



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113896791 A

(43) 申请公布日 2022. 01. 07

(21) 申请号 202110653998.5

(22) 申请日 2015.01.30

(30) 优先权数据

61/934,469 2014.01.31 US

62/094,912 2014.12.19 US

(62) 分案原申请数据

201580017736.2 2015.01.30

(71) 申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 儿童医疗中心有限公司

达纳-法伯癌症研究公司

(72) 发明人 C·A·萨巴托斯-佩顿

B·布拉尼迪 A·S·哈里斯

T·胡贝尔 T·皮聪卡

J·M·玛塔拉扎 W·A·布莱特勒

D·J·哈克林 M·瓦斯克兹

R·H·德克吕夫 D·T·梅津

G·J·弗里曼 T·胡

J·A·塔拉斯卡 F·许

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张莉 黄革生

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 1/18 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

权利要求书12页 说明书186页

序列表62页 附图24页

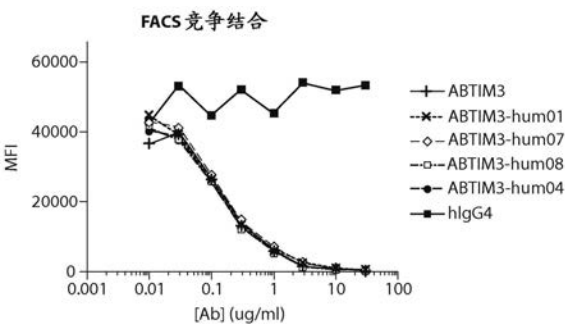
(54) 发明名称

针对TIM-3的抗体分子及其用途

(57) 摘要

公开了与TIM-3特异性地结合的抗体分子。

可以使用抗TIM-3抗体分子来治疗、预防和/或诊断免疫、癌性或感染性状况和/或病症。



1.能够与人T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3 (TIM-3) 结合的分离的抗体分子,其包含:

(a) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区 (VL),其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(b) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(c) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(d) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(e) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

(f) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

2.权利要求1的抗体分子,包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

3.权利要求1的抗体分子,包含VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

4.权利要求1的抗体分子,包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

5.权利要求1的抗体分子,包含VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

6.权利要求1的抗体分子,包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID

NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

7. 权利要求1的抗体分子, 包含VH, 其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列; 和VL, 其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

8. 权利要求1-7中任意一项所述的抗体分子, 其中所说的抗体分子是人源化的抗体分子。

9. 权利要求1-8中任意一项所述的抗体分子, 其中所说的抗体分子是单特异性抗体分子。

10. 权利要求1-8中任意一项所述的抗体分子, 其中所说的抗体分子是双特异性抗体分子。

11. 权利要求10抗体分子, 其中所说的抗体分子具有对于TIM-3的第一结合特异性和对于PD-1、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。

12. 权利要求1-11中任意一项所述的抗体分子, 其中所说的抗体分子包含抗体的抗原结合片段。

13. 权利要求12抗体分子, 其中所说的抗体分子包含半抗体或半抗体的抗原结合片段。

14. 权利要求1-13中任意一项所述的抗体分子, 它是Fab、F(ab')₂、Fv或单链Fv片段(scFv)。

15. 权利要求1-14中任意一项所述的抗体分子, 它与TIM-3的IgV结构域结合。

16. 权利要求1-15中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链可变结构域, 该重链可变结构域包括与SEQ ID NO:1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100中的任何至少85%相同的氨基酸序列。

17. 权利要求1-16中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链可变结构域, 该重链可变结构域包括SEQ ID NO:1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92或100的氨基酸序列。

18. 权利要求1-17中任意一项所述的抗体分子, 它包含轻链可变结构域, 该轻链可变结构域包括与SEQ ID NO:2、20、40、56、64、88、96或104中任何至少85%相同的氨基酸序列。

19. 权利要求1-18中任意一项所述的抗体分子, 它包含轻链可变结构域, 该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:2、20、40、56、64、88、96或104的氨基酸序列。

20. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链可变结构域, 该重链可变结构域包括SEQ ID NO:1氨基酸序列。

21. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链可变结构域, 该重链可变结构域包括SEQ ID NO:16氨基酸序列。

22. 权利要求1-21中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链, 该重链包括SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:121氨基酸序列。

23. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链可变结构域, 该重链可变结构域包括SEQ ID NO:26氨基酸序列。

24. 权利要求1-19或23中任意一项所述的抗体分子, 它包含重链, 该重链包括SEQ ID

N0:28氨基酸序列。

25. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:32氨基酸序列。

26. 权利要求1-19或25中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:34氨基酸序列。

27. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:36氨基酸序列。

28. 权利要求1-19或27中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:38或SEQ ID N0:116氨基酸序列。

29. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:44氨基酸序列。

30. 权利要求1-19或29中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:46氨基酸序列。

31. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:48氨基酸序列。

32. 权利要求1-19或31中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:50氨基酸序列。

33. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:52氨基酸序列。

34. 权利要求1-19或33中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:54氨基酸序列。

35. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:60氨基酸序列。

36. 权利要求1-19或35中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:62氨基酸序列。

37. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:68氨基酸序列。

38. 权利要求1-19或37中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:70氨基酸序列。

39. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:72氨基酸序列。

40. 权利要求1-19或39中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:74氨基酸序列。

41. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:76氨基酸序列。

42. 权利要求1-19或41中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID N0:78氨基酸序列。

43. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID N0:80氨基酸序列。

44. 权利要求1-19或43中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID NO:82氨基酸序列。

45. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID NO:84氨基酸序列。

46. 权利要求1-19或45中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID NO:86氨基酸序列。

47. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID NO:92氨基酸序列。

48. 权利要求1-19或47中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID NO:94氨基酸序列。

49. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,该重链可变结构域包括SEQ ID NO:100氨基酸序列。

50. 权利要求1-19或49中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,该重链包括SEQ ID NO:102氨基酸序列。

51. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:2氨基酸序列。

52. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:20氨基酸序列。

53. 权利要求1-52中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:22氨基酸序列。

54. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:40氨基酸序列。

55. 权利要求1-50或54中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:42氨基酸序列。

56. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

57. 权利要求1-50或56中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

58. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

59. 权利要求1-50或58中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

60. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:88氨基酸序列。

61. 权利要求1-50或60中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:90氨基酸序列。

62. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:96氨基酸序列。

63. 权利要求1-50或62中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID

NO:98氨基酸序列。

64. 权利要求1-50中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包括SEQ ID NO:104氨基酸序列。

65. 权利要求1-50或64中任意一项所述的抗体分子,它包含轻链,该轻链包括SEQ ID NO:106氨基酸序列。

66. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:1氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:2氨基酸序列。

67. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:16氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:20氨基酸序列。

68. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:26氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:20氨基酸序列。

69. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:32氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:20氨基酸序列。

70. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:36氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:40氨基酸序列。

71. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:44氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:40氨基酸序列。

72. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:48氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:40氨基酸序列。

73. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:36氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:20氨基酸序列。

74. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:16氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:40氨基酸序列。

75. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:52氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

76. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:60氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

77. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:52氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

78. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:60氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

79. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:68氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

80. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:72氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

81. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:76氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

82. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:80氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

83. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:68氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

84. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:72氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:56氨基酸序列。

85. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:76氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

86. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:80氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:64氨基酸序列。

87. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:84氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:88氨基酸序列。

88. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:92氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:96氨基酸序列。

89. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链可变结构域,其包括SEQ ID NO:100氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包括SEQ ID NO:104氨基酸序列。

90. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:18氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:22氨基酸序列。

91. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:28氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:22氨基酸序列。

92. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:34氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:22氨基酸序列。

93. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:38氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:42氨基酸序列。

94. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:46氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:42氨基酸序列。

95. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:50氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:42氨基酸序列。

96. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:116氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:22氨基酸序列。

97. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:121氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:42氨基酸序列。

98. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:54氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

99. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:62氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

100. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:54氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

101. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:62氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

102. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:70氨

氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

103. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:74氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

104. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:78氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

105. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:82氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

106. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:70氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

107. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:74氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:58氨基酸序列。

108. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:78氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

109. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:82氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:66氨基酸序列。

110. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:86氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:90氨基酸序列。

111. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:94氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:98氨基酸序列。

112. 权利要求1-19中任意一项所述的抗体分子,它包含重链,其包括SEQ ID NO:102氨基酸序列;和轻链,其包括SEQ ID NO:106氨基酸序列。

113. 权利要求1-112中任意一项所述的抗体分子,它包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

114. 权利要求113所述的抗体分子,它包含轻链恒定区,其选自 κ 或 λ 的轻链恒定区。

115. 权利要求113或114所述的抗体分子,它包含人IgG4重链恒定区和 κ 轻链恒定区,该重链恒定区在根据EU编号的第228位或在SEQ ID NO:108或110的第108位具有突变。

116. 权利要求113或114所述的抗体分子,它包含人IgG4重链恒定区和 κ 轻链恒定区,该重链恒定区在根据EU编号的第228位或SEQ ID NO:108或110的第108位具有丝氨酸变为脯氨酸的突变。

117. 权利要求113或114所述的抗体分子,它包含人IgG1重链恒定区和 κ 轻链恒定区,该重链恒定区在根据EU编号的第297位或SEQ ID NO:112的第180位具有天冬酰胺变为丙氨酸的突变。

118. 权利要求113或114所述的抗体分子,它包含人IgG1重链恒定区和 κ 轻链恒定区,该重链恒定区在根据EU编号的第265位或SEQ ID NO:113的第148位具有天冬氨酸变为丙氨酸的突变和在根据EU编号的第329位或SEQ ID NO:113的第212位具有脯氨酸变为丙氨酸的突变。

119. 权利要求113或114所述的抗体分子,它包含人IgG1重链恒定区和 κ 轻链恒定区,该重链恒定区在根据EU编号的第234位或SEQ ID NO:114的第117位具有亮氨酸变为丙氨酸的突变和在根据EU编号的第235位或SEQ ID NO:114的第118位具有亮氨酸变为丙氨酸的突

变。

120. 权利要求1-118中任意一项所述的抗体分子,它能够以小于大约0.5nM的解离常数(KD)与人TIM-3结合。

121. 权利要求1-120中任意一项所述的抗体分子,它能够减小TIM-3与PtdSer、HMGB1、CEACAM-1或其组合或表达PtdSer、HMGB1、CEACAM-1或其组合的细胞的结合。

122. 权利要求1-121中任意一项所述的抗体分子,它能够增强抗原特异性的T细胞应答。

123. 和单克隆抗体竞争与人T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3 (TIM-3) 的结合的分离的抗体分子,其中单克隆抗体包含:

(a) 重链可变区 (VH), 其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区 (VL), 其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(b) VH, 其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(c) VH, 其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(d) VH, 其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(e) VH, 其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

(f) VH, 其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

124. 分离的抗体分子,它与抗人T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3 (TIM-3) 的单克隆抗体的表位的相同的表位、基本上相同的表位、与其重叠的表位或基本上与其重叠的表位结合,其中单克隆抗体包含:

(a) 重链可变区 (VH), 其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区 (VL), 其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(b) VH, 其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL, 其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(c) VH, 其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸

序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

(d) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

(e) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

(f) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

125. 权利要求123或124抗体分子,其中抗体分子与下列中的一个、两个、三个或所有的结合:靠近A链的N-端的两个残基(在人TIM-3中的Val124和Glu25)、人TIM-3的BC环、CC'环或G链。

126. 权利要求123-125中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与下列中的一个、两个、三个或所有的结合:A链、EF环、F链或FG环。

127. 权利要求123-126中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与下列中的一个、两个、三个或所有的结合:A链的N端的第三个残基(在人TIM-3中的Glu23)、C链、C'C'环或C"链。

128. 权利要求123-127中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子与下列结合:靠近A链的N-端的残基Val124和Glu25中的一个或两个;在BC环之内的残基Thr41;在G链之内的残基Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和Val128中的四个、五个、六个、七个或所有的残基;和在CC'环之内的残基Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60和Phe61中的三个、四个、五个或所有的残基。

129. 权利要求123-128中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子与下列结合:靠近A链的N-端的残基Val124和Glu25;在BC环之内的残基Thr41;在G链之内的残基Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和Val128;和在CC'环之内的残基Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60和Phe61。

130. 权利要求123-129中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与选自下列的一个或更多个残基结合:在A链之内的残基Tyr26、在BC环之内的残基Phe39和Tyr40;在EF环之内的残基Ser105;在F链之内的残基Gly106和Ile107;和在FG环之内的残基Asn119和Asp120。

131. 权利要求123-130中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与下列结合:在A链之内的残基Tyr26;在BC环之内的残基Phe39和Tyr40;在EF环之内的残基Ser105;在F链之内的残基Gly106和Ile107;和在FG环之内的残基Asn119和Asp120。

132. 权利要求123-131中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与选自下列的一个或更多个残基结合:A链的N端残基Glu23;在BC环之内的残基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49和Pro50;在C链之内的残基Val51、Cys52、Trp53、Gly54和Lys55;在C'C'环之内的残基Arg73和Asp74;和在C"链中的残基Val75、Asn76和Tyr77。

133. 权利要求123-132中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子进一步与下列结合:A链的N端残基Glu23;在BC环之内的残基Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49和Pro50;在C链之内的残基Val51、Cys52、Trp53、Gly54和Lys55;在C' C''链之内的残基Arg73和Asp74;和在C''链中的残基Val75、Asn76和Tyr77。

134. 权利要求123-133中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子减小依赖于PtdSer的TIM-3的膜渗透。

135. 权利要求123-134中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子减小TIM-3与PtdSer、HMGB1或CEACAM-1中的一个、两个或所有的结合。

