGE、IEF和LAL的形式实施产物质量分析。

#### [0886] 实施例2.1:载体构建

[0887] 由GeneArt AG合成轻链可变结构域编码区和重链可变结构域编码区的序列。分别使用N末端限制性位点Hind III以及C末端限制性位点BsiWI(轻链)和ApaI(重链),将轻链可变结构域编码区亚克隆至pXC-κ中并且将重链可变结构域编码区亚克隆至pXC-IgG4pro

Δ K载体中。通过PCR扩增(引物1053:GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO:226) 和1072:CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO:227))筛选阳性克隆并且通过限制性消化(使用 EcoRI-HF和HindIII-HF双酶切消化)和目的基因的核苷酸测序加以验证。

[0888] 实施例2.2:DNA扩增

[0889] 将细菌单菌落挑入含有50 $\mu$ g/ml氨苄青霉素的15ml Luria Bertani (LB) 培养基 (LB肉汤, Sigma-Aldrich,L7275) 并且在37℃温育过夜, 伴以220转/分钟的振摇。所产生的起子培养物用来接种含有50 $\mu$ g/ml氨苄青霉素的1L Luria Bertani 并且在37℃温育过夜, 伴以220转 /分钟的振摇。使用QIAGEN质粒Plus Gigaprep系统 (QIAGEN, 12991), 分离载体DNA。在全部情况下,DNA浓度均使用Nanodrop1000分光光度计 (Thermo-Scientific) 测量并用EB缓冲液 (10mM Tris-Cl, pH8.5) 调节至1mg/m。通过测量吸光度比率A260/A280, 评估单基因载体的DNA品质。发现该比率在1.88和1.90之间。

[0890] 实施例2.3:CHOK1SV GS-KO细胞的培养

[0891] 在补充有6mM谷氨酰胺 (Invitrogen, 25030-123) 的CD-CHO培养基 (Invitrogen, 10743-029) 中培养CHOK1SV GS-KO细胞。将转染的细胞在摇床中于37℃、5% CO<sub>2</sub>、85% 湿度、140 转/分钟温育。细胞每3-4天常规传代培养, 按2x10<sup>5</sup>个细胞/ml接种, 并且增殖以获得可用于转染的足够细胞。截止第20代弃去细胞。

[0892] 实施例2.4:CHOK1SV GS-KO细胞的瞬时转染

[0893] 使用已经培养最短2周的CHOK1SV GS-KO细胞进行瞬时转染。细胞在转染之前24小时传代培养并且转染时细胞生存力>99%。

[0894] 全部转染均使用Gene Pulse MXCell (Bio-Rad) (基于平板的电穿孔系统), 通过电穿孔法实施。对于每次转染, 将活细胞重悬于预温的培养基中至2.86x10<sup>7</sup>个细胞/ml。将80 $\mu$ g DNA (重链SGV和轻链SGV的比率1:1) 和700 $\mu$ l细胞悬液等分入每个小池/孔。细胞在300V, 1300 $\mu$ F 电穿孔。将转染的细胞转移至锥形培养瓶的预温培养基中并且用预温的培养基淋洗小池/孔2 次, 所述预温的培养基也转移至培养瓶。将转染的细胞培养物在摇床中于37℃、5% CO<sub>2</sub>、85% 湿度、140转/分钟温育6天。在收获时使用Cedex HiRes自动化细胞计数器 (Roche) 测量细胞生存力和活细胞浓度。

[0895] 实施例2.5:蛋白A亲和色谱

[0896] 将细胞培养上清液收获并通过2000转/分钟离心10分钟澄清, 随后经0.22 $\mu$ m PES 膜滤器过滤。使用5ml HiTrap MabSelectSure预装柱 (GE Healthcare, 11-0034-94) 在AKTA 纯化仪 (10ml/分钟) 上纯化澄清的上清液。将柱用50mM磷酸钠, 125mM氯化钠pH 7.0 (平衡缓冲液) 平衡5个柱体积(CV)。在装载样品后, 将柱用2个CV的平衡缓冲液洗涤, 随后用3个 CV 的50mM磷酸钠、1M氯化钠pH 7.0洗涤并用2个CV的平衡缓冲液反复洗涤。随后用10mM 甲酸钠、pH 3.5经5个CV洗脱产物。立即将含有蛋白质的洗脱的级分调节pH至pH 7.2并经0.2 $\mu$ m滤器过滤。

[0897] 在洗脱阶段期间观察到含有蛋白质的单峰。当通过SE-HPLC和SDS-PAGE分析时, 显示这个峰含有mAb。表5中显示回收的蛋白质产率。以32.4mg/L至43.0mg/L的范围瞬时表达克隆。

[0898] 表5.产率、滴度、单体含量和内毒素水平的总结

产物	产量* (mg)	滴度* (mg/L)	单体含量(%)	内毒素水平 (EU/mg)
克隆 A	107.5	38.38	93.94	0.04
克隆 B	93.8	33.50	95.28	0.63
克隆 C	90.7	32.38	97.83	0.04
克隆 D	108.9	38.88	96.53	0.35
克隆 E	120.4	43.00	97.73	0.14
<b>*蛋白 A 纯化后</b>				

[0900] 实施例2.6:SE-HPLC分析

[0901] 使用Zorbax GF-250 4μm 9.4mm IDx250mm柱(Agilent)在Agilent 1200系列HPLC系统上,通过SE-HPLC一式两份分析蛋白A纯化的抗体的样品。在注射之前,通0.2μm滤器过滤浓度为1mg/ml的等分样品。将80μl等分试样分别注射并以1ml/分钟运行15分钟。使用Chemstation (Agilent) 软件分析可溶性聚集物水平。

[0902] 获得了测试的抗体和对照IgG抗体的色谱曲线,其具有显示总检出峰面积百分数的保留时间。产物在大约8.65至8.72分钟显示与人IgG4抗体对照(约8.64分钟)相当且与单聚体抗体相符的单一蛋白峰。在约7.43至8.08分钟的保留时间检出了与可溶性聚集物相符的少量(至多约4-5%)高分子量杂质。

[0903] 实施例2.7:SDS-PAGE分析

[0904] 通过与NuPage 4xLDS样品缓冲液(Invitrogen, NP0007)和NuPage10x样品还原剂(Invitrogen, NP0009)混合并且在70℃温育10分钟制备用于分析的还原型样品。对于非还原型样品,省略还原剂和热温育。在变性条件下,将样品在采用NuPage MES SDS运行缓冲液的1.5mm NuPage 4-12% Bis-Tris Novex预制凝胶(Invitrogen, NP0335PK2)上电泳。凝胶上包括10μl等分试样的SeeBlue Plus2预染色分子量标准(Invitrogen, LC5925)和1mg/ml的对照 IgG抗体。1mg/ml的1μl每份样品加载于凝胶上。一旦电泳,将凝胶用InstantBlue (TripleRed, ISB01L) 在室温染色30分钟。在BioSpectrum Imaging System (UVP) 上分析染色凝胶的图像。

[0905] 分析证实抗体产物的存在和良好纯度水平。在非还原性条件下,观察到与对照IgG抗体相当的接近于98kDa的主要蛋白质条带。对照IgG抗体和一个测试的克隆显示额外的模糊条带,所述条带对应于非还原性条件下大约70kDa处的重链加轻链半抗体。预期对照抗体是这样。在还原条件下观察到两个条带,所述两个条带与重链(接近于49kDa标记物的位置)和轻链(接近于28kDa标记物的位置)的大小相符并且与针对对照IgG4抗体所观察到的条带相当。

[0906] 实施例2.8:等电聚焦 (IEF) 分析

[0907] 蛋白A纯化的抗体的非还原型样品如下文所述电泳。

[0908] 使用制造商推荐的运行条件,在1.0mm Novex pH3-10梯度凝胶(Invitrogen, EC66552BOX) 上电泳5μg蛋白A纯化的样品。凝胶上包括10μl等分试样的IEF pH3-10标记(Invitrogen, 39212-01)。一旦电泳,将凝胶以10% TCA溶液固定30分钟并且随后用InstantBlue (TripleRed, ISB01L) 在室温染色过夜。在BioSpectrum Imaging System (UVP) 上分析染色凝胶的图像。

[0909] 如表6中所示,测试的克隆显示在pH 7.4和8.0标记(markers)之间的电荷同种型。检出的电荷同种型比这些抗体的理论计算pI值(预测在6.99和7.56之间)稍微更碱性。向更为碱性的电荷同种型的一般性迁移表明存在翻译后修饰,如分子上的糖基化。克隆C和克隆E显示出相当的电荷同种型,这也与理论计算的pI相一致,其对于两者是相同的(6.99)。对照IgG4 抗体的行为与预期的一样。

[0910] 表6.通过Novex IEF分析检测的电荷同种型

产物	主要电荷同种型的 pI *	酸性电荷同种型*	碱性电荷同种型*
克隆 A	7.6	2x; 7.5 至 7.55	7.7
克隆 B	7.75	2x; 7.5 至 7.6	7.8
克隆 C	7.5	2x; 7.4 至 7.5	7.55
克隆 D	8.0	7.9	8.1
克隆 E	7.5	2x; 7.4 至 7.5	7.55

\*pI 读数是从相对 IEF 3-10 标记校正的染色位置估计的。

[0912] 实施例2.9:内毒素分析

[0913] 使用Endosafe-PTS仪(根据LAL测定的基于管状柱的方法)(Charles River),在多个终浓度(至多3.44mg/ml)测量纯化蛋白质的内毒素水平。

[0914] 如表5中所示,发现内毒素含量范围从0.04至0.63EU/mg。

[0915] 结论

[0916] 针对选择的人源化抗PD-1mAb构建了GS单基因表达载体并且所述载体用来瞬时转染 CHOK1SV GS-KO细胞。将2.6至2.8升的表达培养物在标准条件下温育6天并且使用蛋白A色谱纯化所产生的细胞培养上清液。纯化后滴度在表5中显示并且发现是范围从32.38至43.0 mg/L。回收的产率是90.7至120.4mg。

[0917] SDS-PAGE和SE-HPLC分析显示,产物中存在主要与mAb的二聚体抗体一致的少量(至多6.06%)可溶性聚集物。mAb还在与三聚体抗体一致的保留时间处显示较高分子量杂质。

[0918] 等电对焦法检测到全部mAb的众多电荷同种型。当基于这些分子的理论计算的pI时, mAb显示总体上更呈碱性的同种型,提示某种水平的翻译后修饰。发现mAb与它们的理论计算的pI值相当。

[0919] 在提供样品之前测量全部样品的内毒素水平并且发现其低于0.63EU/mg。

[0920] 实施例3:鼠和人源化抗PD-1抗体的表征

[0921] 实施例3.1:鼠抗PD-1抗体的表征

[0922] 研究了鼠抗PD-1抗体BAP049与PD-1的结合亲和力。鼠抗PD-1抗体以0.04nM的K<sub>D</sub>结合人PD-1-Ig融合蛋白,如通过ELISA测量的。如通过FACS分析所示,鼠抗PD-1抗体以0.06nM的K<sub>D</sub>结合人PD-1转染的Jurkat细胞,以0.4nM的K<sub>D</sub>结合猕猴T细胞(例如,CD3/CD28 激活的CD4 T细胞),并以0.6nM的K<sub>D</sub>结合猕猴PD-1转染的细胞。

[0923] 通过竞争结合测试,检测了鼠抗PD-1抗体BAP049的阻断活性。鼠抗PD-1抗体以0.3nM 的IC50阻断了PD-L1与人PD-1表达性300.19细胞的结合。其以0.9nM的IC50阻断了PD-L2 与人PD-1表达性300.19细胞的结合。

[0924] 测试了鼠抗PD-1抗体BAP049对干扰素γ(IFN-γ)表达的影响。鼠抗PD-1抗体导致

用抗-CD3 (0.1 $\mu$ g/mL) 刺激的细胞上的IFN- $\gamma$  表达提高 $2.3 \pm 1.1$ 倍,用葡萄球菌肠毒素B (SEB) (3pg/mL) 刺激的细胞上的IFN- $\gamma$  表达提高 $2.5 \pm 2.0$ 倍,以及用CMV肽刺激的细胞上的IFN- $\gamma$  表达提高 $2.8 \pm 0.8$ 倍。

[0925] 还发现,鼠抗PD-1抗体BAP049提高CMV肽激活的CD8 $^{+}$  T细胞的增殖,如已经通过至少特定次数(n)的细胞分裂(例如,n=2,4,6)的CD8 $^{+}$ 细胞的百分比所指示的。

[0926] 实施例3.2:人源化抗PD-1抗体的表征

[0927] 结合亲和力和特异性

[0928] 使用Biacore方法测量了示例性人源化抗PD-1抗体在人PD-1蛋白上的结合。结果为:  $K_a = 2.78 \times 10^5 M^{-1}s^{-1}$ ;  $K_d = 2.13 \times 10^{-4} s^{-1}$ ;  $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 nM$ 。

[0929] 使用FACS分析测量了相同的人源化抗PD-1抗体在人PD-1表达性300.19细胞上的结合。结果表明,与人IgG4同种型对照相比,抗PD-1抗体(人IgG4)以高亲和力结合人PD-1。

[0930] 发现示例性人源化抗PD-1抗体对猕猴PD-1蛋白和猕猴PD-1表达性300.19细胞呈现出高亲和力。如通过Biacore方法测量的,抗PD-1抗体以 $0.093 \pm 0.015 nM$ 的 $K_D$ 结合猕猴PD-1。对猕猴PD-1的结合亲和力与其对人PD-1的结合亲和力相当。

[0931] 另外的结合分析表明,示例性人源化抗PD-1抗体不与鼠PD-1交叉反应或不与亲本细胞系交叉反应。

[0932] PD-1及其配体之间的相互作用的阻断

[0933] 研究了示例性人源化抗PD-1抗体阻断PD-1及其两种已知配体PD-L1和PD-L2之间的相互作用的能力。结果表明,与人IgG4同种型对照和无抗体对照相比,抗PD-1抗体阻断了PD-L1和PD-L2在人PD-1表达性300.19细胞上的结合。抗PD-1抗体以 $0.94 \pm 0.15 nM$ 的IC50阻断了300.19细胞上的PD-L1结合。相同的抗体以 $1.3 \pm 0.25 nM$ 的IC50阻断了300.19细胞上的PD-L2结合。

[0934] 细胞活性

[0935] 在人全血离体试验中,测试了示例性人源化抗PD-1抗体增强葡萄球菌肠毒素B (SEB) 刺激的IL-2表达的能力。在IL-2测量前,在SEB的存在或不存在下,在37°C用抗PD-1抗体孵育稀释的人全血48小时。结果表明,与人IgG4同种型对照相比,抗PD-1抗体使SEB 刺激的IL-2表达提高了 $2.28 \pm 0.32$ 倍 (25 $\mu$ g/ml SEB;n=5个供体)。

[0936] 实施例4:基于PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  状态选择患者

[0937] 对于几个癌症类型的每一种,对来自多名患者的样品检验PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  状态。每份样品划分为:PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阴性、这些标记物的单阳性或双阳性或这些标记物的三阳性。图11显示在这个实验中,在患者群体内部,以下类型癌症频繁地呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性:肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤和鼻咽癌。患有这些类型癌症的患者是采用如本文所述的抗PD-1抗体和联合疗法治疗的良好候选人。可以通过确定哪些患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性并且用如本文所述的抗PD-1抗体和联合疗法治疗这些三阳性患者,进一步增加治疗成功的可能性。

[0938] 图12显示在患者群体内部,以下类型癌症罕见地呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性:ER+ 乳腺癌和胰腺癌。值得注意地,甚至在通常不呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  阳性的癌症中,可以通过确定哪些患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$  三阳性并且用如本文所述的抗PD-1抗体和联合疗法治疗这些三阳性患者,增加治疗成功的可能性。

[0939] 图13显示呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性的乳腺癌患者的比例。总体上考虑乳腺癌时，三阳性的比例或多或少地低。然而，当仅着眼于IM-TN乳腺癌时，可以见到百分数大得多的患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。IM-TN乳腺癌特别难以用常规疗法治疗。发现IM-TN乳腺癌经常为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性为采用如本文所述的抗PD-1抗体和联合疗法治疗这种癌症开辟了新途径。

[0940] 图14显示呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性的结肠患者的比列。总体上考虑结肠癌时，三阳性的比例或多或少地低。然而，当仅着眼于高MSI(高微卫星不稳定性)的乳腺癌时，可以见到百分数大得多的患者为PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。可以使用例如基于PCR的市售方法测定MSI水平。

[0941] 对胃癌样品测试PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 的水平(数据未显示)。发现在高MSI的或EBV+胃癌中，约49%呈PD-L1阳性并且高比例的PD-L1-阳性细胞呈PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 三阳性。还发现一部分PD-L1-阳性细胞和PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 阳性细胞也呈PIK3CA阳性。这项发现表明，这些癌症可以用PD-1抗体治疗，任选地与PIK3治疗药组合。

[0942] 对高MSI的CRC样品测试标记物的组合(数据未显示)。发现在高MSI的CRC样品中，高比例的PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 样品也呈LAG-3、PD-1(也称作PDCD1)、RNF43和BRAF阳性。这项观察结果表明，这些癌症可以用PD-1抗体治疗，任选地与靶向LAG-3、PDCD1、RNF43 和BRAF中一者或者者的治疗药组合。

[0943] 对鳞状细胞肺癌测试标记物的组合(数据未显示)。发现在鳞状细胞肺癌样品中，高比例的PD-L1/CD8/IFN- $\gamma$ 样品也呈LAG-3阳性。这项观察结果表明，这些癌症可以用PD-1抗体治疗，任选地与靶向LAG-3的治疗药(例如，LAG-3抗体)组合。

[0944] 对甲状腺乳头状癌测试标记物(包括BRAF V600E突变)的组合(数据未显示)。发现高比例的PD-L1阳性的甲状腺癌样品还呈BRAF V600E阳性。这项发现表明，这些癌症可以用抗PD-1抗体治疗，任选地与靶向BRAF的治疗药组合。

#### [0945] 实施例5:基于PD-L1状态的患者选择

[0946] 为了能够宽范围检查基于PD-1/PD-L1治疗的癌症适应症，我们评价了人癌症(包括肺和肝肿瘤)中蛋白质和mRNA水平的PD-L1表达。

[0947] 在福尔马林固定石蜡包埋的一组非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)和肝细胞癌(HCC)肿瘤中通过免疫组织化学(IHC)评价PD-L1蛋白表达。通过基于染色强度和阳性肿瘤细胞百分数的手工组织学评分(H-评分)方法，对PD-L1表达半定量评分。在我们的IHC分析中，PD-L1阳性(PD-L1+)定义为H-评分 $\geq 20$ 。平行地，检验这些相同适应症(503例NSCLC ACA、489例NSCLC SCC和191例HCC)中来自癌症基因组图谱的PD-L1 mRNA表达数据(TCGA)并且通过比较来自TCGA的匹配的正常组织中的表达进行分析。

[0948] 采用RNAseq分析，利用跨TCGA肿瘤适应症的OmicSoft RNASeq管线，将数据在RSEM归一化后计算为log2(RPKM+0.1)。相对于HCC中的PD-L1表达，NSCLC ACA和SCC中的PD-L1表达升高。通过在TCGA中重叠分布和跨全部适应症比较表达水平、我们将PD-L1的过量表达谱排序并且发现TCGA HCC组具有降低得多的PD-L1 mRNA水平，中位水平为-0.8，相比之下，ACA为1.3且SCC为1.5，这总计为超过2倍的中位表达水平变化。采用RNAseq，我们的分析确定50%的NSCLC腺癌、54%的NSCLC鳞状细胞癌和6%的HCC为PD-L1高表达者。

[0949] 45份肺腺癌(ACA)样品、47份肺鳞状细胞癌(SCC)样品和36份肝细胞癌(HCC)样品

中测量肿瘤细胞PD-L1蛋白表达。16/45 (35.6%) 份肺ACA、21/47 (44.7%) 份肺SCC为PD-L1阳性。与之相反,仅在2/36 (5.6%) 的HCC样品中见到PD-L1阳性。

[0950] 总之,在庞大和独立的人NSCLC和HCC样品集合中采用IHC和RNAseq分析,我们已经发现,PD-L1表达在NSCLC中比HCC中更富集。在NSCLC内部,在腺癌和鳞状细胞癌之间存在可比较的观察结果。重要地,在3种适应症中庞大数目的样品(128例用于IHC和1183 例用于RNAseq)当中,基于蛋白质的分析和基于mRNA的分析之间观察到非常好的一致性。我们的发现因此确立了针对如下适应症和患者区段在TCGA中进行大规模基于mRNA的数据挖掘的基础,其中所述适应症和患者区段可以就基于PD-1/PD-L1的免疫疗法的反应性而被富集。

[0951] 实施例6:靶向剂对PD-L1调节的影响

[0952] 本实施例评价选定的治疗剂(例如,cMET抑制剂、MEK抑制剂、bRAF抑制剂、ALK 抑制剂)对PD-L1 (CD274) 调节的影响。化合物A17可以按照美国专利No.8,420,645实施例21的公开来制备。以下化合物:化合物A18(磷酸鲁索利替尼)、化合物A23(色瑞替尼)、化合物A34(Binimetinib) 和化合物A29(Encorafenib) 可以从Novartis AG,巴塞尔,瑞士获得。通过实时PCR和流式细胞术针对PD-L1水平检测了选定的治疗剂。观察到在肿瘤细胞上PD-L1受到化合物A17、化合物A18、化合物A34、化合物A29和化合物A23的显著抑制。

[0953] 非小细胞肺癌细胞中PD-L1蛋白的化合物A17下调

[0954] 在用化合物A17处理的癌细胞系中分析了PD-L1 (CD274) 表达。细胞获自ATCC并按照ATCC指导体外培养。使用的细胞系之前通过癌细胞系百科全书项目(Cancer Cell Line Encyclopedia Project) (<http://www.broadinstitute.org/ccle/home>) 进行了表征。

[0955] 将涂布于六孔培养平板中的细胞用不同浓度(10nM、100nM和1000nM)的化合物A17处理24、48和72小时。将等量的载体(DMSO)用作对照。用PBS洗涤细胞,然后使用细胞刮器收集。

[0956] 对于每个反应,用20 $\mu$ l抗人单克隆PD-L1-PE抗体,克隆M1H1 (BD),在4℃染色0.5-1  $\times$  10<sup>6</sup>细胞30-60分钟。洗涤细胞两次,使用具有FACSDiva软件的Canto II (BD Bioscience) 获取数据。使用FlowJo软件(Tree Star)进行了数据分析。通过在单细胞上的门控,测定了平均荧光强度(MFI)。将未染色的细胞用作门控对照。

[0957] 如通过流式细胞术观察到的(图15),用化合物A17体外处理EBC-1细胞(具有cMET扩增的非小细胞肺癌(NSCLC))导致了PD-L1的表面表达的显著下调。本文中呈现的结果表明化合物A17作为PD-L1/PD-1抑制剂起作用。

[0958] 化合物A17、化合物A34、化合物A18、化合物A29和化合物A23下调PD-L1 mRNA

[0959] 研发了TaqMan RT PCR试验来检测细胞系和异种移植肿瘤中的PD-L1 (CD274) 表达水平变化。使用Qiagen RNeasy迷你试剂盒,从冷冻细胞沉淀物或肿瘤碎片分离了mRNA。将分离的RNA冷冻在-80℃。按照Agilent RNA 6000Nano试剂盒的实验方案,使用2100Agilent生物分析仪,检查了RNA质量并定量了RNA。使用高容量RNA至cDNA试剂盒(Applied Biosystems)制备cDNA。

[0960] 在20 $\mu$ l总体积中进行实时PCR反应,包括10 $\mu$ l通用PCR master mix (Applied Biosystems), 1 $\mu$ l人PD-L1 (CD274) 探针/引物组 (Applied Biosystems) 和8 $\mu$ l cDNA。每个样品重复运行三份。将在逆转录反应中从25-50ng RNA产生的cDNA量用于每个PCR反应中。由于PD-L1 和GAPDH之间mRNA水平的差异,使用相同量的cDNA,在分开的试管中进行了两个

实时 PCR反应。实时PCR反应在C1000热循环仪 (BioRad) 上进行,使用如下的循环程序:95°C下孵育10分钟,接着为95°C15秒和60°C1分钟的40个循环。反应完成后,将PD-L1平均 Ct相对于来自GAPDH参照反应的各Ct值标准化。然后将每个标准化的对数值转化成线性值。

[0961] 在Hs.746.T肿瘤(具有cMET扩增&突变的胃癌细胞)异种移植植物中观察到了化合物A17 对PD-L1表达(mRNA) 的抑制(图16)。在体外H3122(具有ALK易位的非小细胞肺癌(NSCLC)) 中观察到化合物A23对PD-L1 mRNA的抑制(图17)。在分别带有LOXIMV1(BRAF突变黑素瘤,图18) 和HEYA8(KRAS突变卵巢癌,图19) 肿瘤的肿瘤异种移植模型中观察到了化合物A29和化合物A34引起的PD-L1 mRNA下调。在带有UKE-1(具有 JAK2V617F突变的骨髓增殖性肿瘤(MPN) 系,图20) 的肿瘤异种移植模型中观察到了化合物A18引起的PD-L1 mRNA下调。

[0962] 本文中呈现的结果证明了化合物A17、化合物A34、化合物A18、化合物A29和化合物A23在癌症的免疫检查点分子调节中的作用。观察到的这些活性剂对PD-L1表达的抑制表明,这些靶向剂除了对癌症信号传导有作用外,还可以具有免疫调节活性。因此,本文中呈现的结果说明,靶向剂与免疫检查点抑制剂(如PD-1、PD-L1、LAG-3和/或TIM-3)的抑制剂联合施用将更有力地逆转免疫检查点介导的免疫抑制。

[0963] 通过引用方式并入

[0964] 本文提到的全部出版物、专利和登录号通过引用的方式完整并入本文,如同通过引用方式专门且独自地并入每份单独的出版物或专利。

[0965] 等同物

[0966] 尽管已经讨论本发明的具体实施方案,但是以上说明书起说明性作用并且不起限制作用。浏览本说明书及下文的权利要求书时,本发明的许多变型对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完整范围应当通过参考权利要求、连同其等同物的完整范围和本说明书连同这类变型来确定。

## 序列表

<110> 诺华股份有限公司 (NOVARTIS AG)  
 达纳-法伯癌症研究公司 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.)  
 哈佛大学 (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE)

<120> PD-1 的抗体分子及其用途

<130> C2160-7000WO

<140>

<141>

<150> 62/094,834

<151> 2014-12-19

<150> 62/059,676

<151> 2014-10-03

<150> 61/931,512

<151> 2014-01-24

<160> 237

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 1

Thr Tyr Trp Met His

1	5
---	---

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

[0001] <400> 2

Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys

1	5	10	15
---	---	----	----

Asn

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 3

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1	5
---	---

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1	5
---	---

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"

<400> 5

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly  
 1 5  
 <210> 6  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 6  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ala  
 115  
 <210> 7  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 7  
 [0002] caggtccaggc tgcagcaacc tgggtctgag ctggtagggc ctggagcttc agtgaagctg 60  
 tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gaggcagagg 120  
 cctggacaag gccttgatgt gattgaaat atttatcctg gtactgggt ttcttaacttc 180  
 gatgagaagt tcaaaaacag gacctactg actgttagaca catcctccac cacagctac 240  
 atgcaccccg ccagcctgac atctgaggac tctgcgtct attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagcttattg gggcaagggg actctggta ctgtctcgc a 351  
 <210> 8  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 8  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ala  
 115  
 <210> 9  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 9  
caggtccagg tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60  
tcctgcaagg cgtctggcta cacattcacc attactgga tgcactgggt gaggcagagg 120  
cctggacaag gccttgagt gattgaaat attatcctg gtactgggt ttctaacttc 180  
gtggagaagt tcaaaaacag gacccactg actgttagaca catcctccac cacaggctac 240  
atgcacatcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300  
actgggacgg gagcttattg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351  
<210> 10  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 10  
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu  
1 5 10 15  
Thr  
<210> 11  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 11  
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser  
1 5  
<210> 12  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 12  
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr  
1 5  
<210> 13  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 13  
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe  
1 5 10  
<210> 14  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 14  
Trp Ala Ser  
1  
<210> 15  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 15  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys  
1 5  
<210> 16  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 16  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
100 105 110  
Lys  
<210> 17  
<211> 339  
<212> DNA  
[0004] <213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 17  
gacattgtga tgaccaggc tccatccctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtaact 60  
atgagctgca agtccaggta gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
tgttaccaggc agaaaaccagg gcagccctct aaactgttga tcttctgggc atccactagg 180  
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240  
atcagcagtgc tcgaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300  
ccgtgcacgtc tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaaa 339  
<210> 18  
<211> 117  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 18  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 19  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 19  
 caggtccaggc tgcagcagcc tgggtcttag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60  
 tcctgcaagg cgctctggca cacattcacc acttacttga tgcaactgggt gaggcagagg 120  
 cctggacaag gccttgatgt gattggaaat atttacccgt gtactgggtt ttcttaacttc 180  
 gatgagaagt tcaaaaaacag gacccactg actgttagaca catccctccac cacagccctac 240  
 atgcaccccg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351  
 <210> 20  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 20  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440

<210> 21

<211> 1332

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 21

cagggtccagc tgcagcagcc tgggtcttag ctggtagggc ctggagcttc agtgaagctg 60  
 tcctgcaggc cgtctggcta cacattcacc acttactggc tgcaactgggt gaggcagagg 120  
 cctggacaag gccttgagtg gattgaaat atttacccctg gtactgggtt ttctaacttc 180  
 gatgagaagt tcaaaaacac gacctcactg actgttagaca catcctccac cacagcctac 240  
 atgcaccccg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagtttattt gggccaggcc accaccgtga ccgtgccttc cgcttccacc 360  
 aaggggccat ccgtcttccc cctggcgccc tgcctccagga gcaccccttca gggcacagcc 420  
 gccctgggt gccttgtaa ggactacttc cccgaacccg tgacgggttc gtggactca 480  
 ggcgcctgtc ccagcggcgt gcacacccctc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540  
 tcctcagca gctgttgtgac cgtgccttcc accagcttgg gcacgaagac ctacacccctgc 600  
 aacgttagat acaagccccg caacaccaag gtggacaaga gagttgatc caaatatggt 660  
 ccccccattgcc caccgtggcc accacccatg ttcctggggg gaccatcgtt cttcctgttc 720  
 cccccaatcc ccaaggacac tctcatgatc tcccgaccc ctgaggttac gtgcgtgg 780  
 gtggacgtga gcccggaggtc cagttcaact ggtacgttga tggcgtgg 840  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggg gggcgttca acagcacgtt ccgtgtgg 900  
 agcgtccctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcagg 960  
 tccaacaaag gcctcccgcc ctccatcgag aaaaccatct ccaaaggccaa agggcagccc 1020  
 cgagagccac aggtgtacac cctgcggcc tcccgaggagg agatgaccaa gaaccagg 1080  
 agcctgacct gccttgttca aggcttctac cccagcgtaca tgcggcttga gtggagagc 1140  
 aatgggcggc cggagaacaa ctacaagacc accgcctcccg tgcggactc cgacggctcc 1200  
 ttcttcctct acagcggctt aaccgtggac aagacggat ggcaggagg gaatgttcc 1260  
 tcatgtccg tgatgttca ggtctgttcc aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320  
 tctctgggtaa aa 1332

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 22

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 23

<211> 351  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 23  
cagggtccagc tgcagcagtc tgggtctgag ctggtgaggc ctggagcttc agtgaagctg 60  
tcctgcagg cgtctggcta cacatccacc attactgga tgcactgggt gaggcagagg 120  
cctggacaag gccttgagtg gattgaaatttattatctg gtactgggtt ttcttaacttc 180  
gatgagaagt tcaaaaacag gacctcactg actgttagaca catcctccac cacagcctac 240  
atgcacctcg ccagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtac aagatggact 300  
actgggacgg gagcttattt gggccagggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351  
<210> 24  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 24  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
[0007] Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys  
<210> 25  
<211> 339  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 25  
gacattgtga tgaccaggc tccatccctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtaact 60  
atagactgca agtccaggc aagttctgtta gacagtggaa atcaaaagaa cttcttgacc 120  
tggtaaccagg agaaaaccagg gcagcctcct aaactgtgttga tcttctggc atccactagg 180  
gaatctgggg tccctgtatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cacttcacc 240  
atccaggatgt tgccaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatgtt ttatagttat 300  
ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaaggta gaaatcaa 339  
<210> 26  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 26  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
     85 90 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
     100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
     115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
     130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
     145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
     165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
     180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
     195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
     210 215 220  
 <210> 27  
 <211> 660  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 27  
 gacattgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtaact 60  
 atgagctgca agtcccgatca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtaaccaggc agaaaaccagg gcagctcttta aaactgttgaa tcttctgggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240  
 atcagcagtgt tgccaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtgcacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaacc gtacgggtgc tgcaccatct 360  
 gtcttcatct tccccccatc tgatgacgac ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgaa taaccccctc 480  
 caatcgggta actcccaggaa gagtgcaca gacccaggaca gcaaggacac cacctacagc 540  
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacccctc 600  
 gaagtccaccc atcaggccct gagtgcaccc gtcacaaaga gcttcaacacag gggagagtgt 660  
 <210> 28  
 <400> 28  
 000  
 <210> 29  
 <400> 29  
 000  
 <210> 30  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 30  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
     20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
     35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
     50 55 60  
 Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Ala Tyr  
     65 70 75 80  
 Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
     85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
     100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu



ttcttcctct acaggcaggct aaccgtggac aagaggcagg ggcaggaggg gaatgtcttc tcatgctccg tcatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg tctctggta aa	1260 1320 1332
<210> 32	
<211> 9	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"	
<400> 32	
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr	
1 5	
<210> 33	
<211> 6	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"	
<400> 33	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr	
1 5	
<210> 34	
<211> 113	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 34	
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly	
1 5 10 15	
[0010] Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser	
20 25 30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	
35 40 45	
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	
50 55 60	
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr	
65 70 75 80	
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn	
85 90 95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile	
100 105 110	
Lys	
<210> 35	
<211> 339	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 35	
gacatttgta tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtca 60 atgagctgca agtccagtc gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120 tgttaccagc agaaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tcttctggc atccactagg 180 gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagattt cactctcacc 240 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaa 339	
<210> 36	
<211> 220	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 36  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140  
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160  
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215 220

[0011]