136. 权利要求123-135中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子不抑制TIM-3与半乳凝集素-9的结合。

137. 权利要求123-136中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子和CEACAM-1竞争与TIM-3的Cys58、Asn119和Lys122中的一个、两个或所有的结合。

138. 权利要求137抗体分子,其中抗体分子减少在TIM-3的Lys122和CEACAM-1的Asn42之间氢键的形成。

139. 权利要求123-138中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子和PtdSer竞争与TIM-3的FG环和CC'环的结合。

140. 权利要求123-139中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子和HMGB1竞争与TIM-3的Glu62的结合。

141. 权利要求123-140中任意一项所述的抗体分子,其中抗体分子不和半乳凝集素-9竞争与TIM-3的结合。

142. 药物组合物,其包含权利要求1-141中任意一项所述的分离的抗体分子和药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂。

143. 编码权利要求1-141中任意一项所述的抗体分子的抗体的重或轻链可变区的分离的核酸。

144. 编码重链CDR 1-3的分离的核酸,其中所说的核酸包含编码SEQ ID NO:3、9、4、10、24、25、30、31或5的核苷酸序列。

145. 编码轻链CDR 1-3的分离的核酸,其中所说的核酸包含编码SEQ ID NO:6、12、7、13、8或14的核苷酸序列。

146. 权利要求144核酸,进一步包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列与SEQ ID NO:11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中的任何至少85%相同。

147. 权利要求146核酸,进一步包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列包含SEQ ID NO:11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中的任何。

148. 权利要求144核酸,进一步包含编码重链的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列与SEQ ID NO:19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中的任何至少85%相同。

149. 权利要求148核酸,进一步包含编码重链的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列包含SEQ ID NO:19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中的任何。

150. 权利要求145核酸,它进一步包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列与SEQ ID NO:15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中的任何至少85%相同。

151. 权利要求150核酸,它进一步包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列包含SEQ ID NO:15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中的任何。

152. 权利要求145核酸,它进一步包含编码轻链的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列与SEQ ID NO:23、43、59、67、91、99、107、119、124、126、128中的任何至少85%相同。

153. 权利要求152核酸,它进一步包含编码轻链的核苷酸序列,其中所说的核苷酸序列包含SEQ ID NO:23、43、59、67、91、99、107、119、124、126、128中的任何。

154. 包含权利要求143-153中任意一项的核酸的表达载体。

155. 包含权利要求143-153中任意一项的核酸的宿主细胞。

156. 生产抗体分子或其片段的方法,包括在适合基因表达的条件下培养权利要求155宿主细胞。

157. 刺激对象中的免疫应答的方法,包括以有效地刺激免疫应答的量,向需要其的对象施用权利要求1-141中任意一项的分离的抗体分子或权利要求142的药物组合物。

158. 治疗癌症的方法,包括以有效地治疗癌症的量,向需要其的对象施用权利要求1-141中任意一项的分离的抗体分子或权利要求142的药物组合物。

159. 权利要求158的方法,其中癌症选自肺癌、鳞状细胞肺癌、黑素瘤、肾癌、乳腺癌、IM-TN乳腺癌、结肠直肠癌、白血病或癌症的转移性病灶。

160. 权利要求157-159中任意一项方法,其中与第二治疗剂或方法组合施用抗体分子。

161. 权利要求160方法,其中第二治疗剂或方法选自下列中的一种或更多种:化学疗法、靶向的抗癌疗法、溶瘤药物、细胞毒剂、基于免疫的疗法、细胞因子、外科手术、放射方法、共刺激分子的活化剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗或细胞免疫疗法。

162. 权利要求160或161方法,其中与选自下列中的一种或更多种的共刺激分子的激动剂组合施用抗体分子: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。

163. 权利要求160或161方法,其中与选自下列中的一种或更多种的免疫检查点分子的抑制剂组合施用抗体分子:PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR。

164. 治疗感染性疾病的方法,包括以有效地治疗感染性疾病的量,向需要其的对象施用权利要求1-141中任意一项的分离的抗体分子或权利要求142的药物组合物。

165. 检测生物样品中TIM-3的方法,包括:(i) 使样品或对象(以及任选地,参考样品或对象)与权利要求1-141中任意一项的分离的抗体分子,在允许抗体分子和多肽发生相互作用的条件下接触,和(ii) 检测在抗体分子和样品或对象(以及任选地,参考样品或对象)之间复合物的形成。

166. 权利要求1-141中任意一项的抗体分子或权利要求142的药物组合物,用于治疗对象中的癌症或感染性疾病。

167. 权利要求1-141中任意一项的抗体分子或权利要求142的药物组合物在生产用于

治疗对象中的癌症或感染性疾病的药物中的用途。

针对TIM-3的抗体分子及其用途

[0001] 本申请是申请日为2015年1月30日的、发明名称为“针对TIM-3的抗体分子及其用途”的中国专利申请201580017736.2 (PCT/US2015/013913) 的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年1月31日提交的美国临时申请号61/934,469和 2014年12月19日提交的美国临时申请号62/094,912的权益,在此通过全文引用并入上述申请的内容。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含已经以ASCII形式以电子方式提交的序列表,在此通过全文引用插入。所说的ASCII副本是在2015年1月26日创造的,被命名为 C2160-7002W0_SL.txt并且大小为208,625个字节。

背景技术

[0006] 幼稚CD4⁺T辅助细胞的活化导致至少两种不同的效应子群Th1细胞和Th2细胞的发展。参见US 7,470,428;Mosmann T R等人(1986) J Immunol 136:2348-57;Mosmann T R等人(1996) Immunol Today 17:138-46;Abbas A K等人(1996) Nature 383:787-793。Th1细胞产生细胞因子(例如干扰素 γ 、白介素-2、肿瘤坏死因子 α 和淋巴毒素),这些细胞因子通常与细胞介导的抗细胞内病原体的免疫应答、迟发型超敏性反应(Sher A等人(1992) Annu Rev Immunol 10:385-409)和器官特异性自身免疫疾病的诱导有联系。Liblau R S等人(1995) Immunol Today 16:34-38。Th2细胞产生对于控制细胞外的蠕虫感染和促进特应性和变态反应性疾病至关重要的细胞因子(例如IL-4、IL-10和IL-13)。Sher A等人(1992) Annu Rev Immunol 10:385-409。除了它们在疾病中的不同作用之外,Th1和Th2细胞还交叉调节彼此的扩展和功能。因此,对Th2细胞的优先诱导抑制自身免疫疾病(Kuchroo V K等人(1995) Cell 80:707-18;Nicholson L B等人 (1995) Immunity 3:397-405),并且对Th1细胞的占优势的诱导能够调节哮喘、特应性和过敏性的诱导。Lack G等人(1994) J Immunol 152:2546-54; Hofstra C L等人(1998) J Immunol 161:5054-60。

[0007] TIM-3是例如在分泌IFN- γ 的Th1(T辅助1)CD4⁺细胞和细胞毒性的CD8⁺T细胞上被表达的跨膜受体蛋白。TIM 3一般不在幼稚T细胞上被表达,而是在活化的效应T细胞上被上调。TIM-3在调节体内的免疫性和耐受度中具有作用(参见Hastings等人的Eur J. Immunol. 2009 Sep;39 (9):2492-501)。本领域需要新的调节TIM-3功能和表达TIM-3的细胞的功能的分子。

[0008] 发明概述

[0009] 本文中公开了以高亲和性和特异性与TIM-3(T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3)结合的抗体分子。还提供了编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和用于制造抗体分子的方法。还提供了包含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。可以使用本文中公开的抗TIM-3抗体分子(单独或其它活性剂或治疗方式组合)来治疗、预防和/或诊断免疫病症、癌症、感染性疾病、克罗恩氏病、脓毒病、SIRS(全身性炎症反应综合征)和肾小球性肾炎。因此,本文中公开了用于检测 TIM-3的组合物和方法以及

利用抗TIM-3抗体分子治疗包括癌症和免疫病症在内的各种病症的方法。

[0010] 因此,在某些方面中,本公开提供具有下列性质(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)或(q)中的一种或更多种(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或全部)的抗体分子(例如分离的或重组的抗体分子):

[0011] (a) 以高亲和性,例如以小于大约100nM,典型地大约10nM,以及更典型地大约1-0.1nM或更强的,例如小于大约0.2、0.16、0.15、0.1、0.075、0.05或0.042nM的解离常数(KD),与TIM-3(例如人TIM-3)结合,

[0012] (b) 以小于大约100nM,典型地大约10nM,以及更典型地大约3-0.3nM 或更强的,例如1-0.1nM或更强的,例如小于大约1nM、0.75nM或0.68 nM的解离常数(KD)与非人灵长类TIM-3(例如食蟹猴TIM-3)基本上结合,

[0013] (c) 抑制TIM-3与TIM-3配体(例如磷脂酰丝氨酸(PtdSer)、HMGB1 或CEACAM-1)的结合,

[0014] (d) 增强在T细胞(例如CD4⁺或CD8⁺T细胞)中(例如在IL-12存在下采用抗CD3/CD28刺激的CD4⁺T细胞中)或在采用抗CD3/CD28刺激的T细胞-DC自体培养测定中,IFN- γ 和/或TNF- α 的分泌和/或增殖,

[0015] (e) 增强抗靶细胞(例如K562细胞)的细胞毒性的NK(天然杀伤)细胞活性,例如在体外测定中,

[0016] (f) 增强巨噬细胞或抗原呈递细胞刺激T细胞应答的能力,例如增加抗原呈递细胞的IL-12分泌,

[0017] (g) 与TIM-3上的表位特异性地结合,该表位例如是与被本文中描述的抗体分子(例如如本文中描述的鼠或人源化的抗TIM-3抗体分子,例如表 1-4的抗体分子)识别的表位相同或相似的表位,

[0018] (h) 显示与表1-4的抗体分子相同或相似的结合亲和性或特异性或两者,

[0019] (i) 显示与表1-4中描述的抗体分子(例如重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和性或特异性或两者,

[0020] (j) 显示与包含图1-4中显示的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性或特异性或两者,

[0021] (k) 抑制(例如竞争性地抑制)第二抗体分子与TIM-3的结合,其中第二抗体分子是本文中描述的抗体分子,例如选自表1-4的抗体分子,

[0022] (l) 针对TIM-3与第二抗体分子结合相同的(或基本上相同的)或重叠的(或基本上重叠的)表位,其中第二抗体分子是本文中描述的抗体分子,例如选自表1-4的抗体分子,

[0023] (m) 针对TIM-3,与第二抗体分子竞争结合,和/或结合相同的(或基本上相同的)或重叠的(或基本上重叠的)表位,其中第二抗体分子是本文中描述的抗体分子,例如选自表1-4的抗体分子,例如,通过实施例11中描述的方法所确定的,

[0024] (n) 具有本文中描述的抗体分子(例如选自表1-4的抗体分子)的一种或更多种生物学性质,

[0025] (o) 具有本文中描述的抗体分子(例如选自表1-4的抗体分子)的一种或更多种药物动力学性质,

[0026] (p) 调整(例如增强或抑制)TIM-3的一种或更多种活性,例如导致下列中的一种或

更多种:增强T细胞中IFN- γ 和/或TNF- α 的分泌;增强T细胞(例如CD4+或CD8+T细胞)中的增殖;增强NK细胞的细胞毒性活性;减小调节性T细胞(Tregs)的阻抑子活性;或增大巨噬细胞和/或抗原呈递细胞的免疫刺激性质,例如增加细胞因子分泌,例如IL-12分泌;或

[0027] (q)与在下列内部的一个或多个残基结合:TIM-3的靠近A链N-端的两个残基(在人TIM-3中的残基Val124和Glu25)、BC环、CC'环、F链、FG环和G链,或与在下列两种、三种、四种、五种或全部的组合内部的一个或多个残基结合:TIM-3的靠近A链N-端的两个残基(在人TIM-3中的残基Val124和Glu25)、BC环、CC'环、F链、FG环和G链,例如其中利用酶联免疫吸附测定或Biacore测定结合。

[0028] 在一些实施方案中,抗体分子以高亲和性,例如以比鼠抗TIM-3抗体分子(例如本文中描述的鼠抗TIM-3抗体分子)的 K_D 低至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的 K_D ,与TIM-3结合。

[0029] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子的表达水平较高,例如比鼠的抗体分子(例如本文中描述的鼠的或嵌合的抗TIM-3抗体分子)的表达水平高至少大约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一些实施方案中,抗体分子是在哺乳动物细胞(例如啮齿类动物细胞)中表达的。

[0030] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子减小TIM-3的一种或更多种活性,其IC₅₀(在50%抑制时的浓度)较低,例如比鼠抗TIM-3抗体分子(例如本文中描述的鼠抗TIM-3抗体分子)的IC₅₀低至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,TIM-3活性是TIM-3与本文中描述的TIM-3配体中的一种或更多种(例如一种、两种、三种、四种或全部)(例如PtdSer、CEACAM-1或HMGB1中的一种、两种或更多种(全部))的结合。

[0031] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的表面(例如选自Val124、Glu25、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126和/或Leu127中的一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基)相互作用(例如结合)。

[0032] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的表面(例如选自Val124、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和/或Val128中的一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基)相互作用(例如结合),例如正如表13中详述的那样。

[0033] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的表面(例如选自Glu23、Val124、Glu25、Tyr26、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126和/或Leu127中的一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基)相互作用(例如结合)。

[0034] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的表面(例如选自Val124、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、

Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和/或Val128中的一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基)相互作用(例如结合)。

[0035] 在其它实施方案中,抗TIM-3抗体分子和CEACAM-1竞争与TIM-3的结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的Cys58、Asn119和Lys122中的一个、两个或更多个(全部)相互作用(例如结合),例如顶替CEACAM-1或和CEACAM-1竞争与这些残基的结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子减少或阻断TIM-3的Lys122和CEACAM-1的Asn42之间氢键的形成,例如与在没有抗TIM-3抗体分子的情况下在TIM-3的Lys122和CEACAM-1的Asn42之间氢键的形成相比,减少或阻断至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0036] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的PtdSer结合环相互作用(例如结合)。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的至少两个PtdSer结合环,例如TIM-3的FG环和CC'环(例如依赖于金属离子的配体结合位点(MILIBS))相互作用(例如结合)。例如,PtdSer的羧基能够与TIM-3的CC'环结合,并且PtdSer的氨基能够与TIM-3的FG环结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子减少或防止PtdSer介导的TIM-3的膜渗透。

[0037] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子和HMGB1竞争与TIM-3的结合。例如,它减少HMGB1与TIM-3的残基62(在鼠TIM-3中的Q,在人TIM-3中的E)的结合,例如与在没有抗TIM-3抗体分子的情况下HMGB1与TIM-3的残基62的结合相比,减少至少大约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0038] 在又一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子不和半乳凝集素-9(Gal-9)配体竞争与TIM-3的结合。

[0039] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子具有改善的稳定性,例如在体内或在体外比鼠或人源化的抗TIM-3抗体分子(例如本文中描述的鼠或人源化的抗TIM-3抗体分子)稳定至少大约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

[0040] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个来自本文中描述的抗体的抗原结合区(例如可变区或其抗原结合片段),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0041] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个来自本文中描述的抗体的可变区,该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、

ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0042] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个或两个来自本文中描述的抗体的重链可变区,该抗体例如是选自下列中任何的抗体: ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0043] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个或两个来自本文中描述的抗体的轻链可变区,该抗体例如是选自下列中任何的抗体: ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0044] 在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括IgG4(例如人IgG4)的重链恒定区。在另一种实施方案中,人IgG4在根据EU编号的第228位或在SEQ ID NO:108或110的第108位包含取代(例如Ser取代为Pro)。在还有另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括IgG1(例如人IgG1)的重链恒定区。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第297位或在SEQ ID NO:112的第180位包含取代(例如Asn取代为Ala)。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第265位或在SEQ ID NO:113的第148位包含取代(例如Asp取代为Ala)、在根据EU编号的第329位或在SEQ ID NO:113的第212位包含取代(例如Pro取代为Ala)或包含这两种取代。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第234位或在SEQ ID NO:114的第117位包含取代、在根据EU编号的第235位或在SEQ ID NO:114的第118位包含取代(例如Leu取代为Ala)或包含这两种取代。在一种实施方案中,重链恒定区包含在表1-5中所示的氨基序列或基本上与其相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0045] 在又一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含 κ 轻链恒定区,例如人 κ 轻链恒定区。在一种实施方案中,轻链恒定区包含图1-5中所示的氨基序列或基本上与其相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列。

[0046] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含IgG4(例如人IgG4)的重链恒定区和 κ 轻链恒定区(例如人 κ 轻链恒定区),例如包含表1-5中所示的氨基序列或基本上与其相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列的重和轻链恒定区。在又一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含IgG1(例如人IgG1)的重链恒定区

和κ轻链恒定区(例如人κ轻链恒定区),例如包含表1-5中所示的氨基酸序列或基本上与其相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列的重和轻链恒定区。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第297位包含取代(例如Asn取代为Ala)。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第265位包含取代、在根据EU编号的第329位包含取代或包含这两种取代(例如在第265位Asp取代为Ala和/或第329位Pro取代为Ala)。在一种实施方案中,人IgG1在根据EU编号的第234位包含取代、在根据EU编号的第235位包含取代或包含这两种取代(例如在第234位Leu取代为Ala和/或第235位Leu取代为Ala)。

[0047] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链可变结构域和恒定区、轻链可变结构域和恒定区或两者,其包括ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的氨基酸序列;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高的相同的)序列。

[0048] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体的重链可变区的互补决定区(CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的或由表1-4中核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高的相同的)序列。

[0049] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自重链可变区的互补决定区(CDR),该重链可变区包括表1-4中所示的或由表1-4中核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一种实施方案中,相对于表1-4中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列,CDR中的一个或多个(或全体地所有CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个或更多个改变,例如氨基酸取代、插入或缺失。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子在重链CDR中包含取代,例如在重链的CDR1、CDR2和/或CDR3中包含一个或多个取代。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子在重链CDR2中在重链区的第55位包含取代,例如根据表1-4(例如关于鼠或人源化的未修饰的SEQ ID NO:1或18中的任何;或关于修饰的序列的SEQ ID NO:26或32中的任何),在重链区的第55位,天冬酰胺取代为丝氨酸,或天冬酰胺取代为谷氨酰胺。

[0050] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体的轻链可变区的互补决定区(CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、

ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的或由表1-4中核苷酸序列编码的抗体;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高的相同的)序列。

[0051] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自轻链可变区的CDR(或全体地所有CDR),该轻链可变区包括表1-4中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一些实施方案中,相对于表1-4中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的CDR,CDR中的一个或多个(或全体地所有CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个改变,例如氨基酸取代、插入或缺失。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自轻链可变区的 CDR(或全体地所有CDR),该轻链可变区包括表1-4中所示的或由表1-4 中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一些实施方案中,相对于表1-4 中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的CDR,CDR中的一个或多个(或全体地所有CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个改变,例如氨基酸取代、插入或缺失。

[0052] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自重和轻链可变区的CDR(或全体地所有CDR),该重和轻链可变区包括表1-4中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一些实施方案中,相对于表1-4中所示的或由表1-4中所示的核苷酸序列编码的CDR,CDR中的一个或多个(或全体地所有CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个改变,例如氨基酸取代、插入或缺失。

[0053] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中描述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的)的全部六个CDR或密切相关的CDR,例如相同的或具有至少一个氨基酸改变但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子可以包含本文中描述的任何CDR。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子在重链CDR中包含取代,例如在重链的CDR1、CDR2和/或CDR3中包含一个或多个取代。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子在重链CDR2中在重链区的第55 位包含取代,例如根据表1-4(例如关于鼠或人源化的未修饰的SEQ ID NO: 1或18中的任何;或关于修饰的序列的SEQ ID NO:26或32中的任何),在重链区的第55位,天冬酰胺取代为丝氨酸,或天冬酰胺取代为谷氨酰胺。

[0054] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体的重链可变区的根据Kabat等人的CDR(例如表1-4 中所列的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、

ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列;或相对于表1-4中所示的Kabat 等人的一个、两个或三个CDR,具有至少一个氨基酸改变但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR。

[0055] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体的轻链可变区的根据Kabat等人的CDR(例如表1-4中所列的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列;或相对于表1-4中所示的根据Kabat 等人的一个、两个或三个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR。

[0056] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自本文中描述的抗体的重和轻链可变区的根据Kabat 等人的CDR(例如表1-4中所列的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat定义的CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列;或相对于表1-4中所示的根据Kabat等人的一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR。

[0057] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含所有六个来自本文中描述的抗体的重和轻链可变区的根据Kabat等人的CDR(例如表1-4中所列的根据Kabat定义的所有六个CDR),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中;或由表1-4中核苷酸序列编码的或与上述序列中任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列;或相对于表1-4中所示的根据Kabat等人的所有六个CDR,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取

代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子可以包含本文中描述的任何CDR。

[0058] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体的重链可变区的Chothia高变环(例如表1-4中所列的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum13、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸;或相对于表1-4中所示的根据 Chothia等人的一个、两个或三个高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的高变环。

[0059] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含本文中描述的抗体的轻链可变区的至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如至少一个、两个或三个表1-4中所列的根据Chothia定义的高变环),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸;或相对于表1-4中所示的根据 Chothia等人的一个、两个或三个高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的高变环。

[0060] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自本文中描述的抗体的重和轻链可变区的高变环(例如表1-4中所列的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia 定义的高变环),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或表1-4中所述的;或由表1-4中核苷酸序列编码的;或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸;或相对于表1-4中所示的根据Chothia等人的一个、两个、三个、四个、五个或六个高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的高变环。

[0061] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含本文中描述的抗体的所有六个高变环(例如表1-4中所列的根据Chothia定义的所有六个高变环),该抗体例如是选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、

ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23;或密切相关的高变环,例如相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的高变环;或相对于表1-4中所示的根据 Chothia等人的所有六个高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的高变环。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子可以包含本文中描述的任何高变环。

[0062] 在还有另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个高变环,其具有与本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23)的相应高变环相同的规范结构(canonical structure),例如至少与本文中描述的抗体的重和/或轻链可变结构域的环1和/或环2相同的规范结构。关于高变环规范结构的描述,参见例如 Chothia等人(1992) J.Mol.Biol. 227:799-817;Tomlinson等人(1992) J.Mol.Biol.227:776-798。通过对这些参考文献中描述的表进行检查,能够确定这些结构。

[0063] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含根据Kabat等人和Chothia 等人定义的CDR或高变环的组合。

[0064] 在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23)的重链可变区的根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环(例如表1-4中所列的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环);或由表1-4中核苷酸序列编码的;或与上述序列中任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)序列;或相对于表 1-4中所示的根据Kabat和/或Chothia的一个、两个或三个CDR或高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR或高变环。

[0065] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3 hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23)的轻链可变区的根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环(例如表1-4中所列的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环);或由表1-4中核苷酸序列编码的CDR或高变环;或与上述序列

中的任何基本上相同的(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高的相同的)序列;或相对于表1-4中所示的根据Kabat和/或Chothia的一个、两个或三个CDR或高变环,具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代、缺失或插入,例如保守性取代)的CDR或高变环。

[0066] 抗TIM-3抗体分子可以包含根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环的任何组合。

[0067] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的重链可变区的Chothia高变环或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸。

[0068] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的轻链可变区的Chothia高变环或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸。

[0069] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的重链可变区的Kabat高变环或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸。

[0070] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的轻链可变区的Kabat高变环或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸。

[0071] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的重和轻链可变区的高变环或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸。

[0072] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含来自本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的重和轻链可变区的所有六个高变环、或至少来自与TIM-3接触的那些高变环的氨基酸、或至少来自与TIM-3接触的那些高变环或密切相关的高变环(例如相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不超过两个、三个或四个改变(例如取代例如保守性取代、缺失或插入)的氨基酸。

[0073] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个高变环,其具有与本文中描述的抗体(例如表1-4的抗体)的相应高变环相同的规范结构,例如至少与本文中描述的抗体的重和/或轻链可变结构域的环1和/或环2相同的规范结构。关于高变环的规范结构的描述,参见例如 Chothia等人(1992) J. Mol. Biol. 227:799-817; Tomlinson等人(1992) J. Mol. Biol. 227:776-798。通过对这些参考文献中描述的表进行检查,可以确定这些结构。在一种实施方案中,例如在一种包含本文中(例如在表1-4 中)提到的可变区、CDR(例如Chothia CDR或Kabat CDR)或其它序列的实施方案中,抗体分子是单特异性抗体分子、双特异性抗体分子,或者是包含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。在某些实施方案中,抗体分子是具有对TIM-3的第一结合特异性和对PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3和/或 CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性的双特异性抗体分子。

[0074] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子的轻链可变构架或重链可变构架(例如包括至少FR1、FR2、FR3或FR4的区)可以选自:(a)包含至少80%、85%、87%、90%、92%、93%、95%、97%、98%或优选地100%的来自人轻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)的轻或重链可变构架; (b) 包含20%至80%、40%至60%、60%至90%、或70%至95%的来自人轻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)的轻或重链可变构架; (c) 非人构架(例如啮齿类动物构架); 或(d) 已经被修饰的(例如被修饰以除去抗原决定簇或细胞毒性决定簇)非人构架, 例如去免疫的或部分地人源化的构架。在一些实施方案中, 轻或重链可变构架区包含与人生殖细胞基因的VL或VH段的构架至少70、75、80、85、87、88、90、92、94、95、96、97、98、99%相同或相同的轻或重链可变构架序列。

[0075] 在某些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子包括来自例如完整可变区(例如在图1A中所示的)中FR区的氨基酸序列的具有至少一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、十个、十五个、二十个或更多个改变(例如氨基酸取代、插入或缺失)的重链可变结构域。在一些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子包括具有下列中的一个或多个(例如所有的)的重链可变结构域: 在第2位的A、在第3位的Y、在第7位的S、在第13位的R、在第37位的V、在第42位的R、在第72位的V、在第79位的A或第95位的F, 例如在完整可变区(例如在图1A中所示的)中的所述FR的氨基酸序列。在一些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子包括具有选自下列的第2、3、4、5、6、7、8或9位的重链可变结构域: 在表1-4抗体的氨基酸序列的第2位的A、第3位的Y、第7位的S、第13位的R、第37位的V、第42位的R、第72位的V、第79位的A或第95位的F, 例如,

[0076] 在某些实施方案中(并且任选地与本文中(例如在前一段落中)所描述的重链取代组合), 抗TIM-3抗体分子包括来自表1-4的氨基酸序列(例如在完整可变区(例如在图1B中所示的)中FR区的氨基酸序列)的具有至少一个、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改变(例如氨基酸取代、插入或缺失)的轻链可变结构域。在某些实施方案中, 抗TIM-3抗体包括在表1-4抗体的氨基酸序列的第89位具有M的轻链可变结构域。