<210> 37  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>

&lt;221&gt; 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 37

gacatttgta tgacccagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaagggtcact 60  
atggactgcgca agtccagtcgca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
tggtaccgcg agaaaaccagg gcagcctct aaactgttga tcttctggc atccactagg 180  
gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg taacagatt cactctcacc 240  
atcagcagtg tgcaggctga agacctggc gtttattact gtcagaatga ttatagttat 300  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gtacgggtgc tgcaccatct 360  
gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 420  
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taaccccctc 480  
caatcggtta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600  
gaagtccaccc atcaggccct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 117

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
                   85                  90                  95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
                   100              105              110  
 Val Thr Val Ser Ser  
                   115  
 <210> 39  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 39  
 gaagtgcagc tggtcgagtc tggagcagag gtaaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc  
 tcctgttaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120  
 actggacaag ggcttgagtg gatggtaat atttatctg gtactggtag ttctaaatcc  
 gatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accggggaca aatccacgag cacagcctac 180  
 atggagctga gcagcctgat atctgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 240  
 actgggacgg gagcttattt gggccaggcc accaccgtga ccgtgtccctc c 300  
 <210> 40  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 40  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1              5                  10                  15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
               20              25                  30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
               35              40                  45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
               50              55                  60  
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
               65              70                  75                  80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
               85              90                  95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
               100              105                  110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
               115              120                  125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
               130              135                  140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
               145              150                  155                  160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
               165              170                  175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
               180              185                  190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
               195              200                  205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
               210              215                  220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
               225              230                  235                  240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
               245              250                  255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
               260              265                  270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
               275              280                  285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
               290              295                  300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440  
 <210> 41  
 <211> 1332  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 41  
 gaagtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60  
 tcctgttaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gcacaggcc  
 actggacaag ggcttgatg gatggtaat attatccctg gtactgggt ttctaaatcc 120  
 gatggagaatg tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagctac 180  
 atggagatgta gcagcctgag atctgaggac accggcgatg attactgtac aagatggact 240  
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtccctc cgcttccacc 300  
 aaggggccat ccgttccccc cctggcgccc tgctccagga gcacccctcgaa gacacagcc 360  
 gccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaacccgg tgacgggtgc gtggaaactca 420  
 ggcgcctgaa ccagcggcgt gcacaccccttc cccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 480  
 tccttcagca gctgtgtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacccgtc 540  
 aacgttagatc acaagccccag caacaccaag gtggacaaga gagttgatgc caaatatgg 600  
 ccccccattgcc caccgtgccc agcacccatgg ttccctgggg gaccatcaatgttccctgtc 660  
 cccccaaacccaaggacac tctcatgtac tcccgaccc ctgagggtcac gtgcgtgg 720  
 gtggacgtga gccaggaa ccccgaggc cagttcaact ggtacgtgaa tggcgtggag 780  
 gtgcataatg ccaagacaaa gcccggggag gacgttca acagcacgtac ccgtgtggc 840  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaagg 900  
 tcacaacaaag gcctcccgcc ctccatcgag aaaacccatct ccaaagccaa agggcagccc 960  
 cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgacccaa gaaccaggc 1020  
 agcctgaccc gcctggtaa aggcttctac cccagcgaca tcgcccgtgaa gtggagagc 1080  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1140  
 ttcttcctct acagcaggtt aaccgtggac aagagcagggt ggcaggaggga gaatgtttc 1200  
 tcatgtctcg tgatgtcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag ccttcctcg 1260  
 tctctggta aa 1332  
 <210> 42  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 42  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45  
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85	90	95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
100	105	110	
Lys			
<210> 43			
<211> 339			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"			
<400> 43			
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60		
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc	120		
tgttaccagc agaaacctgg ccaggtccc aggctctca tctattggc atccactagg	180		
gaatctgggg tccccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc	240		
atcagcggcc tgcagcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat	300		
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaa	339		
<210> 44			
<211> 220			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"			
<400> 44			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
20	25	30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln			
35	40	45	
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
85	90	95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
100	105	110	
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp			
115	120	125	
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
130	135	140	
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu			
145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp			
165	170	175	
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr			
180	185	190	
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser			
195	200	205	
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215	220	
<210> 45			
<211> 660			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 来源			
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"			
<400> 45			
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60		
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc	120		
tgttaccagc agaaacctgg ccaggtccc aggctctca tctattggc atccactagg	180		
gaatctgggg tccccatcaag gttcagcggc agtggatctg ggacagaatt cactctcacc	240		

atcagcagcc tgccgcctga tgattttgca acttattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gtacgggtgc tgcaccatct 360  
 gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacgcctc 480  
 caatcggtta actccaggaa gagtgccaca gaggcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaaatg ctacgcctgc 600  
 gaagtcaccc atcaggcctc gagctcgccc gtcacaaaaga gttcaacag gggagagtgt 660

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 46

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1	5					10					15				
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
	20					25					30				
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
	35				40					45					
Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile
	50				55				60						
Pro	Pro	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
	65			70				75			80				
Ile	Asn	Asn	Ile	Glu	Ser	Glu	Asp	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Asn
	85			90				95							
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
	100					105					110				
Lys															

&lt;210&gt; 47

&lt;211&gt; 339

[0015]

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

&lt;400&gt; 47

gacatccaga	tgacccagtc	tccatccctcc	ctgtctgcat	ctgttaggaga	cagagtccacc	60
atcaatgtca	agtccagtc	gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaaaaga	cttcttgacc	120
tgttaccaggc	agaaacacctgg	ccaggctccc	aggctctca	tctattggc	atccactagg	180
gaaatctggaa	tcccacacctcg	attcagtggc	agcgggtatg	gaacagattt	taccctcaca	240
attaataaca	tagaatctga	ggatgctca	tattacttct	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagggt	gaaatcaa			339

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 220

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 48

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1	5					10					15				
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
	20					25					30				
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
	35				40					45					
Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Ile
	50				55				60						
Pro	Pro	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Tyr	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
	65			70				75			80				
Ile	Asn	Asn	Ile	Glu	Ser	Glu	Asp	Ala	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Cys	Gln	Asn
	85			90				95							
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
	100					105					110				
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp

115                   120                   125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130                   135                   140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145                   150                   155                   160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165                   170                   175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180                   185                   190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195                   200                   205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210                   215                   220  
 <210> 49  
 <211> 660  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 49  
 gacatccaga tgaccaggc tccatctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtccacc  
 atcaattgca agtccaggta gagttctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc  
 tggtaccaggc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctattgggc atccactagg  
 gaatctggga tccccactcg attcgtggc agcgggtatg gaacagattt taccctcaca  
 attaataaca tagaatctga ggatgctgca tattacttct gtcagaatga ttatagttat  
 ccgtacacgt tcggccaagg gccaagggtg gaaatcaaac gtacgggtgc tgaccatct  
 gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc  
 ctgctgaata actttatcc cagagaggcc aaagtacatg ggaagggtgg taacgcctc  
 caatcgggta actccaggag aagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cactacagc  
 ctcagcagca ccctgacgct gacaaagca gactacgaga aacacaagg ctacgcctgc  
 gaagtcaccc atcagggct gagtcgccc gtcacaaaga gttcaacag gggagagtgt  
 <210> 50  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 50  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20                   25                   30  
 Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu  
 35                   40                   45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50                   55                   60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65                   70                   75                   80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85                   90                   95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100                  105                  110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 51  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 51  
 gaagtgcaggc tggcggcaggag gtaaaaaagc cggggaggc tctggggatc  
 tcctgttaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactggat caggcaggcc  
 ccatcgaggc gccttggatc gctgggtat atttacccgt gtactggatc ttcttaacttc  
 gatgagaatc tcaagaacacg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccgtgtat

cttcaaatga acaggctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagcttattg gggccaggc accaccgtga ccgtgtcctc c 351  
 <210> 52  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 52  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
**[0017]** Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440  
 <210> 53  
 <211> 1332  
 <212> DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

&lt;400&gt; 53

gaagtgcagtc	tggagcagag	gtgaaaaagc	ccggggagtc	tctgaggatc	60
tcctgttaagg	gttctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcaactggat	120
ccatcgagag	gccttggat	atttatccgt	gtactgggtt	ttctaacttc	180
gatgagaagt	tcaagaacag	attcacccat	tccagagaca	attccaagaa	240
cttcaaata	acacgctgag	acggcaggac	acggccgtgt	attractgtac	300
actgggacgg	gagcttattg	gggcaggggc	accacgtga	ccgtgtccctc	360
aaggggccat	ccgttctccc	cctggcgccc	tgctccagga	gcacccctcg	420
gccctgggt	gccttggtaa	ggactacttc	cccgaaacgg	gagcacagcc	480
ggcccccgt	ccagcggcgt	gcacaccttc	ccggctgtcc	tacagtcctc	540
tcctcagca	gcgttggtac	cgtccctcc	agcagtttg	gcacgaagac	600
aacgttagatc	acaagcccag	caacaccaag	gtggacaaga	ctacacctgc	660
cccccatgccc	caccgtgccc	agcacctgag	gagttggatc	aaatatggt	720
cccccaaaac	ccaaggacac	tctcatgatc	tccggaccc	cttgcgtgtc	780
gtggacgtga	gcccggatc	cagttcaact	ggtacgtgga	tggcgtggag	840
gtgcataatg	ccaagacaaa	ggcggggag	gagcgttca	acagcacgt	900
agcgtcctca	ccgttctgca	ccaggactgg	ctgaacggca	ccgtgtggc	960
tccaacaaag	gcctcccg	ctccatcgag	aaaacccatct	gtgcaagggt	1020
cgagagccac	aggtgtacac	cctgccccca	tccaggagg	aggagtacaa	1080
agcctgac	gccttggtaa	aggcttctac	cccagcgcaca	tgccgtgga	1140
aatgggacgc	cggagaacaa	ctacaagacc	acgcctcccg	gtggagagc	1200
ttcttcctct	acagcaggt	aaccgtggac	aagagcaggt	ggcaggaggg	1260
tcatgtccg	tgtatgcatga	ggctctgcac	aaccactaca	cacagaagag	1320
tctctgggt	aa				1332

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

[0018]

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 54

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser	Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15		
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser	Leu Asp Ser	
20 25 30		
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys	Pro Gly Lys	
35 40 45		
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu	Ser Gly Val	
50 55 60		
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr	Phe Thr	
65 70 75 80		
Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr	Cys Gln Asn	
85 90 95		
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr	Lys Val Glu Ile	
100 105 110		
Lys		

&lt;210&gt; 55

&lt;211&gt; 339

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

&lt;400&gt; 55

gaaatttgtt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccaggggaa	aagagccacc	60
ctctcctgca	agtccagtca	gagtctgtta	gacagtggaa	atcaaagaa	cttcttgacc	120
tgttatcagc	agaaaccagg	gaaagctct	aagctctga	tctattggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccatcaag	gttcagtgg	agtggatctg	ggacagattt	tactttcacc	240
atcagcagcc	tgcagcctga	agatatttgc	acatattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagggt	gaaatcaa			339

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 220

<212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 56  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220

[0019]

<210> 57  
 <211> 660  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 57  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggggaa aagaggcacc 60  
 ctctcctgcga agtccagtcgca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtatcgcgca agaaaccagg gaaagctctt aagctcctga tctattgggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccccatcaag gttcagtgaa agtggatctg ggacagatt tactttcacc 240  
 atcagcagcc tgcagcctga agatattgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaacc gtacgggtgc tgccacatct 360  
 gtcttcatct tcccggccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagaggggcc aaagtacagt ggaagggtgaa taacgcctc 480  
 caatcggtta actcccagga gagtgtcaca gaggcaggaca gcaaggacac cacctacagc 540  
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600  
 gaagtcaaccc atcaggggcct gagctcgcccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
 35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys

<210> 59  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 59

gatatttgta tgacccagac tccactctcc ctggccgtca cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca agtcccgatca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa ctctttgacc	120
tgttaccaggc agaaacacctgg ccaggctccc aggctctca tctattgggc atccactagg	180
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagatgg cacccttacc	240
atcagtagcc ttggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat	300
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaa	339

<210> 60

<211> 220

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 60

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

[0020]

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215 220

<210> 61

<211> 660

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 61

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60  
 atctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtagcgc agaaaacctgg ccaggctccc aggctctca tctattggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240  
 atcagttagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaac gtacgggtgc tgaccatct 360  
 gtttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaaactgcctc tgggtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagatcagt ggaagggtgaa taacgcctc 480  
 caatcggtta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctc 600  
 gaagtcaaccc atcaggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660  
 <210> 62  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 62  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65 70 75 80  
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85 90 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100 105 110  
 Lys

[0021]

<210> 63  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 63  
 gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgttttgt ctccagggga aagaggcacc 60  
 ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtatcgc agaaaaccagg gaaagctct aagctctga tctattggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240  
 atcagttagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaa 339  
 <210> 64  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 64  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 1 5 10 15  
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20 25 30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
 35 40 45  
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50 55 60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
                       85                     90                 95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
                       100                 105                 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
                       115                 120                 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
                       130                 135                 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
                       145                 150                 155                 160  
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
                       165                 170                 175  
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
                       180                 185                 190  
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
                       195                 200                 205  
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
                       210                 215                 220  
<210> 65  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 65  
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggggga aagaggcacc     60  
ctctcctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc     120  
tggtatcagc agaaaaccagg gaaagctctt aagtcctgtatc tctattggc atccactagg     180  
aatctgggg tccccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacctttacc     240  
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgc acatattact gtcagaatga ttatagtttat     300  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtt gaaatcaaacc gtacgggtgc tgcaccatct     360  
gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tggtgtgtgc     420  
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgaa taacgcctc     480  
caatcggtt actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc     540  
ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc     600  
gaagtccaccc atcaggccctt gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtg     660  
<210> 66  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 66  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
1              5                 10                 15  
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
              20                 25                 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
              35                 40                 45  
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
              50                 55                 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
              65                 70                 75                 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
              85                 90                 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
              100                 105                 110  
Lys  
<210> 67  
<211> 339  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 67  
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtccacc  
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc  
tgttaccagc agaaaacctgg ccaggtctcc aggtccctca tctattggc atccactagg  
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc  
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaa 339  
<210> 68  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 68  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125  
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140  
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160  
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215 220  
<210> 69  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
[0023] <400> 69  
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtccacc  
atcacctgca agtccagtca gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc  
tgttaccagc agaaaacctgg ccaggtctcc aggtccctca tctattggc atccactagg  
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt caccttacc  
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaa 360  
gtcttcatct tccccccatc tgatgacgac ttgaaatctg gaactgcctc ttttgtgtgc  
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgta taacccctc  
caatcggtta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacac cacctacagc  
ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc  
gaagtccaccc atcaggccctc gagctcgccc gtcacaacaa gcttcaacacag gggagagtg  
<210> 70  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 70  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys

&lt;210&gt; 71

&lt;211&gt; 339

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

&lt;400&gt; 71

gaaatttgtt	tgacacagtc	tccagccacc	ctgtctttgt	ctccaggggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	agtccagtc	gagtcgtta	gacagtggaa	atcaaagaa	cttcttgacc	120
tgttaccgc	agaaacctgg	ccaggctccc	aggctcctca	tctattgggc	atccactagg	180
gaatctgggg	tcccctcgag	gttcagtggc	agtggatctg	ggacagat	caccttacc	240
atcagtagcc	tggaagctga	agatgtgca	acatattact	gtcagaatga	ttatagttat	300
ccgtacacgt	tcggccaagg	gaccaagg	gaaatcaa			339

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 220

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 72

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45  
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125  
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140  
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160  
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210                    215                    220

<210> 73  
 <211> 660  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 73  
 gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggggaa aagagccacc 60  
 ctctcctgca agtccagtc gactctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtaaccgc agaaacacctgg ccaggctccc agctccctca tctattggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacccttacc 240  
 atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaacc gtacggtggc tgcaccatct 360  
 gtcttcatct tccccccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgggtgtgc 420  
 ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgga taacccctc 480  
 caatcgggta actcccagga gagtgcaca gacgaggaca gcaaggacag cacctacagc 540  
 ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600  
 gaagtccacc atcaggccct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660  
 <210> 74  
 <211> 113  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 74  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1                5                10                15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
 20                25                30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln  
 35                40                45  
 Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
 50                55                60  
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
 65                70                75                80  
 Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
 85                90                95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
 100                105                110  
 Lys  
  
 <210> 75  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 75  
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtccacc 60  
 atcaattgca agtccagtc gactctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc 120  
 tggtaaccgc agaaacacctgg ccaggctccc agctccctca tctattggc atccactagg 180  
 gaatctgggg tccccctcgag gttcagtggc agtggatctg ggacagattt cacccttacc 240  
 atcagtagcc tggaaagctga agatgctgca acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
 ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggt gaaatcaaacc 339  
 <210> 76  
 <211> 220  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 76  
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
20	25	30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln			
35	40	45	
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
85	90	95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
100	105	110	
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp			
115	120	125	
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn			
130	135	140	
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu			
145	150	155	160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp			
165	170	175	
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr			
180	185	190	
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser			
195	200	205	
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215	220	

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 660

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

&lt;400&gt; 77

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgc atctgtggaga cagagtccacc	60
atcaacttgca agtccaggc gaggctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttgacc	120
tgttacctgc agaagccagg gcaggctccca cagctcctga tctattggc atccacttagg	180
gaatctgggg tccccctcgag gttcaggctgc agtggatctg ggacagattt caccttacc	240
atcagtagcc tggaaagctga agatgctgc acatattact gtcagaatga ttatagttat	300
cctgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtt gaaatcaaac gtacgggtgc tgcaccatct	360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaaactgcctc tggtgtgtgc	420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgaa taaccccctc	480
caatcgggta actcccagga gagtgcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaagca gactacgaga aacacaaagt ctacccctgc	600
gaagtccaccc atcaggccc gagctcgccc gtcacaaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660