[0077] 在一些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子的重或轻链可变结构域或这两者包括与本文中公开的氨基酸基本上相同的(例如与本文中描述的抗体的可变区至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高度相同的)氨基酸序列, 该抗体例如是选自下列中任何的抗体: ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23; 或表1-4中所述的氨基酸序列; 或由表1-4中核苷酸序列编码的氨基酸序列; 或与本文中描述的抗体的可变区相差至少1或5个残基, 但是少于40、30、20或10个残基的氨基酸序列。

[0078] 在某些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子的所述重或轻链可变区或这两者包括由本文中描述的核酸序列或与本文中描述的核酸序列(例如表1-4中所示的核酸序列)或它的补体杂交(例如在低严格性、中等严格性或高严格性或本文中描述的其它杂交条件下)的核酸编码的氨基酸序列。

[0079] 在某些实施方案中, 抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个、三个或四个抗原结合区, 例如具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上相同的序列(例如与其至少大约

85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,或与表1-4中所示的序列相差不超过1、2、5、10或15个氨基酸残基的序列)的可变区。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括由核酸编码的VH 和/或VL结构域,该核酸具有编码表1-4的抗体的核苷酸序列或与所述核苷酸序列中的任意一种基本上相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,或与表1-4中所示的序列相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0080] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个或三个(例如所有的)来自重链可变区的CDR,该重链可变区具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个或三个(例如所有的)来自轻链可变区的CDR,该轻链可变区具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个、三个、四个、五个或六个(例如全部)来自重和轻链可变区的CDR,该重和轻链可变区具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。

[0081] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个或三个(例如所有的)来自重链可变区的CDR和/或高变环,其具有本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23,如表1-4中所概括的)的氨基酸序列或与其基本上相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括至少一个、两个或三个(例如所有的)来自轻链可变区的CDR和/或高变环,其具有本文中描述的抗体(例如选自下列中任何的抗体:ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23,如表1-4所概括的)的氨基酸序列或与其基本上相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括所有六个本文中描述的(例如表1-4中描述的)CDR和/或高变环。

[0082] 在一些实施方案中,抗体分子具有可变区,其与本文中描述的可变区(例如本文中公开的FR区)在序列方面是相同的,或与本文中描述的可变区(例如本文中公开的FR区)相差1、2、3或4个氨基酸。

[0083] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子是完全的抗体或其片段(例如Fab、F(ab')₂、Fv或单链Fv片段(scFv))。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子是单克隆抗体或具有单

特异性的抗体。抗TIM-3抗体分子还可以是人源化的、嵌合的、骆驼 (camelid)、鲨鱼或体外产生的抗体分子。在一些实施方案中,其抗TIM-3抗体分子是人源化的抗体分子。抗TIM-3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或至少两个完全的重链和至少一个或至少两个完全的轻链)或可以包括抗原结合片段(例如Fab、F(ab')₂、Fv、单链Fv片段、单结构域抗体、双抗体(dAb)、二价的或双特异性抗体或其片段、其单结构域变体或骆驼抗体)。

[0084] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子呈双特异性或多特异性抗体分子的形式。在一种实施方案中,双特异性抗体分子具有对TIM-3的第一结合特异性和第二结合特异性,例如对PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。在一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和PD-1结合。在另一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和LAG-3结合。在另一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)结合。在另一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-1结合。在另一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-3结合。在又一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和CEACAM-5结合。在另一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和PD-L1结合。在又一种实施方案中,双特异性抗体分子与TIM-3和PD-L2结合。可以在多特异性抗体分子(例如包括对TIM-3的第一结合特异性和对下列中的一个或更多的第二和第三结合特异性的三特异性抗体:PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、PD-L1或PD-L2)中产生上述分子的任何组合。

[0085] 在其它实施方案中,将抗TIM-3抗体分子与包括下列中一个或更多的双特异性分子组合使用:PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、PD-L1或PD-L2。在一种实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子结合CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)和LAG-3。在另一种实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子结合CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)和PD-1。在另一种实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子结合LAG-3和PD-1。

[0086] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子具有重链恒定区(Fc),其选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区;特别地选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区,更特别地选自IgG1或IgG2(例如人IgG1或IgG2)的重链恒定区。在一些实施方案中,重链恒定区是人IgG1。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子具有轻链恒定区,其选自例如κ或λ的轻链恒定区,在一些实施方案中,κ(例如人κ)。在一些实施方案中,恒定区被改变,例如被突变,以修饰抗TIM-3抗体分子的性质(例如增大或减小下列中的一个或更多个:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数目、效应细胞功能或补体功能)。例如,可以使恒定区在第296位(M变为Y)、第298位(S变为T)、第300位(T变为E)、第477位(H变为K)和第478位(N变为F)突变以改变Fc受体的结合(例如突变位置对应于SEQ ID NO:108或110的第132位(M变为Y)、第134位(S变为T)、第136位(T变为E)、第313位(H变为K)和第314位(N变为F);或SEQ ID NO:111、112、113或114的第135位(M变为Y)、第137位(S变为T)、第139位(T变为E)、第316位(H变为K)和第317位(N变为F)。在另一种实施方案中,使IgG4(例如人IgG4)的重链恒定区在根据EU编号的第228位突变(例如S变为P)例如如表5中所示。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括在根据EU编号的第228位突变的(例如S变为P)人IgG4,例如如表5中所示;和κ轻链恒定区,例如如表5中所示。在还有另一种实施方案中,IgG1(例如人IgG1)的重链恒定区在第297位(例如N变为A)、第265位(例如D变为A)、第

329位 (例如P变为A)、第234位 (例如L变为A) 或第235位 (例如L变为A) 中的一个或多个位置被突变,所有的位置都根据EU编号,例如如表5中所示。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括在上述位置中的一个或多个位置被突变的人IgG1,例如如表5中所示;和κ轻链恒定区,例如如表 5中所示。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子是人源化的抗体分子。

[0087] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包括人或人源化的构架区与 CDR(互补决定区)的组合。

[0088] 本发明的特征还有抗体分子,其和单克隆抗体 (例如本文中描述的抗体分子) 竞争与人TIM-3的结合。

[0089] 在某些实施方案中,单克隆抗体包含:

[0090] (a) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的 VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区 (VL),其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

[0091] (b) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7 的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0092] (c) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

[0093] (d) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0094] (e) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

[0095] (f) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0096] 本发明的特征还有抗体分子,其与和人TIM-3的单克隆抗体 (例如本文中描述的抗体分子) 相同的 (或基本上相同的) 或重叠的 (或基本上重叠的) 表位结合。

[0097] 在某些实施方案中,单克隆抗体包含:

[0098] (a) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的 VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区 (VL),其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

[0099] (b) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7 的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0100] (c) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨

氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

[0101] (d) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0102] (e) VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

[0103] (f) VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0104] 本发明的特征还有核酸分子,正如本文中描述的那样,其包含编码抗TIM-3抗体分子的重和轻链可变区、CDR、高变环、构架区的一条或全部两条核苷酸序列。在某些实施方案中,编码抗TIM-3抗体分子的核苷酸序列是密码子最优化的。例如本发明的特征是分别地编码抗TIM-3的抗体分子的重和轻链可变区的第一和第二核酸,该抗体分子选自下列中的一种或更多种(例如任何的),正如在表1-4中概括的那样:ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23,或与其基本上相同的序列。例如,核酸可以包含表1-4中所示的核苷酸序列或与其基本上相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,或与表1-4中所示的序列相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0105] 在一些实施方案中,正如本文中描述的那样,公开了包含编码抗TIM-3 抗体分子的重和轻链可变区以及CDR的核苷酸序列的核酸。例如,公开提供了分别地编码根据表1-4的抗TIM-3抗体分子的重和轻链可变区的第一和第二核酸或与其基本上相同的序列。例如,核酸可以包含编码根据表1-4的抗TIM-3抗体分子的核苷酸序列或与该核苷酸序列基本上相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同的序列,或与上述的核苷酸序列相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0106] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码至少一个、两个或三个CDR 或高变环的核苷酸序列,所述CDR或高变环来自具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)的重链可变区。

[0107] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码至少一个、两个或三个CDR 或高变环的核苷酸序列,所述CDR或高变环来自具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其基本上同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)的轻链可变区。

[0108] 在一些实施方案中,核酸可以包含编码至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列,所述CDR或高变环来自具有表1-4中所示的氨基酸序列或与其

基本上同源的序列(例如与其至少大约 85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个、两个、三个或更多个取代、插入或缺失(例如保守性取代)的序列)的重和轻链可变区。

[0109] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子是分离的或重组的。

[0110] 在某些方面中,本公开的特征是包含本文中描述的核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于相同的宿主细胞或分离的宿主细胞中存在的单个的载体中或分离的载体中。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。示例性的哺乳动物细胞包括淋巴细胞的细胞系(例如NS0)、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,例如乳房上皮细胞。

[0111] 在一些方面中,本公开提供了提供本文中描述的抗体分子的方法。方法可以包括:提供TIM-3抗原(例如包含至少一部分TIM-3表位(例如 TIM-3的IgV结构域)的抗原);获得与TIM-3抗原特异性地结合的抗体分子;和评价抗体分子是否与TIM-3抗原特异性地结合,或评价抗体分子在调整(例如刺激或抑制)TIM-3活性中的效力。方法可以进一步包括向对象(例如人或非人动物)施用抗体分子。

[0112] 在某些方面中,公开提供组合物(例如药物组合物),其包含药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂和至少一种本文中描述的抗TIM-3抗体分子。在一种实施方案中,正如本文中描述的那样,组合物(例如药物组合物)包含抗体分子和一种或更多种活性剂(例如治疗剂或其它抗体分子)的组合。在一些实施方案中,使抗体分子与标记物或治疗剂缀合。在一些实施方案中,组合物(例如药物组合物)包含抗体分子和第二活性剂(例如治疗剂)或两种或更多种上述抗体分子的组合,正如本文中进一步描述的那样。

[0113] 本文中公开的抗TIM-3抗体分子可以抑制、减小或中和TIM-3的一种或更多种活性,例如导致对T细胞或NK细胞上免疫检查点的阻断或减小,或通过调整抗原呈递细胞而使免疫应答重新活跃。在一种实施方案中,抗体分子导致下列中的一种或更多种:增强T细胞中IFN- γ 和/或TNF α 分泌;增强T细胞(例如CD4⁺或CD8⁺T细胞)中的增殖;增强NK细胞的细胞毒性活性;或减小调节性T细胞(Treg)或巨噬细胞的阻抑子活性;或增大巨噬细胞或树突细胞刺激免疫应答的能力。因此,可以使用这样的抗体分子来治疗或预防想要增强对象中的免疫应答的病症。

[0114] 抗TIM-3抗体分子的用途

[0115] 本文中公开的抗体分子可以调整(例如增强、刺激、增大、抑制、减小或中和)TIM-3的一种或更多种活性。在一些实施方案中,抗体分子导致下列中的一种或更多种:增强T细胞中的IFN- γ 分泌和/或增殖或增强NK细胞的细胞毒性活性。例如,在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子使IFN- γ 分泌增加至少16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%或30%,例如在实施例4的测定中。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子使NK细胞的细胞毒性活性增加至少大约10%、20%、30%、40%、60%、80%或100%,例如在实施例5的测定中。例如,抗TIM-3抗体分子可以增大NK细胞的细胞毒性活性,当E/T=5时,达到使至少大约60%或70%的靶细胞被杀死,当E/T=12时,达到使至少大约75%或85%的靶细胞被杀死,或当E/T=25时,达到使至少大约85%或95%的靶细胞被杀死,例如在实施例5的测定中。

[0116] 在某些方面中,提供了调整(例如刺激或抑制)对象中免疫应答的方法。方法包括单独地或与一种或更多种活性剂或手术组合(例如与其它免疫调节剂组合),向对象施用本

文中公开的抗TIM-3抗体分子(例如治疗有效量的抗TIM-3抗体分子),使得对象中的免疫应答被调整。在一些实施方案中,抗体分子增强、刺激或增加对象中的免疫应答。在一些实施方案中,抗体分子抑制、减小或中和对象中的免疫应答。

[0117] 对象可以是哺乳动物,例如猴子、灵长类,优选地高等灵长类,例如人(例如患有或处于患本文中描述的病症的危险之中的患者)。在一些实施方案中,对象需要增强免疫应答,以及在一些实施方案中,对象需要抑制免疫应答。在一个实施方案中,对象具有本文中所述的病症或处于罹患本文中所述病症的风险中,例如,如本文中所述的癌症和感染性病症。在特定实施方案中,对象是免疫受损的或处于免疫受损的风险中。例如,对象正经历或已经经历化疗和/或放疗。备选地,或组合地,对象是因感染而免疫受损或处于免疫受损风险中的。

[0118] 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)对象癌症或肿瘤的方法。该方法包括:将本文中所述的抗TIM-3 抗体分子,例如,治疗有效量的抗TIM-3抗体分子,单独地或组合一种或多种活性剂或程序,施用于对象。在特定实施方案中,抗TIM-3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。

[0119] 本公开还提供了减少或抑制对象中癌症或肿瘤细胞生长(例如治疗癌症)的方法,包括单独地或与第二活性剂例如免疫调节剂(例如抗PD-1、PD-L1、LAG-3或CEACAM-1抑制剂(例如抗体)或其组合)组合,向对象施用本文中描述的抗TIM-3抗体分子,例如治疗有效量的抗TIM-3抗体分子。

[0120] 在某些实施方案中,用抗TIM-3抗体分子(单独地或与一种或更多种免疫调节剂组合)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。

[0121] 在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如,肺腺癌或非小细胞肺癌)(NSCLC)(例如,具有鳞状和/或非鳞状病史的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(例如肝细胞癌)、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)、卵巢癌、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(例如食管鳞状细胞癌)、间皮瘤、鼻咽癌、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(例如弥漫性大B细胞淋巴瘤、T-细胞淋巴瘤、B-细胞淋巴瘤、或非霍奇金淋巴瘤)、或白血病(例如,髓性白血病或淋巴细胞性白血病)。

[0122] 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。

[0123] 在一个实施方案中,癌症是肺癌,例如,肺腺癌、非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0124] 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CTLA-4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TIM-3抗体分子。

[0125] 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。

[0126] 在另一个实施方案中,癌症是前列腺癌,例如,晚期前列腺癌。

[0127] 在再另一个实施方案中,癌症是骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0128] 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)或肾乳头细胞癌)。

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

[0130] 在一些实施方案中,对象已经被鉴定为,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,对象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对象,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+鉴定对象。在一些实施方案中,TIL+的肿瘤为CD8和IFN γ 阳性。在一些实施方案中,对象具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFN γ 中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中,对象具有或被鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFN γ 均为阳性的细胞。

[0131] 在一些实施方案中,本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFN γ 中一者、两者或更多者为阳性的细胞,鉴定对象。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 γ 全部为阳性的细胞,鉴定对象。在一些实施方案中,对象具有或被鉴定为具有PD-L1、CD8和/或IFN γ 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对象:具有PD-L1、CD8和/或IFN γ 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。

[0132] 在一些实施方案中,对象患有或被鉴定为患有肿瘤,其具有下列中的一种、两种或更多种:高PD-1水平或表达、高TIM-3水平或表达、和/或调节性T细胞在肿瘤中的高水平浸润,例如增大数量或百分比的Treg存在于肿瘤中。在某些实施方案中,对象患有或被鉴定为患有肿瘤,其具有高的PD-1和TIM-3水平或表达以及在肿瘤中高水平(例如数量)的调节性T细胞。在一些实施方案中,本文中所描述的方法进一步包括基于下列中的一种、两种或更多种鉴定对象:高百分比的对于PD-1是阳性的细胞、高百分比的对于TIM-3是阳性的细胞、和/或调节性T细胞在肿瘤中的高水平浸润,例如增大数量或百分比的Treg存在于肿瘤中。在一些实施方案中,本文中所描述的方法进一步包括基于下列中的一种、两种或更多种:高百分

比的对于PD-1是阳性的细胞、高百分比的对于TIM-3是阳性的细胞、和/或调节性T细胞在肿瘤中的高水平浸润(例如增大数量或百分比的Treg 存在于肿瘤中)以及下列中的一种或更多种:肺癌(例如非小细胞肺癌 (NSCLC));肝细胞性癌症(例如肝细胞癌);或卵巢癌症(例如卵巢癌),来鉴定对象。

[0133] 本文中公开的方法和组合物可用于治疗与上述的癌症有联系的转移性病灶。

[0134] 在进一步的方面中,本公开提供了治疗对象中感染性疾病的方法,包括单独地或与一种或更多种活性剂或方法(例如一种或更多种免疫调节剂)组合,向对象施用治疗有效量的本文中描述的抗TIM-3抗体或其抗原结合部分。

[0135] 仍然进一步,本公开提供增强对象中针对抗原的免疫反应的方法,所述方法包括向对象施用:(i) 抗原;和(ii) 抗TIM-3抗体或其抗原结合片段,从而增强对象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。

[0136] 抗TIM-3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对象。

[0137] 可以单独地以非缀合的形式使用抗TIM-3抗体分子,或者可以使抗TIM-3抗体分子与一种物质结合,该物质例如是细胞毒剂或部分(例如治疗药物;发出放射线的化合物;植物、真菌或细菌来源的分子;或生物蛋白质(例如蛋白毒素)或微粒(例如重组的病毒微粒,例如经由病毒的外壳蛋白)。例如,可以使抗TIM-3抗体与放射性同位素(例如 α -、 β -或 γ -射线发射体,或 β -和 γ -射线发射体)偶联。

[0138] 抗TIM-3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TIM-3抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至30 mg/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TIM-3抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[0139] 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TIM-3抗体分子组合时,可以使用其他抗TIM-3抗体。

[0140] 组合疗法

[0141] 可以与其它治疗模式组合来使用本文中所描述的方法和组合物。在一些实施方案中,本文中描述的方法包括与细胞毒剂组合,以有效地治疗或预防所说的病症的数量,向对象施用本文中描述的抗TIM-3抗体分子。可以同时地或者顺序地施用抗体分子和细胞毒剂。

[0142] 可以使用抗TIM-3抗体分子和其它治疗方式的任何组合和顺序。可以在活动的病症期间或在疾病缓和或较少活动的疾病期间施用抗TIM-3抗体分子和/或其它治疗方式。可以在治疗之前、与治疗同时、在治疗后或在病症缓和期间,施用抗TIM-3抗体分子和其它治疗方式。

[0143] 在某些实施方案中,本文所述的方法和组合物与以下一者或多者组合施用:其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如,靶向抗癌疗法、基因治疗、病毒治疗、RNA治疗骨髓移植、纳米疗法或溶瘤药物)、细胞毒药物、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, γ 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多者的疗法:PI3K/AKT/mTOR途径、HSP90抑制剂或微管蛋白抑制剂。

[0144] 备选地或与前述组合联合,本文所述的方法和组合物可以与一者或多者组合施用:免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活剂,或抑制性分子(例如,免疫检查点分子)的抑制剂);疫苗,例如,治疗性疫苗;或其他形式的细胞免疫疗法。

[0145] 抗TIM-3抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0146] 在某些实施方案中,抗TIM-3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。

[0147] 在一个实施方案中,抗TIM-3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、CD28、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。

[0148] 在一个实施方案中,将抗TIM-3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-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3 和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR β 。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TIM-3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TIM-3抗体分子。

[0149] 在另一种实施方案中,与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合来施用抗TIM-3抗体分子。

[0150] 在另一种实施方案中,与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合来施用抗TIM-1抗体分子。

[0151] 在还有其它实施方案中,与抗TIM-3抗体和抗TIM-3抗体(或其抗原结合片段)组合来施用抗TIM-3抗体分子。

[0152] 在另一种实施方案中,与CEACAM抑制剂(例如CEACAM-1、-3和/或-5抑制剂,例如抗CEACAM抗体分子)组合来施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与CEACAM-1抑制剂(例如抗CEACAM-1抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与CEACAM-3抑制剂(例如抗CEACAM-3抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与CEACAM-5抑制剂(例如抗CEACAM-5抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。

[0153] 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TIM-3抗体分子和抗PD-1、抗-CEACAM(例如,抗-CEACAM-1、-3和/或-5)或抗TIM-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)。

[0154] 在其他实施方案中,将抗TIM-3抗体分子与细胞因子组合施用。细胞因子可以作为与抗TIM-3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TIM-3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,TIM-3)的第一结合特异性,针对第二靶标(例如,LAG-3或PD-1)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TIM-3抗体分子和细胞因子的组合用于治疗癌症,例如,如本文中所述的癌症(例如,实体肿瘤)。

[0155] 在特定实施方案中,将抗TIM-3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TIM-3抗体分子和抗KIR 抗体的组合用于治疗癌症,例如,如本文中所述的癌症(例如,实体肿瘤,例如,晚期实体肿瘤)。

[0156] 在一个实施方案中,将抗TIM-3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TIM-3抗体分子、**Provenge®**和/或环磷酰胺的组合用于治疗癌症,例如,如本文中所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺肿瘤)。

[0157] 在另一个实施方案中,将抗TIM-3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TIM-3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))。

[0158] 在另一个实施方案中,将抗TIM-3抗体分子与佐剂组合施用。

[0159] 在再另一个实施方案中,将抗TIM-3抗体分子与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如,抗TIM-3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PD-1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TIM-3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。

[0160] 在一个实施方案中,抗TIM-3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TIM-3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TIM-3 抗体分子组合吡咯胺-吡咯-2,3-二双加氧酶(IDO)抑制剂(例如,INCB24360)用于患有晚期或转移性癌症的对象中(例如,具有转移性和复发性NSCLC癌症的患者)。

[0161] 在再其他实施方案中,将抗TIM-3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- α)、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)和替西罗莫司(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。

[0162] 在一些实施方案中,将抗TIM-3抗体分子,例如,本文中所述的抗TIM-3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TIM-3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 野生型或激活性KRAS突变。癌症可以是早期、中期或晚期。

[0163] 在另一个实施方案中,将抗TIM-3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TIM-3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骨髓瘤、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。

[0164] 在其他实施方案中,将抗TIM-3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。

[0165] 在其他实施方案中,将抗TIM-3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TIM-3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。

[0166] 抗TIM-3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 α -、 β -或 γ -发射体,或 β -和 γ -发射体。

[0167] 其他联合治疗

[0168] 本文所述的方法和组合物(例如,抗TIM-3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6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对象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TIM-3抗体分子(任选地,与PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-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6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TIM-3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TIM-3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TIM-3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)。

[0169] 在其他实施方案中,第二治疗药选自表6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6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 α -羟化酶/C17-20裂合酶抑制剂);5) 铁螯合剂;6) 芳香酶抑制剂;7) p53的抑制剂,例如,p53/Mdm2相互作用的抑制剂;8) 凋亡诱导物;9) 血管生成抑制剂;10) 醛固酮合酶抑制剂;11) 平滑化(SMO)受体抑制剂;12) 催乳素受体(PRLR)抑制剂;13) Wnt信号传导抑制剂;14) CDK4/6抑制剂;15) 成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)/成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)抑制剂;16) 巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂;17) 以下一者或多者的抑制剂:c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC;18) 以下一者或多者的抑制剂:VEGFR-2(例如,FLK-1/KDR)、PDGFR β 、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 β -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6中所述。

[0170] 在一个实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33和化合物A13。

[0171] 在其他实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29和化合物A40。

[0172] 在其他实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0173] 在其它实施方案中,第二治疗剂选自程序性细胞死亡途径的调节剂,例如IDH1抑制剂或Bcl-2或Bcl-XL抑制剂。在一种实施方案中,第二治疗剂选自化合物A21、A14或其组合。不受理论的限制,已知TIM-3与倾向于暴露在程序性死亡细胞的表面上的PtdSer相互作用,并且可以引起免疫抑制。阻断PtdSer-TIM-3相互作用(例如利用本文中描述的抗TIM-3抗体分子)可以改善或克服免疫抑制。

[0174] 在其它实施方案中,第二治疗剂是CSF-1R的抑制剂,例如抗CSF-1R抗体或小分子抑制剂(例如化合物A15或A33)。这些第二治疗剂可以抑制巨噬细胞(例如M2巨噬细胞)。在

某些实施方案中,这样的第二治疗剂可以促进向M1巨噬细胞的转化。

[0175] 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TIM-3抗体分子组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比单独施用第二治疗剂时低。在某些实施方案中,当抗TIM-3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TIM-3抗体分子浓度比单独施用抗TIM-3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TIM-3抗体分子浓度比抗TIM-3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%。

[0176] 检测

[0177] 在一些方面,本公开提供了(例如,体外或体内)检测TIM-3在样品(例如,生物样品,例如,血液、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。本文方法可以用来评价(例如,监测对象中本文所述疾病(例如,免疫病症、癌症或感染性疾病)的治疗或进展、其诊断和/或分期)。该方法可以包括:(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TIM-3抗体分子接触或向对象施用所述抗TIM-3抗体分子和(ii)检测是否存在抗体分子和样品(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TIM-3,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,例如免疫组织化学、免疫细胞化学、流式细胞术、抗体分子复合的磁珠、ELISA测定法、PCR-技术(例如,RT-PCR)。

[0178] 一般,体内和体外诊断方法中所用的抗TIM-3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。

[0179] 其它实施方案提供治疗癌症的方法,所述方法包括:确定样品中(例如,包含癌细胞和任选地免疫细胞如TIL的对象样品)PD-L1、CD8或IFN- γ 的一者、两者或全体的存在,因而提供PD-L1、CD8和IFN- γ 的一者、两者或全体的值。该方法还可以包括将PD-L1、CD8和/或IFN- γ 值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1、CD8和/或IFN- γ 值大于参比值,例如,对照值,则向对象施用治疗有效量的抗TIM-3抗体(例如,本文所述的抗TIM-3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⁺乳腺癌或胰腺癌。

[0180] 还提供治疗癌症的方法,所述方法包括:对样品(例如,包含癌细胞的对象样品)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,则向对象施用治疗有效量的抗TIM-3抗体(例如,本文所述的抗TIM-3抗体),任选地与一种或多种其他活性剂(例如抗PD-1抗体分子)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)。

[0181] 在一些方面中,本公开提供了诊断性或治疗性试剂盒,其包括本文中描述的抗

TIM-3抗体分子和使用说明书。

[0182] 本公开考虑上述方面和/或实施方案中任意一种或更多种的所有组合以及与在详细说明和实施例中提出的任意一种或更多种实施方案的组合。

[0183] 从描述和附图以及从权利要求书可以很明显看出在本文中组合物和方法的其它特征、目标和优点。

[0184] 在此提供了附图和表。

[0185] 附图的简要说明

[0186] 本文中更详细地描述了每一个附图。

[0187] 图1A-1B描绘了示例性的抗TIM-3抗体。图1A提供了ABTIM3的重链和轻链可变区(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO:1和2)。图1B 提供了在ABTIM3和鼠(小鼠)生殖细胞抗体的可变区(按照出现的顺序,分别为SEQ ID NO:134和135)之间的序列比对。CDR是加框的(在优先权文件中,是以黑色背景上的白色文本描绘的)。