&lt;210&gt; 78

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; 来源

&lt;223&gt; /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

&lt;400&gt; 78

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
20	25	30	
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys			
35	40	45	
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val			
50	55	60	
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr			
65	70	75	80
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn			
85	90	95	
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile			
100	105	110	

Lys

<210> 79  
<211> 339  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 79  
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccttggaca gccggcctcc 60  
atctcctgcga agtccaggta gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttaacc 120  
tggtatcgcg agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180  
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtgcc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240  
atcagtagcc tggaaagctga agatgtcga acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaa 339  
<210> 80  
<211> 220  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 80  
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
1 5 10 15  
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys  
35 40 45  
Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
50 55 60  
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr  
65 70 75 80  
Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn  
85 90 95  
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile  
100 105 110  
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
115 120 125  
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
130 135 140  
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
145 150 155 160  
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
165 170 175  
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
180 185 190  
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
195 200 205  
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215 220  
<210> 81  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 81  
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccttggaca gccggcctcc 60  
atctcctgcga agtccaggta gagtctgtta gacagtggaa atcaaaaagaa cttcttaacc 120  
tggtatcgcg agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctattgggc atccactagg 180  
gaatctgggg tcccctcgag gttcagtgcc agtggatctg ggacagattt caccttacc 240  
atcagtagcc tggaaagctga agatgtcga acatattact gtcagaatga ttatagttat 300  
ccgtacacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaa 360  
gtcttcatct tcccggccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tggatgtgc 420  
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaagggtgaa taacgcctc 480

caatcgggta	actcccaagga	gagtgtcaca	gaggcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540										
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaaagt	ctacgcctgc	600										
gaagtacacc	atcaggcct	gagctcgccc	gtcacaaaaga	gcttcaacag	gggagagtg	660										
<210>	82															
<211>	117															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<221>	来源															
<223>	/注释="人工序列的描述: 合成的多肽"															
<400>	82															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
1		5			10					15						
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr	
					20				25			30				
Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	
					35				40			45				
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe	
					50				55			60				
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
					65				70			75			80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85				90			95				
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
					100				105			110				
Val	Thr	Val	Ser	Ser												
<210>	83															
<211>	351															
<212>	DNA															
<213>	人工序列															
<220>																
<221>	来源															
<223>	/注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"															
[0028]	<400>	83														
caggttcagc	tgggtcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctggggcctc	agtgaaggtc	60										
tcctgcagg	tttctggcta	cacattcacc	acttactgga	tgcactggat	caggcagtcc	120										
ccatcgagag	gccttgagtg	gctggtaat	atttatcctg	gtactggtg	ttctaacttc	180										
gatgagaagt	tcaagaacag	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240										
cttcaaata	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtgt	attactgtac	aagatggact	300										
actgggacgg	gagcttactg	ggccaggcgc	accaccgtga	ccgtgcctc	c	351										
<210>	84															
<211>	444															
<212>	PRT															
<213>	人工序列															
<220>																
<221>	来源															
<223>	/注释="人工序列的描述: 合成的多肽"															
<400>	84															
Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	
1		5			10				15							
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr	
					20				25			30				
Trp	Met	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Leu	
					35				40			45				
Gly	Asn	Ile	Tyr	Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Ser	Asn	Phe	Asp	Glu	Lys	Phe	
					50				55			60				
Lys	Asn	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
					65				70			75			80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
					85				90			95				
Thr	Arg	Trp	Thr	Thr	Gly	Thr	Gly	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	
					100				105			110				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
					115				120			125				
Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
					130				135			140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	

	145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser				
165 170 175				
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser				
180 185 190				
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn				
195 200 205				
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro				
210 215 220				
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe				
225 230 235 240				
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val				
245 250 255				
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe				
260 265 270				
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro				
275 280 285				
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr				
290 295 300				
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val				
305 310 315 320				
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala				
325 330 335				
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln				
340 345 350				
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly				
355 360 365				
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro				
370 375 380				
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser				
385 390 395 400				
Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu				
405 410 415				
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His				
420 425 430				
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys				
435 440				
<210> 85				
<211> 1332				
<212> DNA				
<213> 人工序列				
<220>				
<221> 来源				
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"				
<400> 85				
cagggtcagtc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc	60			
tccctgcagg cttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactggat caggcagtcc	120			
ccatcgagag gccttgagtg gctggtaat atttatcctg gtactggtag ttctaaacttc	180			
gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240			
cttcaaataatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attachtgtac aagatggact	300			
actgggacgg gagcttactg gggccaggc accaccgtga ccgtgtcctc cgcttccacc	360			
aaggggccat ccgttctccc cctggccccc tgctccagga gcacccctga gaggcacagcc	420			
gcctctggctc gcctggtaaa ggactacttcc cccgaacccgg tgacgggtgc gtggaaactca	480			
ggcgcctctga ccagcggcgt gcacacccctt cccgctgtcc tacagtctcc aggactctac	540			
tccttcagca gctgttgtac cgtgcctcc agaagcttgg gcacqaagac ctacacactgc	600			
aacctgtatc aacaaggccat caacaccaag gtggacaaga gagttggatc caaatatgg	660			
ccccccatgcc caccgtgccc agcaccctgat ttccctgggg gaccatcgt cttectgttc	720			
ccccccaaaac ccaaggacac tctcatgatc tccctggaccct ctgagggtcac gtgcgtgg	780			
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggc cagttcaact ggtacgttgg tggcgtggag	840			
gtgcataatg ccaagacaaa gcccggggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtgg	900			
agcgtccctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaggtt	960			
tccaaacaaag gcctccctgc ctccatcgat aaaaaccatct ccaaaggccaa agggcagccc	1020			
cgagagccac aggtgttacac cctggccccc tccaggagg agatgaccaa gaaccagg	1080			
agcctgtaccc gcctggtaaa aggcttctac cccagcgaca tcggccgtga gtggggag	1140			
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1200			
tcttcctct acagcaggtt aaccgtggac aagacgagg ggcaggagg gaatgttcc	1260			
tcatgtccg tcatgtccg aaccactaca cacagaagag ccttcctctaa aa	1320			
tctctggta aa	1332			

<210> 86  
 <211> 117  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 86  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser  
 115  
 <210> 87  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 87  
 gaagtgcagc tgggtgcagtc tggaggcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60  
 tcctgttaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatggtaat atttatcctg gtactggtgg ttctaaatcc 180  
 gatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 cttcaaatacg acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagcttatttgc gggccagggc accaccgtga ccgtgtccctc c 351  
 <210> 88  
 <211> 444  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 88  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                  180                 185                 190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
                  195                 200                 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
                  210                 215                 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
                  225                 230                 235                 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
                  245                 250                 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
                  260                 265                 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
                  275                 280                 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
                  290                 295                 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
                  305                 310                 315                 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
                  325                 330                 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
                  340                 345                 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
                  355                 360                 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
                  370                 375                 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
                  385                 390                 395                 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
                  405                 410                 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
                  420                 425                 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
                  435                 440

[0031]

<210> 89  
 <211> 1332  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 89  
 gaagtgcagc tggtgccatc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60  
 tcctgttaagg gttctggcta cacattcacc acttactgga tgcaactgggt gcgcacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgatg gatggtaatttattatcctg gtactgggtt ttcttaacttc 180  
 gatgagaatg tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
 ctcaaatacg aacagcttag agccgaggac acggccgtgt attactgtac aagatggact 300  
 actgggacgg gagcttattg gggccagggc accaccgtga ccgtgtccctc cgcttccacc 360  
 aaggggccat ccgttccccc cctggcgccc tgctccagga gcacccctga gaggcacagcc 420  
 gccctggcttgc ccctggtaaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaaactca 480  
 ggcgcctgtga ccagcggcgt gcacacccctc ccggctgtcc tacagtccctc aggactctac 540  
 tccttcagca gcgtggtgac cgtgcctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600  
 aacgttagatc acaagcccaag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatgg 660  
 cccccatgc caccgtgccc agcaccttag ttctctgggg gaccatcgtt cttectgttcc 720  
 cccccaaaac ccaaggacac tctcatgtatc tcccgaccc ctgagggtcac gtgcgtggtg 780  
 gtggacgtga gccaaggaa acccgggtc cagttcaact ggtacgtga tggcgtggag 840  
 gtgcataatg ccaagacaaa gcccggggag gagcgttca acagcacgtt ccgtgtggtc 900  
 agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtcaagggtg 960  
 tcacaacaaag ccctccctgc ctccatcgat aaaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020  
 cgagagccac aggtgtacac cctggcccca tccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080  
 agcctgaccc gcctggtaaa aggcttctac cccagcgaca tcgcccgtgg gtggagagc 1140  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200  
 ttcttcctc acaggcaggt aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggaa gaatgtttc 1260  
 tcatgtcccg tcatgtcccg aaactactaca cacagaagag cctctccctg 1320  
 tctctggta aa 1332

<210> 90  
 <211> 351  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
<400> 90  
gaagtgcagc tggcgcgaa gtaagaaggc ctggcgagtc cctgcggatc 60  
tcctgcagg gctctggcta cacccacc actactggc tgcaactgggt gcgacaggct 120  
accggccagg gcctggaaatg gatggcaac atctatccgt gcaccggcgg ctccaacttc 180  
gacggagaatgt tcaagaacag agtgaccatc accggcaca agtccaccc caccgcctac 240  
atggaaactgt cttccctgag atccgaggac accggcggtg actactgcac ccgggtggaca 300  
accggcacag gcgcttattt gggccaggc accacagtga ccgtgtccctc t 351  
<210> 91  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 91  
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
115 120 125  
Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
130 135 140  
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
145 150 155 160  
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
165 170 175  
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
180 185 190  
Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
195 200 205  
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
210 215 220  
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
225 230 235 240  
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
245 250 255  
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
260 265 270  
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
275 280 285  
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
290 295 300  
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
305 310 315 320  
Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
325 330 335  
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
340 345 350  
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
355 360 365  
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
370 375 380  
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu		
405	410	415
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His		
420	425	430
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	
<210> 92		
<211> 1329		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
<400> 92		
gaagtgcagtc tggcgcggaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc	60	
tcctgcagg gctctggcta cacccacc acctactgga tgcaactgggt gcgcacaggct	120	
accggccagg gccttggaaat gatggcaac atctatccctg gcaccggcg ctccaaacttc	180	
gacgagaatgt tcaagaacag agtgaccata accggccaca agtccaccc tacccgcctac	240	
atggaaatgt cctcccttagt atccgaggac accggccgtgt actactgcac ccgggtggaca	300	
accggcaccatgcgcttattt gggccaggcc accacagtga ccgtgtccct tgcttctacc	360	
aaggggccca gcgtgttccc cctggggcccc tgctccagaa gcaccagcga gagcacagcc	420	
gccttgggt gccttggtaa ggactacttc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaaacagc	480	
ggagccctgtt ccagccgggt gcacaccc cccggccgtgc tgccagagcag cggcctgtac	540	
agcctgagca gcgtgtgtac cgtgcggcacc agcagccctgg gcacccaagac ctacacctgt	600	
aacgtggacc acaagcccaag caacaccaag gtggacaaga ggggtggagag caagtacggc	660	
ccaccctgcc cccctgtccc agccccccgg ttccctggcg gacccagcgt gttcctgttc	720	
cccccccaagg ccaaggacac cctgtatgtc agcagaaccc ccggaggtac ctgtgtgggt	780	
gtggacgtgt cccaggagga ccccgagggtc cagttcaact ggtacgtggc cggcgtggag	840	
gtgcacaacgc ccaagaccaa gcccagagag gagcgttta acagcacca cccgggtgggt	900	
tccgtgtca ccgtgtgtca ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgttaaggc	960	
tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct	1020	
agagagccccc aggtctacac cctggccaccc agccaagagg agatgaccaa gaaccagggt	1080	
tccctgaccc tctgtgttgc gggcttctac ccaagcgaca tcggccgtggc gtggggagagc	1140	
aacggccagg ccgagaacaa ctacaagacc accccccccgg tgctggacag cgacggcagc	1200	
ttcttccctgtt acaggcgggtt gaccgtggac aagtccagat ggcaggagggg caacgtcttt	1260	
agctgtcccg ttagtgcacca ggcctgtac aaccactaca cccagaagag cctgaggctg	1320	
tccttggc	1329	
<210> 93		
<211> 339		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
<400> 93		
gagatcggtgc tgaccaggcgc ccctggccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc	60	
ctgtcctgtca agtccctccca gtccctgtgt gactccggca accagaagaa ctccctgacc	120	
tgttatcgtc agaagccccc ccaggcccccc agactgtgtca tctactgggc ctccacccgg	180	
gaatctggcg tggccctctag attctccggc tccggctctg gcaccggatt taccctgacc	240	
atctccaccc tgcagccca cgtactcgcc acctactact gccagaacga ctactctac	300	
ccttacaccc tccggccaggc caccagggtg gaaatcaag	339	
<210> 94		
<211> 660		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
<400> 94		
gagatcggtgc tgaccaggcgc ccctggccacc ctgtcactgt ctccaggcga gagagctacc	60	
ctgtcctgtca agtccctccca gtccctgtgt gactccggca accagaagaa ctccctgacc	120	
tgttatcgtc agaagccccc ccaggcccccc agactgtgtca tctactgggc ctccacccgg	180	
gaatctggcg tggccctctag attctccggc tccggctctg gcaccggatt taccctgacc	240	
atctccaccc tgcagccca cgtactcgcc acctactact gccagaacga ctactctac	300	
ccttacaccc tccggccaggc caccagggtg gaaatcaag	360	
gtgttcatct tcccccacca gacggcggcgt ctgaagagcgt gcaccggccag cgtgggtgt	420	
ctgctgaaca acttctaccc caggaggccc aagtgcgtt ggaagggtggc caacgcctgt	480	
cagagccggca acaggccaggaa gacgttcacc gacaggacca cacctacac	540	

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc	660
<210> 95	
<211> 351	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 95	
gaggtgcagc tggtgcaagtc aggcccggaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt	60
agctgttaag gttcaggcta cacccactt acctactggta tgcaactgggt ccggcaggct	120
accggtaag gcctcgagtg gatggtaat atctaccccg gcaccggcg ctctaacttc	180
gacgagaagt ttaagaatag agtactatac accccgata agtctactag caccgcctat	240
atggaaactgt ctggcttagatcaggaggac accccgtct actactgcac taggtggact	300
accggcacag ggcctactg gggtaaggc actaccgtga cctgtctag c	351
<210> 96	
<211> 1329	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 96	
gaggtgcagc tggtgcaagtc aggcccggaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt	60
agctgttaag gttcaggcta cacccactt acctactggta tgcaactgggt ccggcaggct	120
accggtaag gcctcgagtg gatggtaat atctaccccg gcaccggcg ctctaacttc	180
gacgagaagt ttaagaatag agtactatac accccgata agtctactag caccgcctat	240
atggaaactgt ctggcttagatcaggaggac accccgtct actactgcac taggtggact	300
accggcacag ggcctactg gggtaaggc actaccgtga cctgtctag cgctagcact	360
aaggggccgt cctgttccc cctggcacct ttagccggta gcaactagcga atccaccgct	420
gcctctggct gcctggtaaa ggattacttc cccggccccg tgaccgtgtc ctggAACAGC	480
ggagccctga cctccggagt gcacacccccc cccgtgtgc tgcaagactc cgggctgtac	540
tcgtgttgtcgt cgggtgtcac ggtgcctca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc	600
aacgtggacc acaagcccttc caacactaag gtggacaagc ggcgtcaatc gaagtacggc	660
ccaccgtgcc cgccttgc cgcggccggat ttccctggcg gtccctcggt cttctgttc	720
ccaccggaccc ccaaggacac tttgtatgatt tcccgccaccc ctgaagtgc atgcgtggc	780
gtggacgtgt cacagaaatc tccggagggtc cagttcaatt ggtacgtgaa tggcgtcgag	840
gtgcacaacg cccaaaacaa gcccggggg gacgttca actccacta cccgtcggt	900
tccgtgtca cgggtgtca tcaggactgg ctgaaacggga aggagttacaa gtcaaaatgt	960
tccaacaagg gacttccttag ctcaatcgaa aagaccatct cggaaagccaa gggacagccc	1020
cggaaacccc aagtgtatac cctgcaccgc agccggaaat aaatgactaa gaaccaagtc	1080
tcattgtactt gccttgc gggcttctac ccatcggtata tcgcccgtgaa atgggagtcc	1140
aacggccgc cggaaaacaa ctacaagacc acccccccgg tgctggactc agacggatcc	1200
ttctctctactcgc gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggaaatgtgttc	1260
agctgttgtcgt tgatgtcatgc accccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc	1320
tcctctggaa	1329
<210> 97	
<211> 339	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 97	
gagatcgcc tggactcgatc accccgttacc ctgaggctga gcccggccgaa gcccggctaca	60
ctgagctgtaa atactgtca gtcactgtgt gatagcggtaa atcagaagaa cttccctgacc	120
tgttatcgtc agaagccccgg taaagccccctt aagctgtgtc tctactggc ctctactaga	180
gaatcggccgt tggccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccggactt cacccact	240
atctctgtcc tgcaggccccgg gatatacgat accctactact gtcagaacga ctatagctac	300
ccttacacctt cgggtcaagg cactaaggc gagattaag	339
<210> 98	
<211> 660	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 98  
gagatcgcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gcccggcga gcgggctaca 60  
ctgagctgt aatctagtca gtcactgctg gatacggtt atcagaagaa cttccctgacc 120  
tggtatcgc agaagccccg taaaggccct aagctgctga tctactggc ctctactaga 180  
gaatcaggcg tggccctctag gtttagcggt aecggtagtg gcacccgactt caccttact 240  
atctctagcc tgcagccccg ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300  
ccttacacct tcggtaaaggc cactaaggc gagattaagc gtacgggtgc cgctcccg 360  
gtgttcatct tcccccccaag ccacgagcgc ctgaagagcg gcaccggccag cgtgggtgc 420  
ctgctgaaca acttcttaccc cccggaggcc aaggtgcagt ggaaggttga caacggccctg 480  
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540  
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacggctgc 600  
gaggtgaccc accaggccct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 99  
<211> 339  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 99  
gagatcgcc tgacccagtc ccccgacttc cagtcgtga cccccaaga aaaagtggacc 60  
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttccctgacc 120  
tggtatcgc agaagccccg ccaggcccccc agactgctga tctactggc ctccaccccg 180  
gaatctggcg tggccctctag attctccggc tccggctctg gcacccgactt taccttacc 240  
atctccagcc tggaaagccga ggacggccgc acctactact gcccagaacga ctactctac 300  
ccttacacct tcggccaggg caccaagggt gaaatcaagc 339  
<210> 100  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源