[0188] 图2A-2E举例说明各种抗TIM-3抗体的结合和活性。图2A概括了关于鼠抗体ABTIM3和另一种结合TIM-3的抗体的亲和力数据。图2B显示在转染的细胞中,一组关于人TIM-3的抗体的结合曲线。图2C显示在转染的细胞中,关于人TIM-3的包括ABTIM3(三角形)在内的第二组抗体的结合曲线。图2D显示关于食蟹猴TIM-3的ABTIM3和其它抗TIM-3抗体的结合曲线。图2E显示关于食蟹猴TIM-3的几种抗TIM-3抗体的亲和力。在这些实验中测试的所述抗体中,单克隆抗体ABTIM3具有最高的亲和力,这指示它具有良好的与人和猴子靶的交叉反应性。

[0189] 图3A-3B显示抗TIM-3单克隆抗体,其包括ABTIM3,与IgV结构域结合,然而4A4与粘蛋白结构域结合。图3A举例说明被用于表位分析的重组构建体。图3B显示抗TIM-3单克隆抗体(抗TIM-3#3)和抗PD-L1 对照单克隆抗体(抗PD-L1#1和#2),与图3A嵌合蛋白结合,然而抗TIM-3 #2和ABTIM3基本上不结合。

[0190] 图4举例说明抗TIM-3抗体——抗TIM-3#2和ABTIM3阻断TIM-3 与PtdSer(磷脂酰丝氨酸)的结合。

[0191] 图5A-5B举例说明在IL-12刺激的CD4⁺T细胞中,抗TIM-3抗体 ABTIM3增强IFN- γ 的分泌和增殖。图5A显示当使细胞暴露于抗体 ABTIM3、抗TIM-3#2、mIgG1和抗PD-L1对照抗体(从左至右)时,代表性的实验的结果。IFN- γ 水平是通过流式细胞术测定的。图5B定量了在暴露于这四种抗体的细胞中IFN- γ 的表达。

[0192] 图6显示ABTIM3阻断增强了纯化的NK细胞的体外细胞毒性活性。

[0193] 图7显示在FACS测定中,人源化的抗TIM-3抗体为结合而与亲本鼠 ABTIM3抗体竞争。

[0194] 图8A-8B举例说明人源化的抗TIM-3 3抗体与表达人TIM-3的细胞结合。图8A显示在FACS测定中,人源化的抗TIM-3抗体与表达huTIM-3 的细胞结合。图8B显示在FACS测定中,人源化的抗TIM-3抗体为了表达huTIM-3的细胞而与亲本鼠ABTIM3竞争。

[0195] 图9A-9B举例说明与TIM-3结合的ABTIM3-hum21 Fab的结构。图 9A显示与TIM-3结合的ABTIM3-hum21 Fab的总体结构。在所述图中标记的是:1)推断的在人TIM-3上的PtdSer、Ca²⁺和半乳凝集素-9结合部位,和2) β 链和BC、FG和CC' 环的名称。图9B显示在TIM-3上的ABTIM3 -hum21表位残基的详细视图(显示为棒并且标记的)。图9B以SEQ ID NO:136公

开了残基56-61 (“GACPVF”)和以SEQ ID NO:137公开了残基 119-127 (“NDEKFNLKL”)。

[0196] 图10A-10C显示在人TIM-3上,ABTIM3-hum21表位与CEACAM-1 结合部位的比较。图10A显示TIM-3的至关重要的CEACAM-1结合残基(以SEQ ID NO:138形式公开的残基117-120 (“IMND”))(左组,灰表面,残基被标记了)和ABTIM3-hum21表位(右组,灰表面,与CECAM1结合部位相重叠的残基被标记了)的比较。由于在这两个组中TIM-3是以同一方式被定向的,显然ABTIM3-hum21表位与CEACAM-1结合部位相重叠。图10B显示TIM-3的K122与CEACAM-1形成氢键(左组),并且被 ABTIM3-hum21完全阻断(右组)。图10C显示TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab 和TIM-3/CEACAM-1结构叠置的二角度视图,其显示在ABTIM3-hum21 和TIM-3之间显著的冲突(clash),指示ABTIM3-hum21将使CEACAM-1 与TIM-3的结合破裂。

[0197] 图11举例说明PtdSer介导的小鼠TIM-3的膜渗透(左组)和 ABTIM3-hum21与人TIM-3的结合(右组)的比较。两种TIM-3结构是以同一方式定向的。ABTIM3-hum21的冲角(attack angle)类似于TIM-3 穿透膜的方向,其表明ABTIM3-hum21将会阻止PtdSer介导的TIM-3的渗透。

[0198] 图12显示来自TCGA数据库的具有最高的TIM-3表达(HAVCR2) 的癌症指征。

[0199] 图13显示来自TCGA数据库的具有最高的巨噬细胞表达标记的表达的癌症指征。

[0200] 图14显示具有相对高比例的对于PD-L1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的示例性的癌症。

[0201] 图15显示具有相对低比例的对于PD-L1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的患者的示例性的ER+乳腺癌和胰腺癌。

[0202] 图16显示对于PD-L1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的示例性的乳腺癌患者的比例。

[0203] 图17显示对于PD-L1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的示例性的结肠癌患者的比例。

[0204] 图18显示在对人TIM-3(作为SEQ ID NO:139的残基23至135 (“SEVEYRAEVLGQAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGN VVLRTERDVNYWTSRYWLNGLDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLKLVIKPAKVT”))进行的HDx-MS实验中监测的肽。每个棒代表肽。

[0205] 图19举例说明关于TIM-3ABTIM3-hum03复合物(灰色棒)和TIM-3 ABTIM3-hum11复合物(黑色棒)的氨基酸22至127在氘摄取方面的差别。所有的差别都相对于未结合的TIM-3的氘摄取(对照)。

[0206] 图20显示通过流式细胞术测定而确定的在ABTIM3-hum21和 ABTIM3-hum03以及ABTIM3-hum11之间关于与人TIM3结合的竞争。

[0207] 图21显示来自Biacore竞争测定的代表性的传感图,该竞争测定测试第一抗体和第二抗体之间对于固定化的人TIM-3的竞争。

[0208] 图22显示ABTIM3使包含树突细胞和T细胞的共培养物(DC-T共培养物)中的增殖增加。没有采用抗体或采用滴定稀释度系列(0.01-25mg/mL) 的下列抗体小鼠IgG1(对照)、ABTIM3或抗TIM3#_3抗体培育DC-T共培养物。

[0209] 图23A-23B显示在啮齿类动物血清中检测到的ABTIM3-hum11浓度随着时间的变化。把所指示的剂量注射到小鼠或大鼠中,并且计算在所指示的时间点时血液中的抗体浓度。图23A显示在施用抗体之后,在小鼠中 BTIM3-hum11的平均血清浓度。图23B显示在施用抗体之后,在大鼠中 ABTIM3-hum11的平均血清浓度。

[0210] 表的简要说明

[0211] 在本文中更详细地描述了每一个表。

[0212] 表1概括了鼠抗TIM-3抗体ABTIM3的序列。

[0213] 表2描绘了ABTIM3重链可变结构域和轻链可变结构域的氨基酸序列。

[0214] 表3描绘了ABTIM3重链CDR和轻链CDR的氨基酸序列。

[0215] 表4是关于鼠和人源化的抗TIM-3抗体分子的氨基酸和核苷酸序列的概括。抗体分子包括鼠ABTIM3和人源化的抗TIM-3抗体: ABTIM3-hum01, ABTIM3-hum02, ABTIM3-hum03, ABTIM3-hum04, ABTIM3-hum05, ABTIM3-hum06, ABTIM3-hum07, ABTIM3-hum08, ABTIM3-hum09, ABTIM3-hum10, ABTIM3-hum11, ABTIM3-hum12, ABTIM3-hum13, ABTIM3-hum14, ABTIM3-hum15, ABTIM3-hum16, ABTIM3-hum17, ABTIM3-hum18, ABTIM3-hum19, ABTIM3-hum20, ABTIM3-hum21, ABTIM3-hum22, 和ABTIM3-hum23。在这个表中显示了重和轻链CDR的氨基酸和核苷酸序列、重和轻链可变区的氨基酸和核苷酸序列以及重和轻链的氨基酸和核苷酸序列。

[0216] 表5描绘了人IgG重链和人 κ 轻链的恒定区氨基酸序列。

[0217] 表6是所选择的治疗剂的概括,可以与本文中描述的抗TIM-3抗体分子和其它免疫调节剂(例如一种或更多种:共刺激分子的活化剂和/或免疫检查点分子的抑制剂)组合施用该治疗剂。表6从左至右提供了下列:第二治疗剂的化合物名称、化合物结构和公开所述化合物的专利出版物。

[0218] 表7概括了与活化的PBMC结合的抗TIM-3抗体的 K_D 值。

[0219] 表8概括了与PD-L1 IgV/TIM-3粘蛋白构建体结合的抗TIM-3抗体的 K_D 值。

[0220] 表9概括了通过Biacore测定测量的一组人源化的抗TIM-3抗体的 K_D 值。

[0221] 表10概括了与表达人TIM-3的细胞结合的抗TIM-3抗体的 K_D 值。

[0222] 表11概括了与TIM-3-Ig结合的抗TIM-3抗体的 K_D 值。

[0223] 表12概括了被用于晶体结构测定的氨基酸序列。

[0224] 表13概括了参与结合相互作用的TIM-3和抗TIM-3抗体中的氨基酸。

[0225] 表14概括了Biacore竞争测定循环。

[0226] 表15概括了来自Biacore竞争测定的结果。

[0227] 表16概括了ABTIM3-hum11的药物动力学性质。

[0228] 详细说明

[0229] T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3 (TIM-3, 也被称为甲型肝炎病毒细胞受体2和HAVCR2) 是例如在活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞、天然的调节性T细胞 (nTreg)、NK细胞和先天细胞(例如巨噬细胞、单核细胞和树突细胞(DC))上表达的细胞表面蛋白。TIM-3一般不在幼稚T细胞上被表达,而是在活化效应T细胞上(例如在细胞的PD-1⁺子集上)被上调。TIM-3也在组织位点天然调控性细胞上和在鼠模型中被表达。已经显示TIM-3⁺Treg具有更加抑制性的表型,同时也已经显示TIM-3⁺Treg 与NSCLC、肝细胞癌和卵巢癌的疾病严重度相关联。在DC、单核细胞/巨噬细胞和NK细胞上,以组成型方式表达TIM-3,并且已经显示对TIM-3的阻断与下列相关联:在NK细胞中增大的细胞毒性;单核细胞/巨噬细胞分泌IL-12/TNF- α 的增加;和在DC中NF- κ B表达的增加。阻断TIM-3(部分地单独地并且与阻断PD-1途径加合性地或协同地组合)已经在包括CT26 结肠癌(Sakuishi等人, J Exp Med. 2010; 207 (10): 2187-94)、WT3肉瘤和 TRAMP-C1前列腺癌(Ngiow等人, Cancer Res. 2011; 71 (10): 3540-3551)在内的几种临床前癌症模型中显示了抗肿瘤效力。最近的研究已经突出了 TIM-3在

发生在慢性免疫状况(例如在人和实验模型这两者中的感染(例如细菌或病毒感染)和癌症)中的效应性T细胞耗尽和抑制中作为重要的参与者。TIM-3已经被描述成免疫突触中的抑制性受体,并且阻断TIM-3可以增强抗感染和癌症的免疫应答。

[0230] 已经显示阻断TIM-3将要恢复效应细胞的活性,例如细胞因子的分泌和增殖。在以病毒方式耗尽的细胞群(例如被HCV感染的细胞)中,与在两种效应细胞群CD4⁺和CD8⁺T细胞中TIM-3阴性的细胞相比较,表达TIM-3的细胞(TIM3⁺细胞)表达更少的TNF- α 和IFN- γ 细胞因子(Golden-Mason等人,2009,J.Virol,83:9122)。阻断TIM-3恢复了来自HIV患者的CD8⁺T细胞中的增殖或重演病毒耗尽的细胞中的增殖(Jones等人,2008,J.Exp.Med.,205:2763)或来自转移性患者来自PBMC的NY-ESO-1特异性T细胞中的增殖和IFN- γ 和/或TNF- α 分泌(Fourcade等人,2010,J.Exp.Med.,207:2175)。阻断TIM-3也可以减小调节性T细胞的抑制活性。已经发现TIM-3⁺T细胞集中在肿瘤中,并且对抑制免疫的肿瘤环境有贡献(Sakuishi等人,2013,Oncoimmunology,2:e23849; Gao等人,2012,Plos One;和Yan等人,2013,Plos One.)。因此,阻断TIM-3(例如通过抑制TIM-3功能的抗体)可以改善抗感染的免疫应答和抗肿瘤免疫。

[0231] TIM-3也已经通过巨噬细胞活性而与调节免疫应答有牵连。阻断TIM-3导致TLR-介导的IL-12生产的增加(Zhang等人,2010,J Leukoc Biol,91:189)。因此,阻断TIM-3可以增大巨噬细胞的免疫刺激性质而增强抗感染和抗肿瘤活性的免疫应答。

[0232] TIM-3具有五种已报道的配体:半乳凝集素-9(Gal-9)、磷脂酰丝氨酸(PtdSer)、HMGB1、脑信号蛋白-4A和CEACAM-1。在鼠模型中,S-型凝集素半乳凝集素-9可以抑制与TIM-3相关联的Th1效应子功能并且诱导关于表达TIM-3的T细胞的细胞程序死亡。PtdSer通常驻留在所述质膜的细胞内侧面上,但是在细胞程序死亡期间翻转到细胞外侧面。PtdSer与在所有的三种人TIM家族成员(TIM-1、3、4)中保存的裂隙结合。抑制PtdSer与TIM-3结合可以活化T细胞应答。半乳凝集素-9是由肿瘤细胞分泌的并且可以促进从抗肿瘤免疫中逃脱。TIM-3可以充当其“槽(sink)”的DNA警报素HMGB1可以阻止刺激先天免疫的HMGB1/RAGE相互作用。脑信号蛋白-4A和CEACAM-1(另一种免疫检查点分子,抑制它可以增强免疫应答)既可以以顺式作为杂二聚体在T细胞上,也可以以反式作为配体与TIM-3相互作用。在CEACAM-1和TIM-3之间的相互作用可以帮助介导阻断免疫应答信号传导。共阻断CT26结肠癌中的TIM-3和CEACAM-1显示了与针对共阻断PD-L1和TIM-3所看到的相似的效力。

[0233] TIM-3胞质尾区具有七个用于酪氨酸磷酸化的位点并且没有已知的抑制性(即ITIM)基序,这提示TIM-3可能与T细胞受体共刺激,通过增大的T细胞信号传导导致功能性耗尽。TIM-3能够与Fyn相互作用并且促进受体磷酸酶CD148和CD45在免疫突触处的积累。CEACAM-1作为共同受体以TIM-3/CEACAM-1杂二聚体形式存在,提示这种共同表达可以经由CEACAM-1胞质尾区中ITIM基序,导致T细胞中抑制性信号传导,已经显示ITIM基序与SHP1和SHP2这两者相互作用。

[0234] 本文中公开了以高亲和性和特异性与TIM-3结合的抗体分子。在一种实施方案中,公开了人源化的抗TIM-3抗体。本发明的另外的方面包括编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞并且还提供了用于制造抗体分子的方法。还提供了免疫缀合物、多或双特异性抗体分子和包含抗体分子的药物组合物。可以使用(单独地或与其它活性剂或治疗方式组合)本文中公开的抗TIM-3抗体分子来治疗、预防和/或诊断免疫病症、癌症、感染性疾病、克

罗恩氏病、脓毒病、SIRS(全身性炎症反应综合征)和肾小球性肾炎。因此,本文中公开了用于检测TIM-3的组合物和方法以及利用抗TIM-3抗体分子治疗包括癌症和免疫病症在内的各种病症的方法。

[0235] 术语“TIM-3”包括同种型、哺乳动物(例如人)的TIM-3、人TIM-3的物种同源物和包含至少一个与TIM-3的共同表位的类似物。TIM-3(例如人TIM-3)的氨基酸序列是本领域中已知的,例如Sabatos等人,2003. *Nat Immunol*,4(11):1102。

[0236] 定义

[0237] 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。

[0238] 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。

[0239] “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。

[0240] 本文公开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换的氨基酸残基,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。

[0241] 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。

[0242] 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。

[0243] 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%、例如至少40%、50%、60%,例如至少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。

[0244] 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。

[0245] 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。在一些实施方案中,使用已经集成至GCG软件包的GAP程序中的 Needleman和Wunsch((1970)

J.Mol.Biol.48:444-453) 算法(在 <http://www.gcgc.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。在某些实施方案中,使用GCG软件包中的GAP程序(在<http://www.gcgc.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。一个适当的参数集合(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。

[0246] 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。

[0247] 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,以获得与本文所述核酸同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序、评分=50、字长度=3执行,以获得与本文所述蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了出于比较目的获得带空位的比对结果,可以如Altschul等人,(1997) Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述那样使用空位BLAST。当使用 BLAST和空位BLAST程序时,可以使用相应程序(例如XBLAST和 NBLAST)的默认参数。参见www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0248] 如本文所用,术语“在低严格性、中等严格性、高严格性或极高严格性条件下杂交”描述了杂交和洗涤条件。开展杂交反应的指导可以在通过引用方式并入的Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons, N.Y. (1989),6.3.1-6.3.6中找到。参考文献中描述了含水方法和非含水方法并且可以使用任一方法。本文中提及的特异性杂交条件如下:1) 低严格性杂交条件是在约45℃于6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中,随后至少在50℃(对于低严格性条件,可以增加洗涤的温度至55℃)于0.2X SSC,0.1%SDS 中洗涤两次;2) 中等严格性杂交条件是在约45℃于6 X SSC中、随后在 60℃在0.2 X 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℃在6 X SSC中、随后在65℃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℃于0.5M磷酸钠、7%SDS中、随后在65℃于0.2X SSC、0.1%SDS中洗涤一次或多次。极高严格性条件(4)是适当的条件和除非另外说明,否则应当使用的一个条件。

[0249] 可以理解,本文所述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。

[0250] “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β-分支的侧链的氨基酸(例如苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸),以及具有芳香族侧链的氨基酸(例如酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0251] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(如果为单链)在本文中互换地使用。

[0252] 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。

[0253] 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。

[0254] 下文进一步详细描述本文的组合物和方法的多个方面。在说明书中自始至终阐述额外的定义。

[0255] 抗体分子

[0256] 在一些实施方案中,抗体分子与哺乳动物(例如,人)TIM-3结合。例如,抗体分子与TIM-3上的表位(例如,线性或构象表位)(例如,如本文所述的表位)特异性结合。在一些实施方案中,表位是人或食蟹猴TIM-3的 IgV结构域的至少一部分。

[0257] 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。

[0258] 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或基本上相同的表位的多个免疫球蛋白可变结构域序列。

[0259] 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或基本上重叠。在一个实施方案中,第一和第二表位不重叠或基本上不重叠。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。

[0260] 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或基本上重叠。在一个实施方案中,第一和第二表位不重叠或基本上不重叠。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TIM-3上并且第二表位位于PD-1、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或 CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

[0261] 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')₂和Fv)。例如,抗体分子可以包括重链(H)可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻链(L)可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含一条重链和一条轻链(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')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单一可变结构域抗体、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。

[0262] 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')₂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。使用任何适当的方法,包括本领域技术人员已知的若干常规技术,可以获得这些抗体片段,并且按照与完整抗体相同的方式能筛选所述片段的用途。

[0263] 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)。

[0264] 本文所公开的抗体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。根据一些方面,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W0 9404678中公开。出于清晰原因,从天然缺少轻链的重链抗体衍生的这

种可变结构域在本文中称作VHH或纳米体以将它与四链免疫球蛋白的常规VH区分。这种VHH分子可以衍生自骆驼科 (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也被考虑。

[0265] 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“框架区”(FR)。框架区和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)。在一些实施方案中, 使用了下列定义: 关于所述的重链可变结构域的CDR1的AbM定义和关于其它CDR的Kabat定义。在某些实施方案中, 把Kabat定义用于所有的CDR。另外, 也可以利用Chothia高变环来实现针对Kabat或AbM CDR 所描述的实施方案。每一个VH和VL典型地包含三个CDR和四个FR, 从氨基端到羧基端按以下顺序排列: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0266] 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。

[0267] 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TIM-3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TIM-3多肽结合的界面的一个或多个环 (具有至少, 例如, 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或更一般地至少三、四、五或六个 CDR。

[0268] 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 TIM-3抗体分子 (例如, 本文中提供的抗TIM-3抗体分子) 与靶 (例如, 人 TIM-3) 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TIM-3抗体分子成为与第二抗TIM-3抗体分子竞争与靶结合。

[0269] 如本文所用, 术语“表位”指抗原 (例如, 人TIM-3) 中与抗体分子特异性相互作用的部分。这部分 (本文中称作表位决定簇) 一般包含元件如氨基酸侧链或糖侧链或是其组成部分。表位决定簇可以本领域已知的或本文公开的方法 (例如, 通过结晶学或通过氢-氘交换法) 限定。抗体分子上与表位决定簇特异性相互作用的至少一个或某些部分一般位于CDR内。一般, 表位具有特定的三维结构特征。一般, 表位具有特定电荷特征。一些表位线性表

位,而另一些是构象表位。

[0270] 在一种实施方案中,表位决定簇是抗原上的部分,例如诸如氨基酸侧链或糖侧链或其部分,当使抗原和抗体分子共同结晶时,所述的部分在抗体分子上的部分(在本文中被称为“晶体学表位决定簇”)的预定距离之内,例如在5埃之内。将表位的晶体学表位决定簇总体地称作所述的“晶体学表位”。

[0271] 如果第一抗体像第二或参考抗体所做的那样,与抗原上相同的表位决定簇特异性地相互作用,例如当对于所述的抗体和所述的第二或参考抗体这两者,以同一方式测定相互作用时,第一抗体分子与第二抗体分子(例如参考抗体分子,例如本文中公开的抗体分子,例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)结合相同的表位。重叠的表位共享至少一个表位决定簇。当这两种抗体分子与共同的表位决定子特异性地相互作用时,第一抗体分子与第二抗体分子(例如参考抗体分子,例如本文中公开的抗体,例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)的重叠表位结合。如果发现所述的第二或参考抗体的表位决定簇的至少一半作为第一抗体的表位中的表位决定簇,则第一和第二抗体分子(例如参考抗体分子,例如本文中公开的抗体分子,例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)与基本上重叠的表位结合。如果第一抗体分子与第二或参考抗体的表位的核心表位决定簇的至少一半结合,则第一和第二抗体分子(例如参考抗体分子,例如本文中公开的抗体,例如ABTIM3-hum21、ABTIM-hum11或ABTIM3-hum03)结合基本上相同的表位,其中所述的核心表位决定簇是通过晶体学和氢-氘交换确定的,例如包括人TIM-3的残基Val24、Glu25、Thr41、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127、Val128、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60和Phe61。

[0272] 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。

[0273] “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))。

[0274] 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,通过任何合适的噬菌体展示法或组合方法产生。

[0275] 产生抗体的多种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W0 91/17271;Winter 等人国际公开W0 92/20791;Markland等人国际公开号W0 92/15679; Breitling等人国际公开W0 93/01288;McCafferty等人国际公开号W0 92/01047;Garrard等人国际公开号W0 92/09690;Ladner等人国际公开号W0 90/02809;Fuchs等人(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay 等人(1992)Hum Antibod Hybridomas 3:81-85;Huse等人(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等人(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等人 (1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等人(1991)Nature 352:624-628; Gram等人(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等人(1991) Bio/Technology 9:

1373-1377;Hoogenboom等人(1991)Nuc Acid Res 19:4133-4137;和Barbas等人(1991)PNAS 88:7978-7982,所述全部文献的内容均通过引用的方式并入本文)。

[0276] 在一些实施方案中,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。在某些实施方案中,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。

[0277] 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W0 91/00906;Kucherlapati等人,PCT 公开W0 91/10741;Lonberg等人,国际申请W0 92/03918;Kay等人,国际申请92/03917;Lonberg,N.等人,1994 Nature 368:856-859;Green, L.L.等人,1994 Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等人,1994 Proc.Natl. Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人,1993 Year Immunol 7:33-40;Tuailon等人,1993 PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人,1991 Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0278] 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也被考虑。在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成并且随后在可变框架或恒定区中修饰以减少人类中抗原性的抗体也被考虑。

[0279] 可以通过任何合适的重组DNA技术产生嵌合抗体。一些是本领域已知的(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)。

[0280] 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TIM-3结合所需要的CDR数目。在一些实施方案中,供者将是啮齿类抗体,例如,大鼠或小鼠抗体,并且受者将是人类框架或人共有框架。一般,提供CDR的免疫球蛋白称作“供者”并且提供框架的免疫球蛋白称作“接纳体”。在一些实施方案中,供者免疫球蛋白是非人类(例如,啮齿类)的。接纳体框架通常是天然存在的(例如,人类框架或共有框架或与之约85%或更高、例如,90%、95%、99%或更高相同的序列)。

[0281] 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。“共有性框架”指共有性免疫球蛋白序列中的框架区。

[0282] 抗体可以通过任何合适的方法,以及一些本领域已知的此类方法人源化(参见,例如,Morrison,S.L.,1985,Science 229:1202-1207;通过Oi 等人,1986,BioTechniques 4:214并且通过Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。

[0283] 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,1986 Nature 321:552-525;Verhoeyan等人,1988 Science 239:1534;Beidler等人,1988 J.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。

[0284] 还提供的是其中已经置换、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例如US 5,585,089,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。

[0285] 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。

[0286] 在一些实施方案中,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)。在一些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。在某些实施方案中,抗体具有结合Fc受体的减弱能力或没有这种能力。例如,它可以是不支持与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。

[0287] 在一些实施方案中抗体恒定区被改变。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)。也考虑在人IgG4中使抗体结构稳定的氨基酸突变,例如 S228P(EU命名法,在Kabat命名法中为S241P)。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。

[0288] 在一些实施方案中,在抗TIM-3抗体分子中仅有的氨基酸是规范氨基酸。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含天然地存在的氨基酸;其类似物、衍生物和同类物;具有不同的侧链的氨基酸类似物;和/或上述中任何的任何的所有的立体异构体。所述的抗TIM-3抗体分子可以包括氨基酸和肽模拟物的D-或L-旋光异构体。

[0289] 抗TIM-3抗体分子的多肽可以是线性的或带支链的,它可以包含修饰的氨基酸,并且它可以被非氨基酸所间断。抗体分子也可以被修饰;例如通过二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作(例如与标记组分缀合)而被修饰。可以把所述的多肽从天然来源中分离,可以通过重组技术从真核生物或原核生物宿主生产所述的多肽,或者所述的多肽可以是合成工序的产物。

[0290] 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,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)。

[0291] 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)产生一些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-羧基琥珀酰亚胺酯),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。

[0292] 可以用其衍生(或标记)化抗-TIM-3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、 β -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。