[0035] <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 100  
gagatcgcc tgacccagtc ccccgacttc cagtcgtga cccccaaga aaaagtggacc 60  
atcacatgca agtcctccca gtccctgctg gactccggca accagaagaa cttccctgacc 120  
tggtatcgc agaagccccg ccaggcccccc agactgctga tctactggc ctccaccccg 180  
gaatctggcg tggccctctag attctccggc tccggctctg gcacccgactt taccttacc 240  
atctccagcc tggaaagccga ggacggccgc acctactact gcccagaacga ctactctac 300  
ccttacacct tcggccaggg caccaagggt gaaatcaagc gtacgggtgc cgctcccg 360  
gtgttcatct tcccccccaag cgacgagcgc ctgaagagcg gcaccggccag cgtgggtgt 420  
ctgctgaaca acttcttaccc caggaggcc aaggtgcagt ggaaggttga caacggccctg 480  
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540  
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacggctgt 600  
gaggtgaccc accaggccct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 101  
<211> 351  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 101  
gaagtgcagc tggcgtcagtc tggccggaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctggggatc 60  
tcctgcagg gctctggcta caccttacc acctactgg tgcactggat ccggcagtcc 120  
ccctctaggc gcctggaatg gctggcaac atctaccctg gcaccggccg ctccaaatcc 180  
gacgagaatg tcaagaacag gttcaccatc tccgggaca actccaagaa caccctgtac 240  
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accggcgtgt actactgtac cagatggacc 300  
accggaaaccg gcgcatttgc gggccaggcc acaacagtga ccgtgtcctc c 351  
<210> 102  
<211> 443  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 102  
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
 20 25 30  
 Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu  
 35 40 45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 [0036] Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr  
 290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val  
 305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala  
 325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln  
 340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly  
 355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro  
 370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser  
 385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu  
 405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His  
 420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440  
 <210> 103  
 <211> 1329  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"  
 <400> 103  
 gaagtgcagtc tggcgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60  
 tcctgcagg gctctggcta caccttcacc acctactgga tgcactggat ccggcagttcc 120  
 ccctcttaggg gccttggaaatg gctggcaac atctaccctg gcaccggcggttcc 180

gacgagaagt tcaagaacag gttcaccata tcccgaaaca actccaagaa caccctgtac	240
ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accggcgtgt actactgtac cagatggacc	300
accggAACCG gcgcctattg gggccaggc acaacagtga cctgttcctc cgcttctacc	360
aaggggccca gcgtgttccc cctggccccc tgctccagaa gcaccagcga gggcacagcc	420
gcctgggtgc gcctggtaa ggactactc cccgagcccg tgaccgtgtc ctggaaacagc	480
ggagccctga ccagccgggt gcacacccctc cccgcccgtgc tgccagcagc cggccgtgtac	540
agcctgagc gcgtgggtac cgtgcggcagg agcagcctgg gcaccaagac ctacacctgt	600
aacgtggacc acaagcccaag caacaccaag gtggacaaga gggtgagag caagtagcgc	660
ccaccctgcc cccctgcggcc agccccccag ttccctggcg gacccagcgt gttcctgttc	720
ccccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc agcagaaccc cccgagggtac ctgtgtgggt	780
gtggacgtgt cccaggagga ccccgaggc cagttcaact ggtacgttgc cggcgtggag	840
gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag gagcagttt acagcaccta cccgggtgggt	900
tccgtgtga ccgtgtcga ccaggactgg ctgaacggca aagagtacaa gtgttaaggc	960
tccaacaagg gcctgccaag cagcatcgaa aagaccatca gcaaggccaa gggccagcct	1020
agagagcccc aggtctacac cctggccaccc agccaagagg agatgaccaaa gaaccagggt	1080
tcctgtaccc gtctgggtaa gggcttctac ccaagcgtac tcggcgtgtc gtggggagac	1140
aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc accccccccag tgctggacag cgacggcagc	1200
ttcttcctgt acagcggct gaccgtggac aagtccagat ggcaggaggg caacgtctt	1260
agctgtccg tgatgcacga ggcctgcac aaccactaca cccagaagag cctgagctg	1320
tcctggc <210> 104 <211> 339 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸" <400> 104	1329
gagatcggtc tgacccagtc ccctggccacc ctgtcaactgt ctccaggcga gagagctacc	60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgtgt gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tgttatcgc agaagccccc ccaggcccccc agactgtca tctactgggc ctccacccgg	180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgact taccttacc	240
atctccagcc tggaaagccga ggacggccgc acctactact gccagaacga ctactctac	300
ccttacacct tcggccaggg caccaagggtg gaaatcaagc gtacgggtgc cgctcccg	339
<210> 105 <211> 660 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸" <400> 105	
gagatcggtc tgacccagtc ccctggccacc ctgtcaactgt ctccaggcga gagagctacc	60
ctgtcctgca agtcctccca gtccctgtgt gactccggca accagaagaa cttcctgacc	120
tgttatcgc agaagccccc ccaggcccccc agactgtca tctactgggc ctccacccgg	180
gaatctggcg tgccctctag attctccggc tccggctctg gcaccgact taccttacc	240
atctccagcc tggaaagccga ggacggccgc acctactact gccagaacga ctactctac	300
ccttacacct tcggccaggg caccaagggtg gaaatcaagc gtacgggtgc cgctcccg	360
gtgttcatct tccccccaaag cgacgacgac ctgaagagcg gcaccggccag cgtgggtgt	420
ctgctgaaca acttctaccc caggaggccc aaggtgcagt ggaagggtggca caacggcc	480
cagagccgca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcgcac ccctgacccct gagcaaggccc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt	600
gaggtgaccc accaggggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtg	660
<210> 106 <211> 339 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸" <400> 106	
gagatcggtc tgactcgatc acccgctacc ctgagcgttgc gcccctggcga gcgggctaca	60
ctgagctgtt aatcttagtca gtcactgtgt gatagcggtt atcagaagaa cttcctgacc	120
tgttatcgc agaagccccc tcaaggccct agactgtca tctactgggc ctctactaga	180
gaatctggcg tgccctctag gtttagcggtt agcggttagtg gcaccgact caccttact	240
atctctagcc tggaaagccga ggacggccgtt acctactact gtcagaacga ctatagctac	300
ccttacacct tcgggtcaagg cactaagggtc gagatggaa	339
<210> 107	

<211> 660	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 107	
gagatcggtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gcccggcga gcgggctaca	60
ctgagctgtta aatcttagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttccctgacc	120
tgttatcgcg agaagccccg tcaagccct agactgtga tctactggc ctctactaga	180
gaatcaggcg tggccctctag gtttagcgggt agcggtagtg gcaccggactt caccttca	240
atctctagcc tggaaaggcga ggacggcgct acctactact gtccggatcg ctatacgat	300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggc gagattaagc gtacgggtgc cgctcccgac	360
gtgttcatct tcccccccaag cgacgagcgt ctggaaaggcg gcaccggccag cgtgggtgtc	420
ctgctgaaca acttcttaccc ccgggaggcc aagggtcgagt ggaagggtgga caacggccctg	480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc	540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacggctgc	600
gaggtgaccc accaggccct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc	660
<210> 108	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 108	
acttactgga tgcac	15
<210> 109	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 109	
aatattttatc ctgggtactgg tgggtctaac ttccatgaga agttcaagaa c	51
<210> 110	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 110	
tggactactg ggacggggagc ttat	24
<210> 111	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 111	
ggctacacat tcaccactta c	21
<210> 112	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 112	
tatccctggta ctgggtgg	18
<210> 113	
<211> 51	
<212> DNA	

<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 113	
aagtccagtc agagtctgtt agacagtggaaatcaaaga acttcttgac c	51
<210> 114	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 114	
tgggcatcca ctagggaaatc t	21
<210> 115	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 115	
cagaatgatt atagtttatcc gtgcacg	27
<210> 116	
<211> 39	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 116	
[0039] agtcagagtc tgtagacag tggaaatcaa aagaacttc	39
<210> 117	
<211> 9	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 117	
tgggcatcc	9
<210> 118	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 118	
gattatagtt atccgtgc	18
<210> 119	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 来源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"	
<400> 119	
cagaatgatt atagtttatcc gtacacg	27
<210> 120	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	

<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 120		
gattatagtt atccgtac	18	
<210> 121		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 121		
aagtccagtc agagtctgtt agacagtggaa aatcaaaaaga acttcttaac c	51	
<210> 122		
<211> 15		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 122		
acctactggaa tgcac	15	
<210> 123		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 123		
aacatctatc ctggcacccgg cggctccaac ttgcacgaga agttcaagaa c	51	
<210> 124		
<211> 24		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
[0040] <400> 124		
tggacaaccg gcacaggcgc ttat	24	
<210> 125		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 125		
ggctacacct tcaccaccta c	21	
<210> 126		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 126		
tatcctggca ccggcgcc	18	
<210> 127		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 127		

aagtccccc agtccctgct ggactccggc aaccagaaga acttcctgac c <210> 128 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 128	51
tggccctcca cccgggaatc t <210> 129 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 129	21
cagaacgact actccctaccc ctacacc <210> 130 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 130	27
tcccaagtccc tgctggactc cggcaaccag aagaacttc <210> 131 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 131	39
[0041] tggccctcc <210> 132 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 131	9
gactactcct acccctac <210> 132 <211> 15 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 132	18
acctactgga tgcac <210> 134 <211> 51 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 133	15
aatatctacc ccggcacccgg cggctctaacc ttgcacgaga agtttaagaa t <210> 135 <211> 24	51

<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 135		
tgactaccg gcacaggcgc ctac	24	
<210> 136		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 136		
ggctacacct tcactaccta c	21	
<210> 137		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 136		
taccccgga ccggcgcc	18	
<210> 138		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 138		
[0042] aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c	51	
<210> 139		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 139		
tggccctcta ctagagaatc a	21	
<210> 140		
<211> 27		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 140		
cagaacgact atagctaccc ctacacc	27	
<210> 141		
<211> 39		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 141		
agtcaagtac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc	39	
<210> 142		
<211> 9		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		

<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 142		9
tgggcctct		
<210> 143		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 143		18
gactatagt accccctac		
<210> 144		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 144		51
aacatctacc ctggcacccgg cggctccaac ttgcacgaga agttcaagaa c		
<210> 145		
<211> 24		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 145		24
tggaccacccg gaaccggcgcc ctat		
<210> 146		
<211> 18		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
[0043]		
<400> 146		
taccctggca ccggcgcc		18
<210> 147		
<211> 25		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"		
<400> 147		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser		
20 25		
<210> 148		
<211> 75		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 148		60
gaagtgcagc tggcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc		
tctgttaagg gttct		75
<210> 149		
<211> 75		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 149  
gaagtgcagc tgggcgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaggc ctggcgagtc cctgcggatc 60  
tcctgcagg gctct 75  
<210> 150  
<211> 75  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 150  
gaggtgcagc tgggcgcagtc aggccggaa gtgaagaaggc cggcgagtc actgagaatt 60  
actgttaaag gttca 75  
<210> 151  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 151  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser  
20 25  
<210> 152  
<211> 75  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
[0044] <221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 152  
caggttcagc tgggcgcagtc tggagcttagtgcgtt gtgaagaaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
tcctgcagg cttct 75  
<210> 153  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 153  
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly  
1 5 10  
<210> 154  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 154  
tgggtgcgac aggccactgg acaagggtt gagtgatgg gt 42  
<210> 155  
<211> 42  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 155  
tgggtgcgac aggctaccgg ccaggccctg gaatggatgg gc 42

<210> 156		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 156		
tgggtccgcc aggctaccgg tcaaggcctc gagtggatgg gt		42
<210> 157		
<211> 14		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"		
<400> 157		
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly		
1                   5                   10		
<210> 158		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 158		
tgatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt		42
<210> 159		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
[0045]		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 159		
tgatccggc agtccccctc tagggcctg gaatggctgg gc		42
<210> 160		
<211> 14		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"		
<400> 160		
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly		
1                   5                   10		
<210> 161		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 161		
tgggtgcgac aggccccctgg acaaggcctt gagtggatgg gt		42
<210> 162		
<211> 32		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"		
<400> 162		
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu		
1                   5                   10                   15		

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg 20                            25                            30 <210> 163 <211> 96 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 163 agagtacgta ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg         60 agatctgagg acacggccgt gtattactgt acaaga    96 <210> 164 <211> 96 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 164 agagtaccca tcaccgcgga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg         60 agatccgagg acacggccgt gtactactgc acccg    96 <210> 165 <211> 96 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 165 agagtacta tcaccgcgga taagtctact agcacgcct atatggaact gtcttagcctg         60 agatcaggagg acacggccgt ctactactgc actagg    96 	[0046] <210> 166 <211> 32 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽" <400> 166 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln 1                            5                                    10                            15  Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg 20                            25                                    30 <210> 167 <211> 96 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 167 agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaata gaaacgcctg         60 agagccgagg acacggccgt gtattactgt acaaga    96 <210> 168 <211> 96 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 168 agttcacca tctcccgaaa caactccaag aacaccctgt acctgcagat gaaactccctg         60 cgggccgagg acacggccgt gtactactgt accaga    96 <210> 169
---	--

<211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
 <400> 169  
 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
 1 5 10  
 <210> 170  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 170  
 tggggccagg gcaccacccgt gaccgtgtcc tcc 33  
 <210> 171  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 171  
 tggggccagg gcaccacagt gaccgtgtcc tct 33  
 <210> 172  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 172  
 tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct agc 33  
 <210> 173  
 <211> 33  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 173  
 tggggccagg gcacaacagt gaccgtgtcc 33  
 <210> 174  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
 <400> 174  
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys  
 1 5 10 15  
 Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys  
 20  
 <210> 175  
 <211> 69  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 175  
 gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaaagtcacc 60

atcacacctgc <210> 176 <211> 69 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 176	69
gagatcggtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaga aaaagtggacc atcacatgc <210> 177 <211> 23 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 177	60
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly 1 5 10 15	69
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys 20	
<210> 178 <211> 69 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 178	60
gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccaggga aagagccacc ctctcctgc <210> 179 <211> 69 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 179	69
gagatcggtgc tgacccagtc ccctgccacc ctgtcaactgt ctccaggcga gagagctacc ctgtcctgc <210> 180 <211> 69 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 180	60
gagatcggtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca ctgagctgt <210> 181 <211> 23 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 181	60
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly 1 5 10 15	69
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys 20	
<210> 182	

<211> 69  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 182  
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgccccgtca cccctggaga gccggcctcc 60  
atctcctgc 69  
<210> 183  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 183  
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
1 5 10 15  
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys  
20  
<210> 184  
<211> 69  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 184  
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccttggaca gccggcctcc 60  
atctcctgc 69  
<210> 185  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 185  
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys  
20  
<210> 186  
<211> 69  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 186  
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60  
atcacttgc 69  
<210> 187  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 187  
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr  
1 5 10 15  
<210> 188  
<211> 45  
<212> DNA

<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 188		
tgttaccaggc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat		45
<210> 189		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 189		
tgttatcagc agaagcccg ccagggcccc agactgctga tctac		45
<210> 190		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 190		
tgttatcagc agaagcccg tcaagccct agactgctga tctac		45
<210> 191		
<211> 15		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"		
<400> 191		
[0050] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr		
1 5 10 15		
<210> 192		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 192		
tgttatcagc agaaaccagg gaaagctcct aagctcctga tctat		45
<210> 193		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"		
<400> 193		
tgttatcagc agaagcccg taaagccct aagctgctga tctac		45
<210> 194		
<211> 15		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<221> 来源		
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"		
<400> 194		
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr		
1 5 10 15		
<210> 195		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 195  
tgttacctgc agaagccagg gcagtctcca cagtcctga tctat 45  
<210> 196  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 196  
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
1 5 10 15  
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys  
20 25 30  
<210> 197  
<211> 96  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 197  
gggttccccct cgaggttcag tggcagtgga tctggacag atttcacctt taccatcagt 60  
agccttggaaag ctgaagatgc tgcaacatata tactgt 96  
<210> 198  
<211> 96  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
[0051] <221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 198  
ggcgtgccct ctagattctc cggctccggc tctggcacccg actttacctt caccatctcc 60  
agccttggaaag ccgaggacgc cgccacctac tactgc 96  
<210> 199  
<211> 96  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 199  
ggcgtgccct ctaggttag cggttagcggt agtggcacccg acttcacctt cactatctct 60  
agccttggaaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96  
<210> 200  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 200  
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr  
1 5 10 15  
Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys  
20 25 30  
<210> 201  
<211> 96  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"

<400> 201  
 ggatccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag attttaccct cacaattaat 60  
 aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96

<210> 202  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 202  
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr  
 1 5 10 15  
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 203  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 203  
 ggggtccat caaggttcaag cgccactgga tctggacag aattcactct caccatcgc 60  
 accctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96

<210> 204  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 204  
 ggctgtccct ctagattctc cggctccggc tctggcaccc agtttaccct gaccatctcc 60  
 accctgcagc ccgacgactt cgccacctac tactgc 96

[0052] <210> 205  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 205  
 Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr  
 1 5 10 15  
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 20 25 30

<210> 206  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 206  
 ggggtccat caaggttcaag tggaagtggaa tctggacag attttacttt caccatcgc 60  
 accctgcagc ctgaagatata tgcaacatat tactgt 96

<210> 207  
 <211> 96  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <400> 207  
 ggctgtccct ctagtttag cggttagcggt agtggcaccc acttcacctt cactatctct 60

agcctgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt <210> 208 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 208 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 1 5 10 <210> 209 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 209 ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaa <210> 210 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列 <220> [0053] <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 211 ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag <210> 211 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列 <220> ><221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <400> 212 ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag <210> 212 <211> 327 <212> PRT <213> 智人(Homo sapiens) <400> 212 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg 1 5 10 15 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 20 25 30 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 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	96
---	----

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 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> 213  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 213  
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
     1                5                10                15  
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
     20                25                30  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
     35                40                45  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
     50                55                60  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
     65                70                75                80  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
     85                90                95  
 [0054] Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
     100                105  
 <210> 214  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 214  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
     1                5                10                15  
 Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
     20                25                30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
     35                40                45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
     50                55                60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
     65                70                75                80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
     85                90                95  
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
     100                105                110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
     115                120                125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
     130                135                140  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
     145                150                155                160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
     165                170                175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
     180                185                190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
     195                200                205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210                    215                    220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225                    230                    235                    240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245                    250                    255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260                    265                    270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275                    280                    285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290                    295                    300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305                    310                    315                    320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 325  
 <210> 215  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 215  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20                    25                    30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35                    40                    45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50                    55                    60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                    70                    75                    80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85                    90                    95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100                    105                    110  
**[0055]** Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115                    120                    125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130                    135                    140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                    150                    155                    160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165                    170                    175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180                    185                    190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195                    200                    205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210                    215                    220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225                    230                    235                    240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245                    250                    255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260                    265                    270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275                    280                    285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290                    295                    300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305                    310                    315                    320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 325                    330  
 <210> 216  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 216  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                    5                    10                    15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
     20                 25                 30  
 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 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  
 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  
**[0056]** 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> 217  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 217  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
     1                 5                 10                 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
     20                25               30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
     35                40               45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
     50                55               60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
     65                70               75               80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
     85                90               95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
     100               105               110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
     115               120               125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
     130               135               140  
 Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
     145               150               155               160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
     165               170               175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
     180               185               190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
     195                200                205  
 Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
     210                215                220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
     225                230                235                240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
     245                250                255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
     260                265                270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
     275                280                285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
     290                295                300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
     305                310                315                320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     325                330

<210> 218  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 智人(Homo sapiens)  
 <400> 218

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1              5              10              15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
     20              25              30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
     35              40              45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
     50              55              60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
     65              70              75              80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
     85              90              95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
     100             105             110  
 Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
     115             120             125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
     130             135             140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
     145             150             155             160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
     165             170             175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
     180             185             190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
     195             200             205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
     210             215             220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
     225             230             235             240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
     245             250             255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
     260             265             270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
     275             280             285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
     290             295             300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
     305             310             315             320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
     325             330

<210> 219  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 219  
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15  
Val His Ser

<210> 220  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 220  
Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
1 5 10 15  
Asp Ala Arg Cys  
20  
<210> 221  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 221  
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser  
1 5 10 15  
Val Gln Ala

[0058]

<210> 222  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 222  
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
1 5 10 15  
Gly Thr Arg Cys  
20  
<210> 223  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
<400> 223  
tggactactg ggacgggagc ttac 24  
<210> 224  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 224  
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His  
1 5 10  
<210> 225  
<211> 5  
<212> PRT

<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"  
<400> 225  
Cys Asn Gly Arg Cys  
1 5  
<210> 226  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的  
primer"  
<400> 226  
gctgacagac taacagactg ttcc 24  
<210> 227  
<211> 18  
<212> DNA  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的  
primer"  
<400> 227  
caaatgtggc atggctga 18  
<210> 228  
<211> 134  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
[0059] <400> 228  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr  
20 25 30  
Trp Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asn Arg Thr Ser Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Thr Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met His Leu Ala Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
100 105 110  
Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu  
115 120 125  
Ala Pro Gly Ser Ala Ala  
130  
<210> 229  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
<220>  
<221> 来源  
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
<400> 229  
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
1 5 10 15  
Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser  
20 25 30  
Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
     50              55              60  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
     65              70              75              80  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
     85              90              95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile  
     100             105             110  
 Lys Arg Ala Asp  
     115  
 <210> 230  
 <211> 98  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 230  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
     1              5              10              15  
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
     20              25              30  
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg His Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
     35              40              45  
 Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asp Glu Lys Phe  
     50              55              60  
 Lys Ser Lys Gly Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr  
     65              70              75              80  
 Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
     85              90              95  
 Thr Arg

[0060]

<210> 231  
 <211> 101  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"  
 <400> 231  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly  
     1              5              10              15  
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser  
     20              25              30  
 Gly Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
     35              40              45  
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val  
     50              55              60  
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr  
     65              70              75              80  
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn  
     85              90              95  
 Asp Tyr Ser Tyr Pro  
     100  
 <210> 232  
 <211> 37  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <221> 来源  
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸"  
 <220>  
 <221> CDS  
 <222> (2)...(37)  
 <400> 232  
 g tgc acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa  
     Cys Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 <210> 233 <211> 12 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 233 Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 1               5                   10	5 10
<210> 234 <211> 38 <212> DNA <213> 人工序列 <220>	
<221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的寡核苷酸" <220>	
<221> CDS <222> (2)..(37) <400> 234 g tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa c Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 1               5                   10	38
<210> 235 <211> 12 [0061] <212> PRT <213> 人工序列 <220>	
<221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 235 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys 1               5                   10	
<210> 236 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列 <220>	
<221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 236 Met Tyr Pro Pro Tyr 1               5	
<210> 237 <211> 4 <212> PRT <213> 人工序列 <220>	
<221> 来源 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽" <400> 237 Arg Gly Asp Ser 1	

<u>重链(鼠 IgG1)</u>		CDRH1	FWH2	CDRH2
FWH1				
QVQLQQSGSE	LVRPGASVKL	SCKAS <u>GYTFT</u>	<u>TYWMMHWVRQR</u>	PGQGLEWIGN <u>IYPGTGGSNF</u>
QVQLQQPGSE	LVRPGASVKL	SCKAS <u>GYTFT</u>	<u>TYWMMHWVRQR</u>	DEKFKNRTSL <u>IYPGTGGSNF</u> DEKFKNRTSL
FWH3		CDRH3	FWH4	
TVDTSSSTAY	MHLASLTSED	SAVYYCTR <u>WT</u>	<u>TGTGAYWQGQ</u>	TLVTVSA
TVDTSSSTAY	MHLASLTSED	SAVYYCTR <u>WT</u>	<u>TGTGAYWQGQ</u>	TLVTVSAAKT TPPSVYPLAP GSAA
<u>轻链(鼠 κ)</u>				
FWL1		CDRL1		CDRL2
DIVMTQSPSS	LTVTAGEKVT	MSCKSS <u>SQSLL</u>	<u>DSGNQKNFLT</u>	WYQQKPGQPP KLLIF <u>WASTR</u> EGVPDFRTG
DIVMTQSPSS	LTVTAGEKVT	MSCKSS <u>SQSLL</u>	<u>DSGNQKNFLT</u>	WYQQKPGQPP KLLIF <u>WASTR</u> EGVPDFRTG
FWL3		CDRL3	FWL4	
SGSVDFTLT	ISSVQAEDLA	VYYC <u>QNDSY</u>	<u>PCTFGGGTKL</u>	EIK
SGSVDFTLT	ISSVQAEDLA	VYYC <u>QNDSY</u>	<u>PCTFGGGTKL</u>	EIKRAD

图1

<u>重链</u>						
GL	QVQLQQPGSE	LVRPGASVKL	SCKAS <u>GYIFT</u>	<u>SYWMH</u> WVKQR	HGGLEWIGN	<u>IYPGSGSTNY</u>
Mu mAb	- - - - S - -	- - - -	- - - - <u>T</u> - -	P - - - - R - -	P - - - -	<u>T</u> - GS - F
<u>轻链</u>						
GL	<u>DEKF</u> KS <u>KGT</u> TL	TVDTSSSTAY	MHLSSLTSED	SAVYYCTR		
Mu mAb	- - - - NRTS -	- - - T - -	- - A - -	- - - <u>WT</u> - -	<u>TGTGAYW</u> GQG	TLVTVSA
<u>GL</u>	DIVMTQS <u>PSS</u>	LTVTAGEKVT	MSCKSS <u>SOSLL</u>	<u>NSGNQKNYLT</u>	WYQQKPGQPP	KLLIYWASTR
<u>Mu mAb</u>	- - - -	- - - -	- - - -	<u>D</u> - - - <u>F</u> - -	- - - -	<u>F</u> - - -
<u>GL</u>	<u>ESGV</u> PDRFTG	SGSGTDFTLT	ISSVQAEDLA	VYYC <u>QNDY</u> SY P		
<u>Mu mAb</u>	- - - -	- - V - -	- - - -	- - - -	- CTFGGGTKL	EIK

图2A

C T F G G T K L E I K  
tgc acg ttc gga ggg acc aag ctg gaa ata aac  
-a-  
Y

mAb mAb J2 J2

图2B

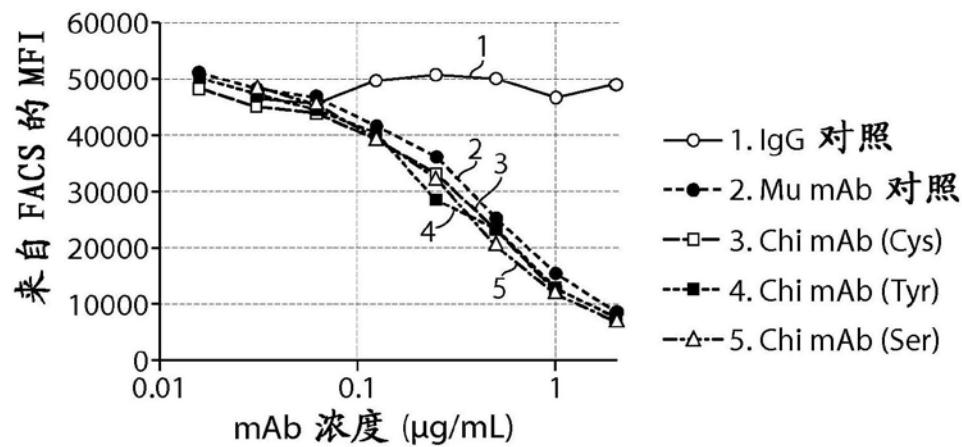


图3A

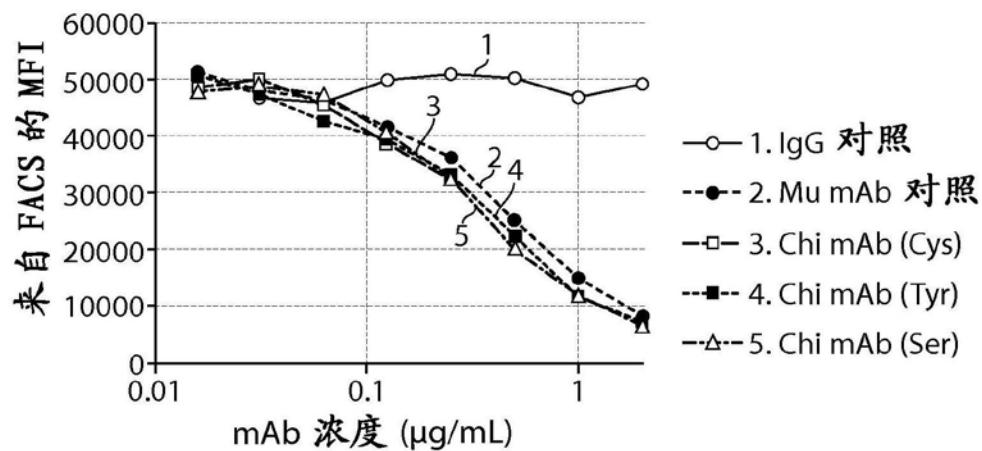


图3B

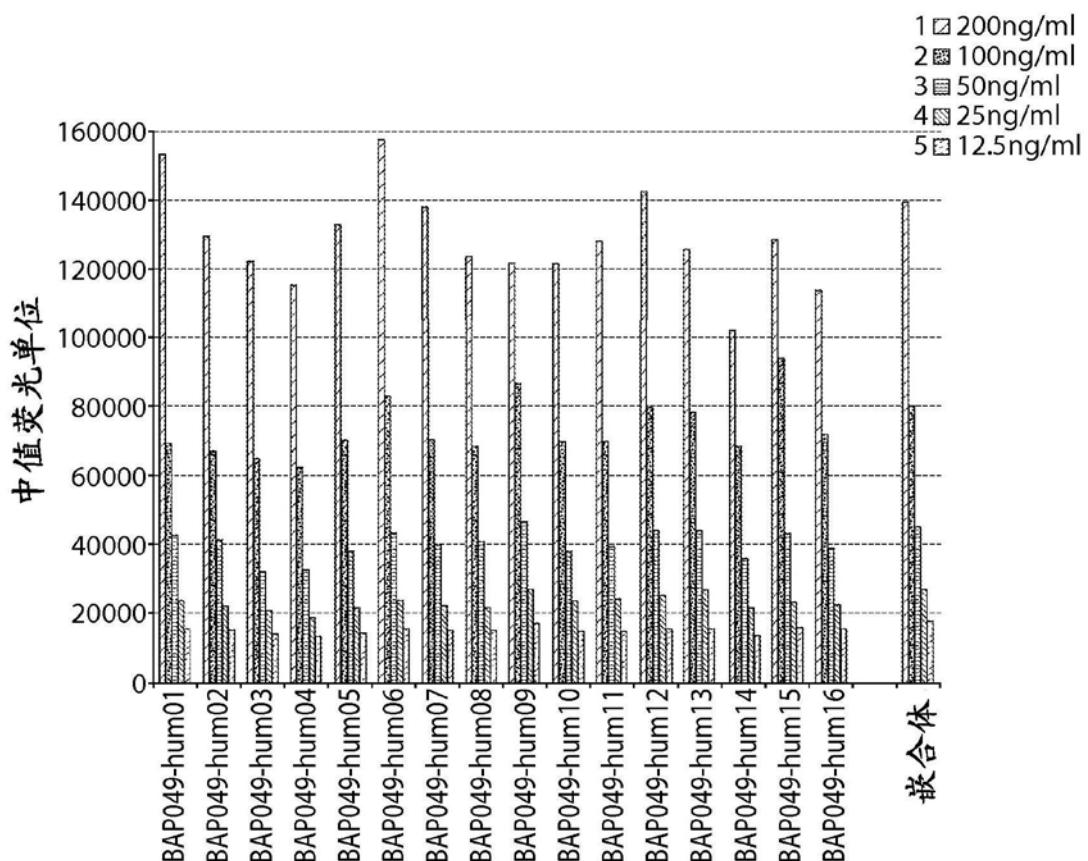


图4

克隆编号	浓度 $\mu\text{g/mL}$	序列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		4 独特 HC			9 独特 LC		
1	23.3	a	a	a	b	a	c
2	45.5	a	a	a	e	a	b
3	58.4	a	b	b	e	a	b
4	52.9	a	b	b	b	b	d
5	30	a	a	a	b	b	d
6	7.9	a	a	a	c	a	a
7	24.9	a	a	a	b	b	a
8	32.8	a	b	b	a	a	a
9	16.3	a	a	a	a	a	a
10	61.5	a	b	b	b	a	a
11	31.4	a	a	a	b	a	a
12	34.8	a	a	a	e	c	a
13	8.6	a	a	a	d	b	a
14	48.4	b	b	b	b	a	a
15	20.7	b	b	b	a	a	a
16	32.8	a	c	b	a	a	a

图5

## 实验 1

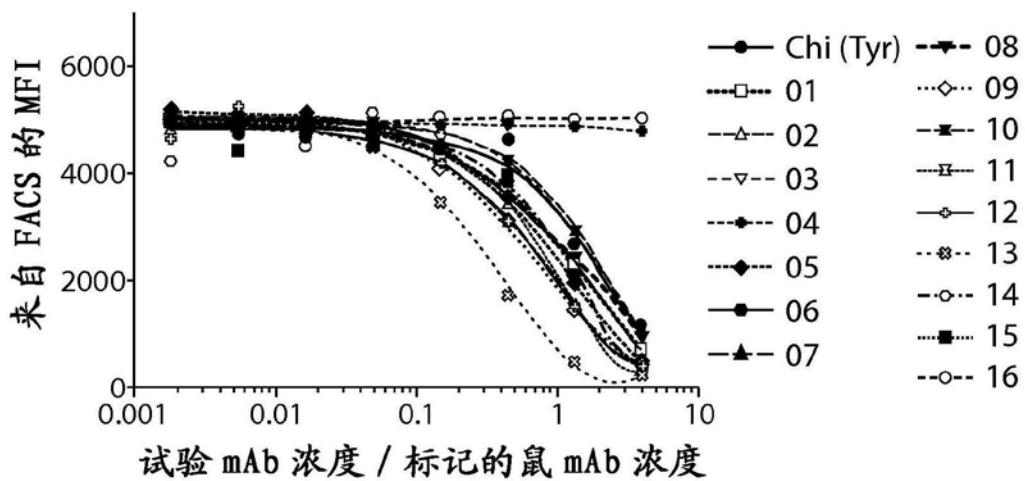


图6A

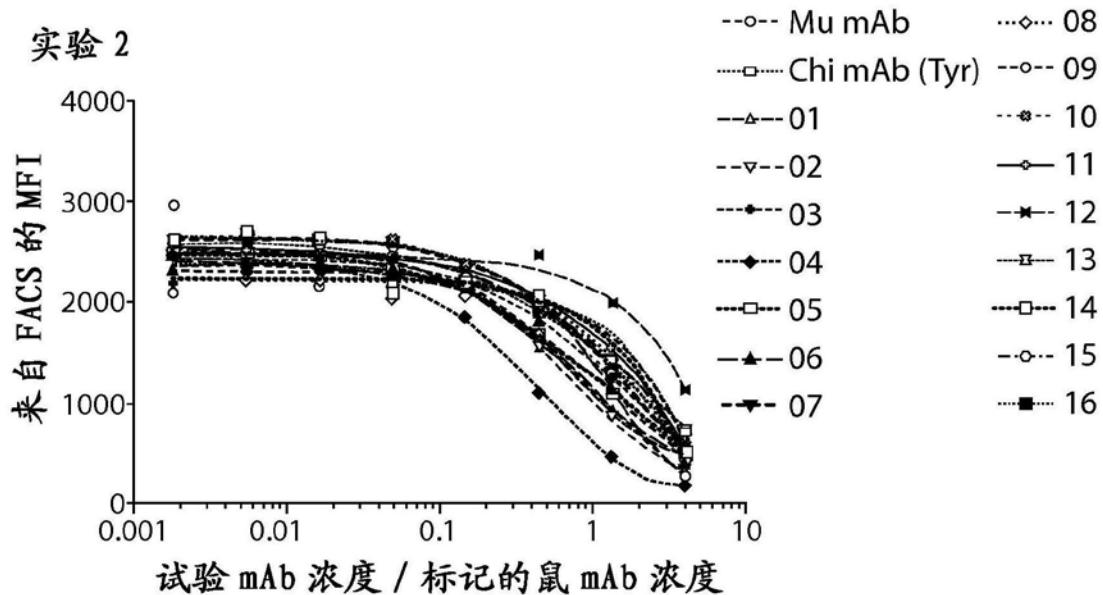


图6B

克隆 编号	浓度 $\mu\text{g/mL}$	序列						FACS 数据	竞争结合		排序	
		HC			LC				1st exp.	2nd exp.*		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3					
嵌合体	20.6	4 独特 HC			9 独特 LC							
1	23.3	a	a	a	b	a	c	2	7	2	A	
2	45.5	a	a	a	e	a	b	6	3	2	D	
3	58.4	a	b	b	e	a	b	7	8	14	E	
4	52.9	a	b	b	b	b	d	14	15	15	B	
5	30	a	a	a	b	b	d	5	5		A	
6	7.9	a	a	a	c	a	a	1	7	3	D	
7	24.9	a	a	a	b	b	a	4	7		D	
8	32.8	a	b	b	a	a	a	7	7	4	C	
9	16.3	a	a	a	a	a	a	7	2	4	B	
10	61.5	a	b	b	b	a	a	7	6		C	
11	31.4	a	a	a	b	a	a	6	4		B	
12	34.8	a	a	a	e	c	a	3	8	16	D	
13	8.6	a	a	a	d	b	a	6	1	1	D	
14	48.4	b	b	b	b	a	a	16	7	15	C	
15	20.7	b	b	b	a	a	a	6	7	15	C	
16	32.8	a	c	b	a	a	a	15	16	15	C	

\*空格表示比 4 差

图7

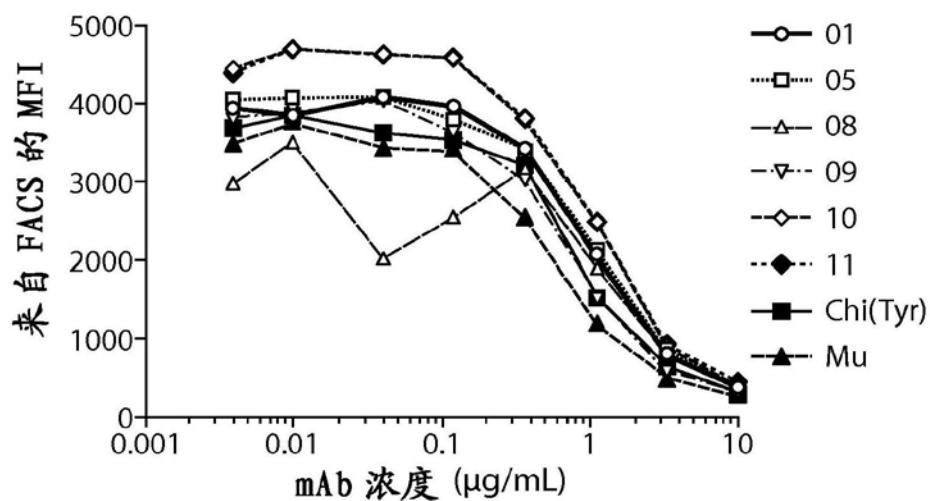


图8A

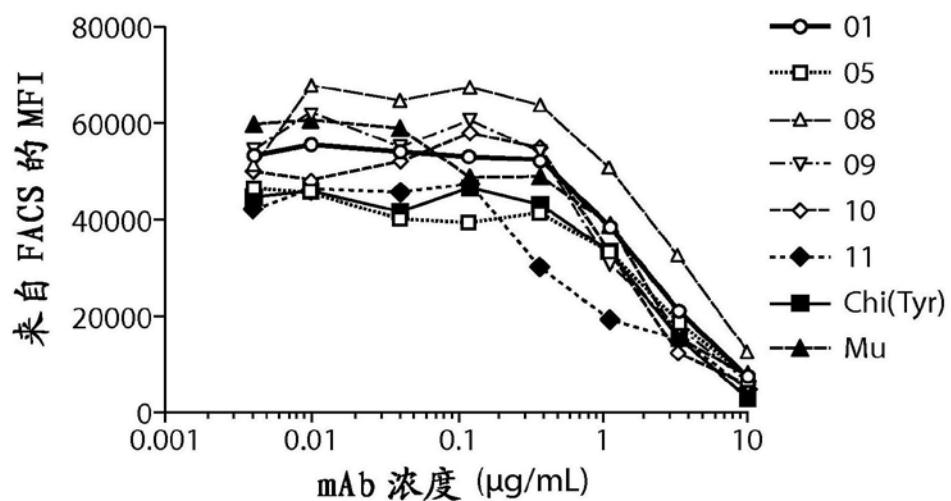


图8B

图9A

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-HC	QVOLQQSGSELVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVRQRPQGLEWIGNIYPGTGGSNF					
BAP049-hum01-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum02-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum05-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum06-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum07-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum09-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum11-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum12-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum13-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			AT.....	M.....	
BAP049-hum03-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum04-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum08-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum10-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum14-HC	....V...A.VKK.....V.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum15-HC	....V...A.VKK.....V.....			I..S.SR...	L.....	
BAP049-hum16-HC	E...V...A.VKK..E.LRI...G.....			A.....	M.....	
	70	80	90	100	110	
BAP049-chi-HC	DEKFKNRTSLTVDTSSSTAYMHLASLTSEDSAVYYCTRWTGAYWGQGTTVTVSS					
BAP049-hum01-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum02-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum05-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum06-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum07-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum09-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum11-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum12-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum13-HC	.....VTI.A.K.TS....E.S..R..T.....					
BAP049-hum03-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum04-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum08-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum10-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum14-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum15-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					
BAP049-hum16-HC	.....FTISR.N.KN.L.LQMN..RA..T.....					

图9B

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQPPKLLIFWASTR				
BAP049-hum08-LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTT	CKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum09-LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTT	CKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum15-LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTT	CKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum16-LC	EIVLTQSPDFQSVPKEKVTT	CKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum10-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum11-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum14-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum06-LC	DIVMTQTPLSLPVTPGE	PASISCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum07-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum13-LC	DVVMTQSPSLSLPVT	LQPA	SISCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIYWASTR		
BAP049-hum12-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRV	TITCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQSPQLLIYWASTR			
BAP049-hum02-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRV	TITCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum03-LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRV	TITCKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum01-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGQAPRLLIYWASTR			
BAP049-hum04-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIYWASTR			
BAP049-hum05-LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATL	SKSSQSLLSGNQKNFLT	WYQQKPGKAPKLLIYWASTR			
	70	80	90	100	110	
BAP049-chi-LC	ESGVPDFRTGSGSVTDF	TLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum08-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum09-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum15-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum16-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum10-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum11-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum14-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum06-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum07-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum13-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum12-LC	ESGVPSRFSGSGSGTDF	FTTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum02-LC	ESGIPPRFSGSGGY	GTDFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum03-LC	ESGIPPRFSGSGGY	GTDFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum01-LC	ESGVPSRFSGSGSGT	EFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum04-LC	ESGVPSRFSGSGSGT	EFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				
BAP049-hum05-LC	ESGVPSRFSGSGSGT	EFTLTINNIESEDAAYFCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK				

图10A

	10	20	30	40	50	60
BAP049-chi-LC	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLLSGNQKNFLT WYQQKPGQPPKLLIFWA STR					
BAP049-hum08-LC	E..L...DFQS..PK...IT				A.R..Y.	
BAP049-hum09-LC	E..L...DFQS..PK...IT				A.R..Y.	
BAP049-hum15-LC	E..L...DFQS..PK...IT				A.R..Y.	
BAP049-hum16-LC	E..L...DFQS..PK...IT				A.R..Y.	
BAP049-hum10-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				A.R..Y.	
BAP049-hum11-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				A.R..Y.	
BAP049-hum14-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				A.R..Y.	
BAP049-hum06-LC	.....T.L..P..P..PASI				A.R..Y.	
BAP049-hum07-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				KA....Y.	
BAP049-hum13-LC	.V.....L..P..L.QPASI				KA....Y.	
BAP049-hum12-LC	..Q.....SASV.DR..IT				L....S.Q..Y.	
BAP049-hum02-LC	..Q.....SASV.DR..IT				A.R..Y.	
BAP049-hum03-LC	..Q.....SASV.DR..IT				A.R..Y.	
BAP049-hum01-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				A.R..Y.	
BAP049-hum04-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				KA....Y.	
BAP049-hum05-LC	E..L...AT.SLSP..RA.L.				KA....Y.	
	70	80	90	100	110	
BAP049-chi-LC	ESGPVDRFTGSGSVTDFTLTISVQAEDLAVYYCQNDYSYPCTFGQGTKVEIK					
BAP049-hum08-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum09-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum15-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum16-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum10-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum11-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum14-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum06-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum07-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum13-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum12-LC	.....S..S....G....F....LE...A.T.....Y					
BAP049-hum02-LC	...I.P..S...YG.....NNIES..A.Y.F.....Y					
BAP049-hum03-LC	...I.P..S...YG.....NNIES..A.Y.F.....Y					
BAP049-hum01-LC	...S..S....G.E.....L.PD.F.T.....Y					
BAP049-hum04-LC	...S..S....G....F....L.P..I.T.....Y					
BAP049-hum05-LC	...S..S....G....F....L.P..I.T.....Y					

图10B

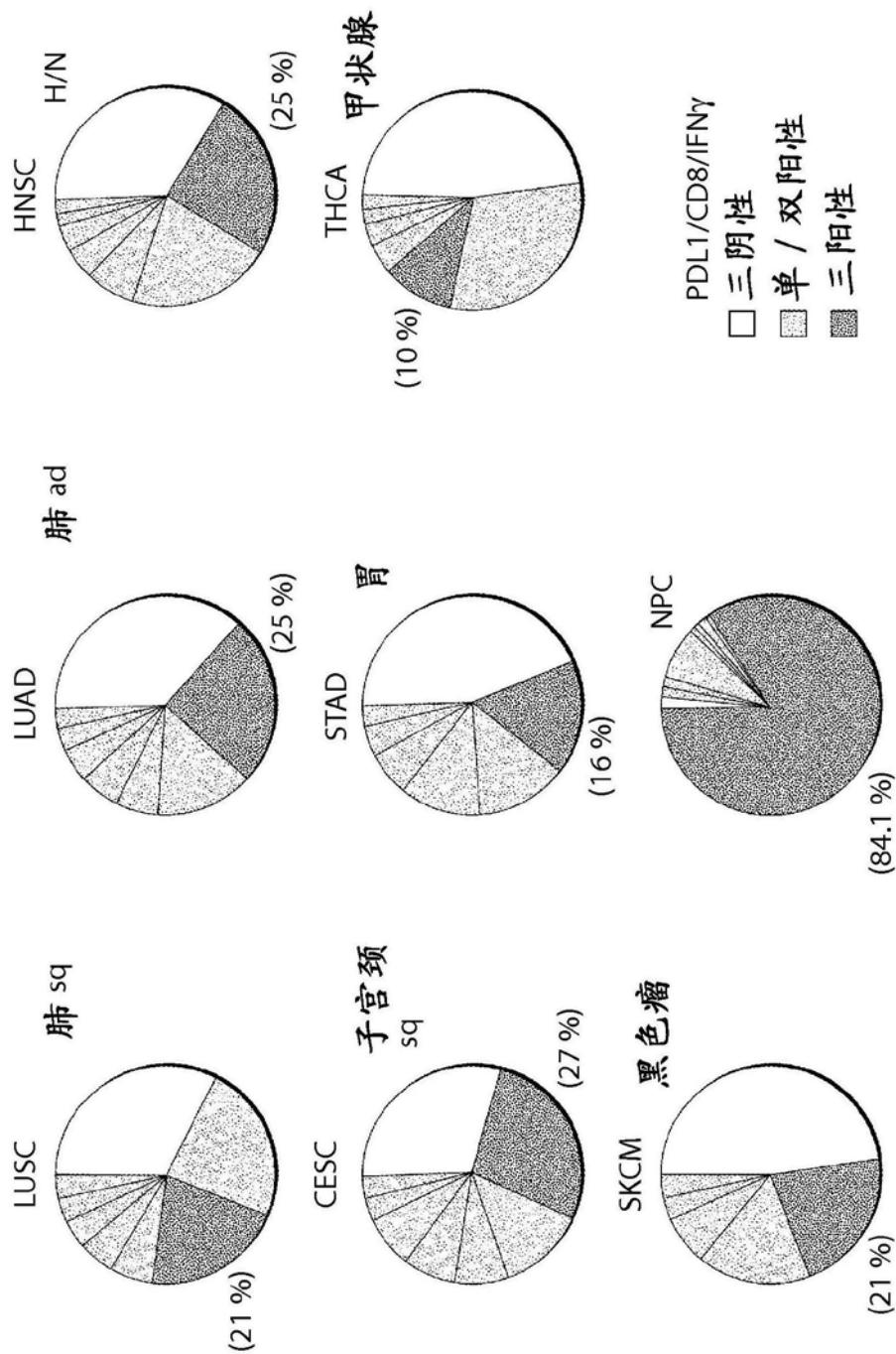


图11

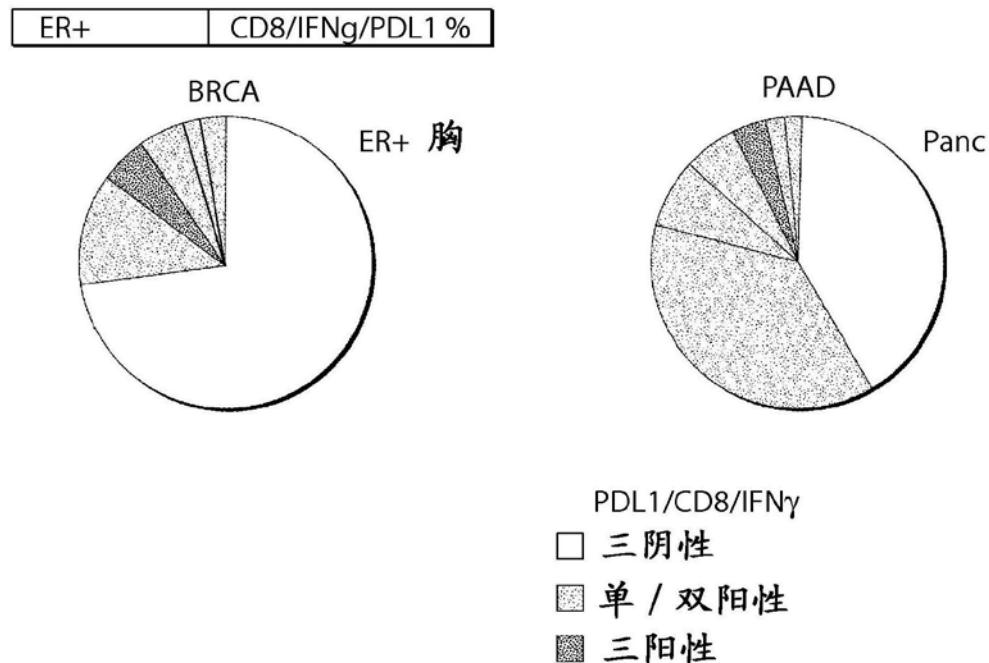


图12

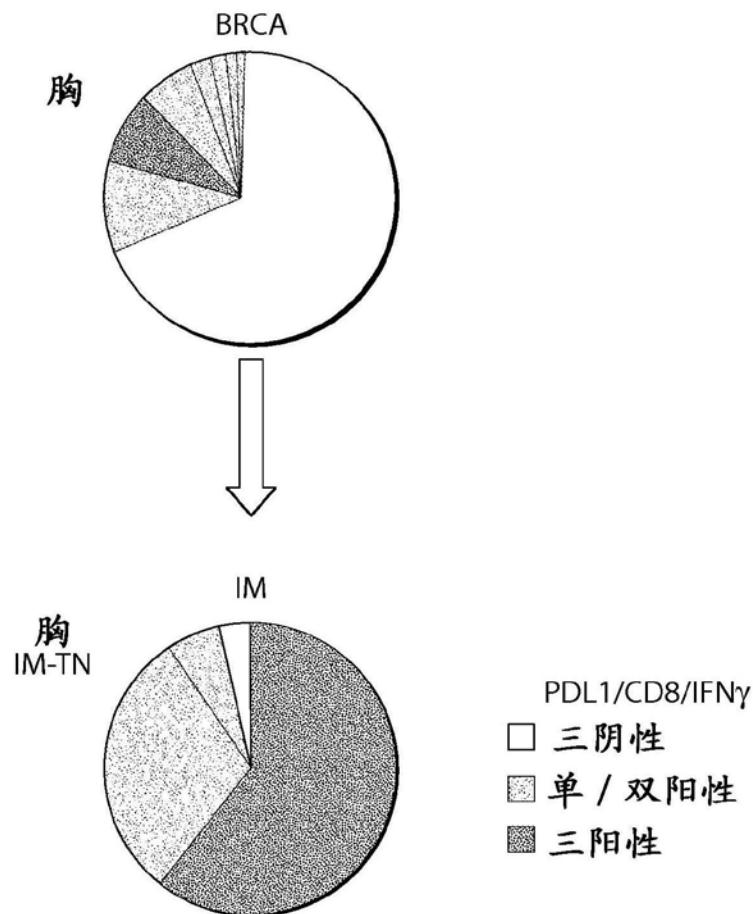


图13

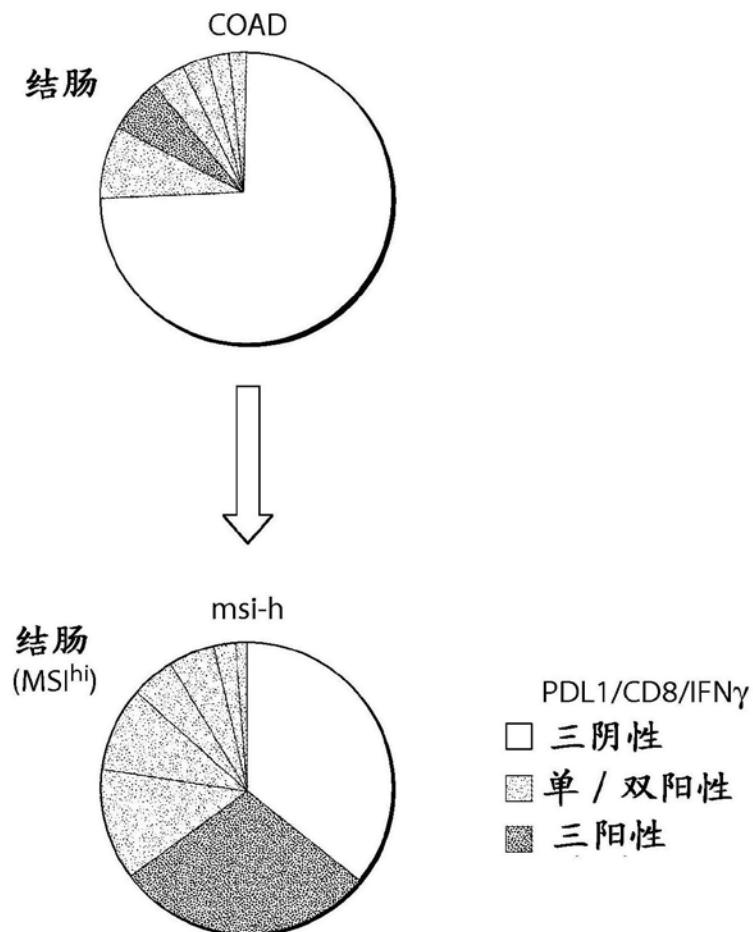


图14

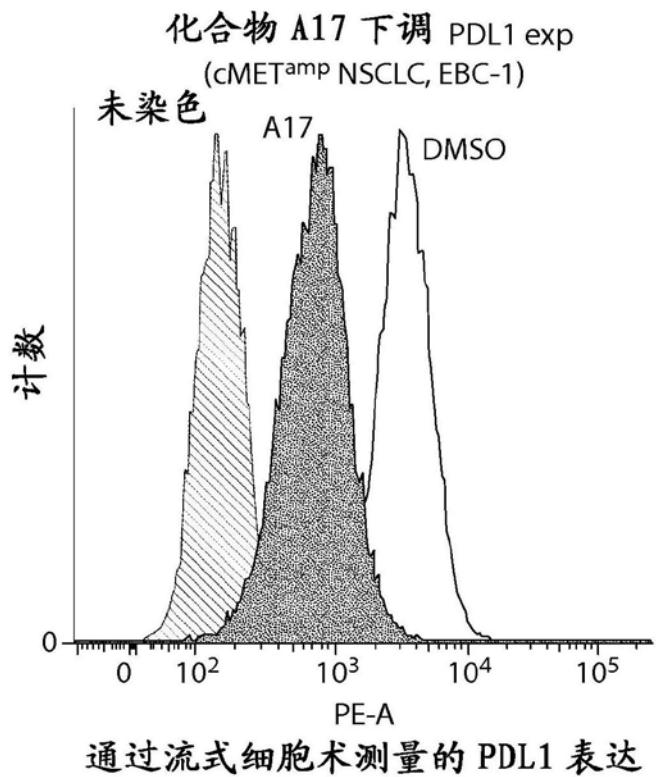


图15

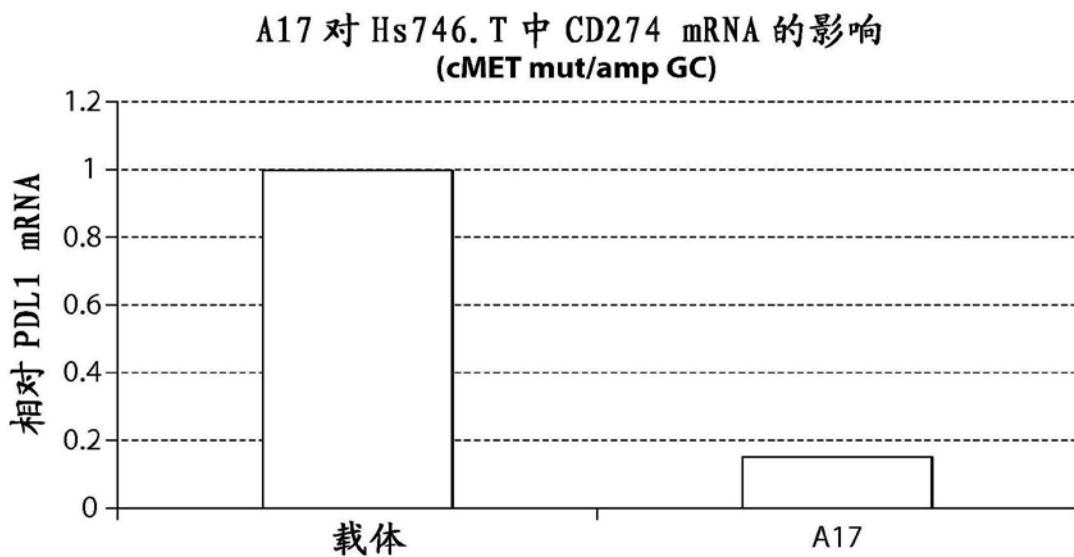


图16

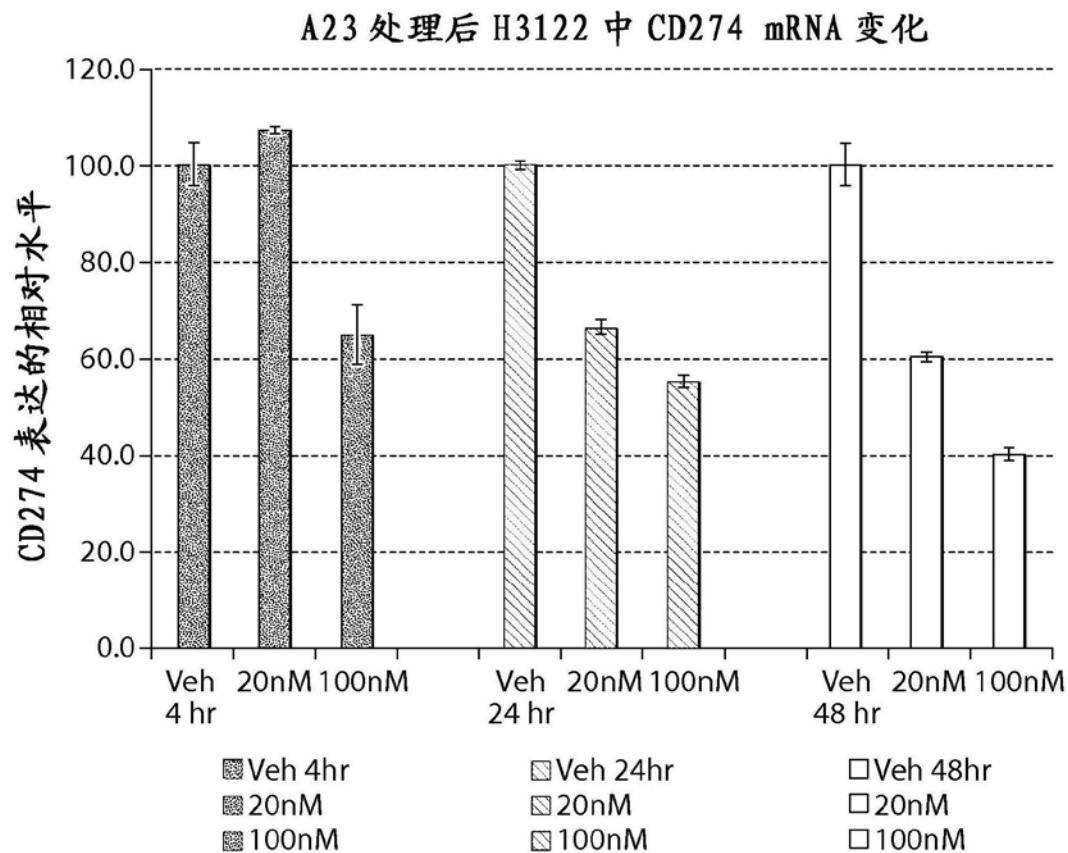


图17

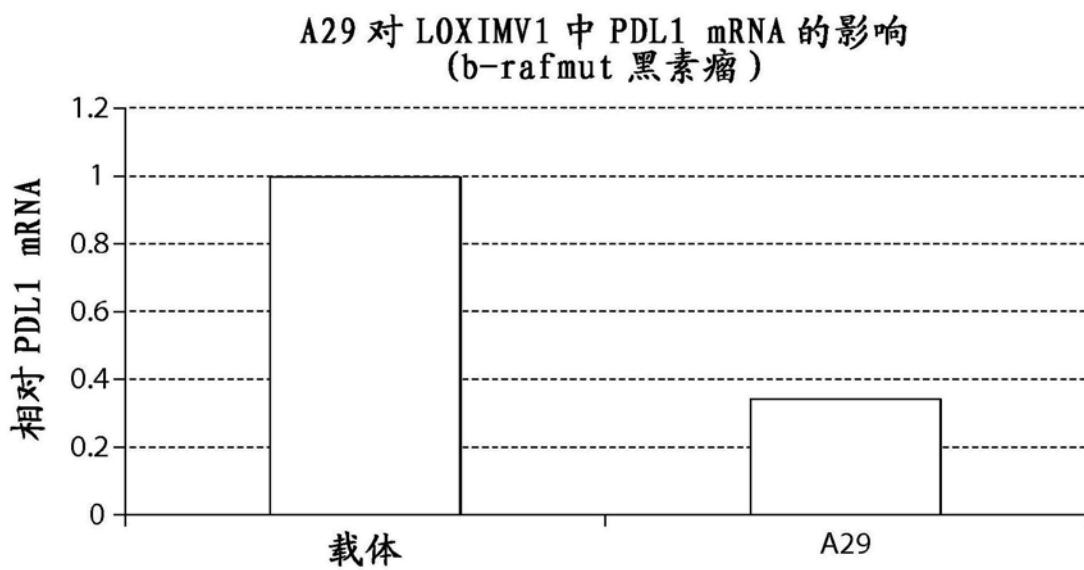


图18

A23 对 HEYA8 中 CD274 mRNA 的影响  
(Kras mut)

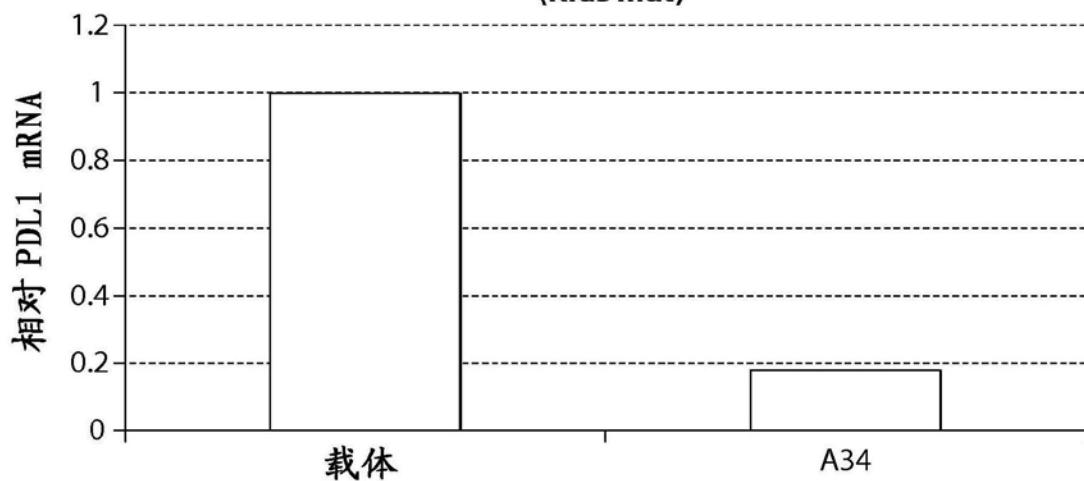


图19

A18 对 UKE1 中 CD274 mRNA 的影响  
(JAK2V617F)

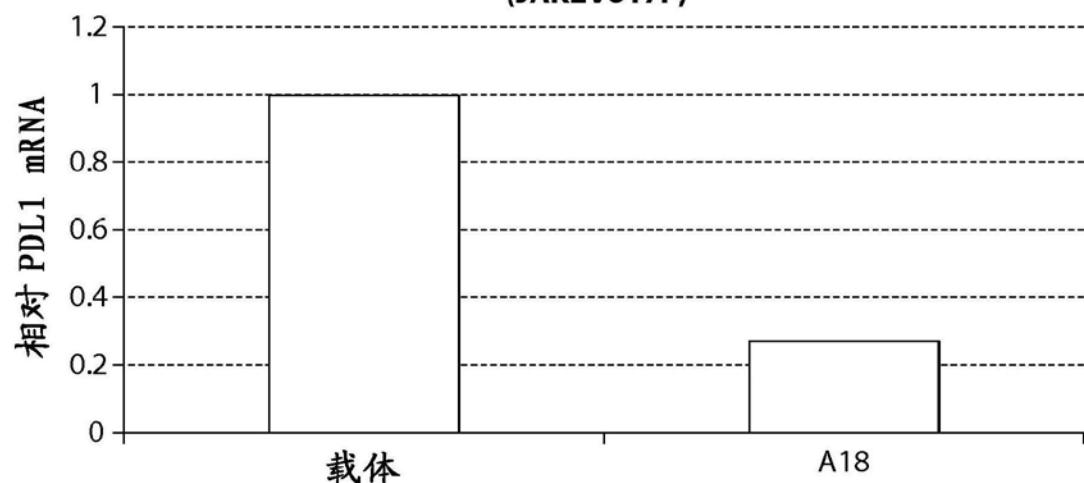


图20