[0293] 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。

[0294] 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,免疫调节、免疫刺激、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TIM-3抗体偶联的放射性同位素包括但不限于 α -、 β -或 γ -发射体或 β -和 γ -发射体。这类放射性同位素包括但不限于碘(^{131}I 或 ^{125}I)、钇(^{90}Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镤、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi 或 ^{213}Bi)、铟(^{111}In)、锝($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、磷(^{32}P)、铑(^{188}Rh)、硫(^{35}S)、碳

(^{14}C)、氚(^3H)、铬(^{51}Cr)、氯(^{36}Cl)、钴(^{57}Co 或 ^{58}Co)、铁(^{59}Fe)、硒(^{75}Se)或镓(^{67}Ga)。可用作治疗药的放射性同位素包括钇(^{90}Y)、镱(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、锾(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi 或 ^{213}Bi)和铑(^{188}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}I 或 ^{125}I)、铟(^{111}In)、锝($^{99\text{m}}\text{Tc}$)、磷(^{32}P)、碳(^{14}C)和氚(^3H)或上文所列的一种或多种治疗性同位素。

[0295] 本公开内容提供放射标记的抗体分子和标记抗体分的方法。在一些实施方案中,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, ^{111}In 、 ^{90}Y 和 ^{177}Lu)放射标记,以便因而产生标记抗体分子。

[0296] 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-巯鸟嘌呤、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)。

[0297] 在一些方面,本公开内容提供了提供与TIM-3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%,或99%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)至人类对象。

[0298] 在某些实施方案中,抗体分子是多特异性(例如,双特异性或三特异性)抗体分子。产生双特异性或异二聚抗体分子的方案是本领域已知的;包括但不限于,例如,“结在扣中”方案,例如在US 5731168中描述;静电导引Fc配对,例如,如WO 09/089004、WO 06/106905和WO 2010/129304中所述;链交换工程化的结构域(SEED)异二聚体形成,例如,如WO 07/110205中所述;Fab臂交换,例如,如WO 08/119353、WO 2011/131746 和WO 2013/060867中所述;双抗体缀合物,例如,使用具有胺反应基团和巯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,如中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(还涵盖产生双特异性、三特异性或四特异性分子的高级结构),例如,如US 583724中所述2;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较链区和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 2002004587 A1、US 2002076406 A1、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。

[0299] 在其他实施方案中,抗TIM-3抗体分子(例如,单特异性、双特异性或多特异性抗体

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TIM-3)的第一结合特异性、针对第二靶(例如,LAG-3或PD-1)的第二结合特异性,并且是任选地与白介素(例如,IL-12)结构域(例如,全长IL-12或其部分)连接。在其它实施方案中,抗TIM-3抗体与另一种蛋白质融合,例如,作为融合分子,所述另一种蛋白质例如一种、两种或多种细胞因子。在其它实施方案中,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。在一种实施方案中,所述的细胞因子是白介素(IL),其选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中的一种、两种、三种或更多种。

[0300] “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。

[0301] 示例性的抗TIM-3抗体分子

[0302] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体包含:

[0303] (a)重链可变区(VH),其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的 VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;

[0304] (b)VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7 的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0305] (c)VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR9氨基酸序列;

[0306] (d)VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列;

[0307] (e)VH,其包含选自SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列;或

[0308] (f)VH,其包含选自SEQ ID NO:3的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO: 7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0309] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:

14的VLCDR3氨基酸序列。

[0310] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:3 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:4的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0311] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0312] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:3 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:24的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0313] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:9 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0314] 在某些实施方案中,抗体分子包含VH,其包含选自SEQ ID NO:3 的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:30的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和VL,其包含SEQ ID NO:6的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8的VLCDR3氨基酸序列。

[0315] 在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含:

[0316] (i) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的 VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:10的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和

[0317] (ii) 轻链可变区 (VL),其包含选自SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:12 的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:13的VLCDR2 氨基酸序列和SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0318] 在其它实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含:

[0319] (i) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的 VLCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:24或SEQ ID NO:25的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和

[0320] (ii) 轻链可变区 (VL),其包含SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:12的 VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0321] 在其它实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含:

[0322] (i) 重链可变区 (VH),其包含选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的 VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:30或SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和

[0323] (ii) 轻链可变区 (VL), 其包含选自 SEQ ID NO:6 或 SEQ ID NO:12 的 VLCDR1 氨基酸序列、SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:13 的 VLCDR2 氨基酸序列和 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:14 的 VLCDR3 氨基酸序列。

[0324] 在上述抗体分子的实施方案中, VHCDR1 包含 SEQ ID NO:3 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR1 包括 SEQ ID NO:9 氨基酸序列。

[0325] 在上述抗体分子的实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:4 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:10 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:24 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:25 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:30 氨基酸序列。在其它实施方案中, VHCDR2 包括 SEQ ID NO:31 氨基酸序列。

[0326] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包括与 SEQ ID NO:1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92 或 100 中的任何至少 85% 相同的氨基酸序列。

[0327] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包括 SEQ ID NO:1、16、26、32、36、44、48、52、60、68、72、76、80、84、92 或 100 的氨基酸序列。

[0328] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含轻链可变结构域, 其包括与 SEQ ID NO:2、20、40、56、64、88、96 或 104 中的任何至少 85% 相同的氨基酸序列。

[0329] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含轻链可变结构域, 其包括 SEQ ID NO:2、20、40、56、64、88、96 或 104 的氨基酸序列。

[0330] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:1 的氨基酸序列。

[0331] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:16 的氨基酸序列。

[0332] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链, 其包含 SEQ ID NO:18 的氨基酸序列。

[0333] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:26 的氨基酸序列。

[0334] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链, 其包含 SEQ ID NO:28 的氨基酸序列。

[0335] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:32 的氨基酸序列。

[0336] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链, 其包含 SEQ ID NO:34 的氨基酸序列。

[0337] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:36 的氨基酸序列。

[0338] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链, 其包含 SEQ ID NO:38 的氨基酸序列。

[0339] 在其它实施方案中, 上述抗体分子包含重链可变结构域, 其包含 SEQ ID NO:44 的氨基酸序列。

- [0340] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:46 的氨基酸序列。
- [0341] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。
- [0342] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:50 的氨基酸序列。
- [0343] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。
- [0344] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:54 的氨基酸序列。
- [0345] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。
- [0346] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:62 的氨基酸序列。
- [0347] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。
- [0348] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:70 的氨基酸序列。
- [0349] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。
- [0350] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:74 的氨基酸序列。
- [0351] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。
- [0352] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:78 的氨基酸序列。
- [0353] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。
- [0354] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:82 的氨基酸序列。
- [0355] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。
- [0356] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:86 的氨基酸序列。
- [0357] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列。
- [0358] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:94 的氨基酸序列。
- [0359] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:100的

氨基酸序列。

[0360] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:102 的氨基酸序列。

[0361] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:116 的氨基酸序列。

[0362] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:121 的氨基酸序列。

[0363] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

[0364] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[0365] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:22 的氨基酸序列。

[0366] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列。

[0367] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:42 的氨基酸序列。

[0368] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0369] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:58 的氨基酸序列。

[0370] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0371] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:66 的氨基酸序列。

[0372] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0373] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:90 的氨基酸序列。

[0374] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列。

[0375] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:98 的氨基酸序列。

[0376] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:104的氨基酸序列。

[0377] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含轻链,其包含SEQ ID NO:106 的氨基酸序列。

[0378] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。

氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0399] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0400] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:92的氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列。

[0401] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链可变结构域,其包含SEQ ID NO:100的氨基酸序列;和轻链可变结构域,其包含SEQ ID NO:104 的氨基酸序列。

[0402] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:18 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0403] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:28 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0404] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:34 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0405] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:38 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0406] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:46 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0407] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:50 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0408] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:116 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0409] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:121 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0410] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:54 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0411] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:62 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0412] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:54 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0413] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:62 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0414] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:70 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0415] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:74 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0416] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:78 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0417] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:82 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0418] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:70 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0419] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:74 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0420] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:78 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0421] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:82 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0422] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:86 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:90的氨基酸序列。

[0423] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:94 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:98的氨基酸序列。

[0424] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含重链,其包含SEQ ID NO:102 的氨基酸序列;和轻链,其包含SEQ ID NO:106的氨基酸序列。

[0425] 在其它实施方案中,上述抗体分子选自Fab、F(ab')₂、Fv或单链Fv 片段(scFv)。

[0426] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4 的重链恒定区。

[0427] 在其它实施方案中,上述抗体分子包含选自κ或λ的轻链恒定区的轻链恒定区。

[0428] 在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3 抗体分子包含SEQ ID NO:1的VH区的CDR2。在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3抗体分子包含所述CDR2 以及SEQ ID NO:1的VH区的CDR1和CDR3中的一种或两种。在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3抗体分子包含与在SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:2中发现的另外的1、2、3、4 或5个(例如总体上全部的)CDR组合的SEQ ID NO:1的VH区的CDR2。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含SEQ ID NO:4的VHCDR2。例如,抗TIM-3抗体分子可以包含与SEQ ID NO:3的VHCDR1和SEQ ID NO:5的VHCDR3中的一个或两个组合的SEQ ID NO:4的 VHCDR2。作为进一步的实例,抗TIM-3抗体分子可以包含与选自SEQ ID NO:3、5、6、7和8的另外的1、2、3、4或5个(例如总体上所有的)CDR 组合的SEQ ID NO:4的VHCDR2。

[0429] 在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3 抗体分子包含SEQ ID NO:2的VL区的所述CDR3。在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3抗体分子包含所述 CDR3和SEQ ID NO:2的VL区的CDR1和CDR2中的一个或两个。在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3抗体分子包含与在SEQ ID NO:1或SEQ ID NO 2中发现的另外的1、2、3、4或5个(例如总体上所有的)CDR组合的SEQ ID NO:2的VL区的 CDR3。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含SEQ ID NO:8的VLCDR3。例如,抗TIM-3抗体分子可以包含与SEQ ID NO:6的VHCDR1 和SEQ ID NO:7的VHCDR2中的一个或两个组合的SEQ ID NO:8的 VLCDR3。作为进一步的实例,抗TIM-3抗体分子可以包含与选自SEQ ID NO:3-7的另外1、2、3、4或5个(例如总体上所有的)CDR组合的SEQ ID NO:8的VLCDR3。

[0430] 在一些实施方案中,使用Kabat或Chothia关于CDR的定义,抗TIM-3 抗体分子包含

任选地与在SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中发现的另外 1、2、3或4个(例如总体上所有的)CDR组合的SEQ ID NO:1的VH区的CDR2和SEQ ID NO:2的VL区的CDR3。在某些实施方案中,抗TIM-3 抗体分子包含任选地与选自SEQ ID NO:3、5、6或7的另外1、2、3或 4个(例如总体上所有的)CDR组合的SEQ ID NO:4的VHCDR2和SEQ ID NO:8的VLCDR3。

[0431] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链恒定区、轻链恒定区和表1-4的重和轻链可变区(例如SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2)。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含重链恒定区、轻链恒定区和1、2、3、4、5或6个(例如所有的)表1-4的CDR。

[0432] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含所有或一部分所述SEQ ID NO:1的重链的序列。例如,在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子包含 SEQ ID NO:1的氨基酸1-98、1-107或1-118。在一些实施方案中,抗TIM-3 抗体分子包含SEQ ID NO:1的氨基酸1-98、hCDR3区(例如SEQ ID NO: 5或与其基本上相同的序列)和VHFW4区(例如人VHFW4区、人D或J 序列的同源区、SEQ ID NO:1的氨基酸108-118或与其基本上相同的序列)。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1的氨基酸108-118,VHFW4 区具有不超过1或2个不相同的位置。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:1的氨基酸108-118,VHFW4区具有不超过3、4、5、6、7、8、9 或10个不相同的位置。在一些实施方案中,相对于SEQ ID NO:5,hCDR3 区具有不超过1或2个不相同的位置。

[0433] 在其它实施方案中,上述抗体分子能够以小于0.5nM的解离常数(KD) 与人TIM-3结合。

[0434] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子能够以高亲和性独立地与人 TIM-3和食蟹猴TIM-3结合。在一些实施方案中,高亲和性是指小于5、2、1、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1nM(例如大约0.3至0.01nM,例如大约 0.2至0.05nM)的KD,例如正如通过Biacore方法测定的那样。

[0435] 在其它实施方案中,上述抗体分子以小于10、5、4、3、2或1nM 的KD与食蟹猴TIM-3结合,例如正如通过Biacore方法、FACS分析或酶联免疫吸附测定所测定的那样。

[0436] 在其它实施方案中,上述抗体分子以小于5、2、1、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1nM的KD 与人TIM-3结合,例如正如通过Biacore方法、FACS 分析或酶联免疫吸附测定所测定的那样。

[0437] 在多种实施方案中,上述抗体分子不与小鼠TIM-3结合。

[0438] 在一些实施方案中,抗体分子与哺乳动物(例如人)的TIM-3结合。例如,抗体分子与TIM-3上的表位(例如线性或构象性表位(例如本文中描述的表位))特异性地结合。在一些实施方案中,表位至少是人或食蟹猴 TIM-3的IgV结构域的一部分。在某些方面中,鉴定以高亲和性与目的蛋白质的人和食蟹猴同源物结合的抗体是有利的。这种所希望的交叉反应性允许在动物模型中测试相同的抗体(或具有相同的CDR或可变区的两种抗体),然后作为治疗剂向患者施用。

[0439] 在某些实施方案中,上述抗体分子不与小鼠TIM-3交叉反应。在某些实施方案中,上述抗体分子较少地与大鼠TIM-3交叉反应。例如,可以通过Biacore方法或使用表达TIM-3的细胞(例如表达人TIM-3的300.19细胞)的结合测定来测定交叉反应性。在其它实施方案中,上述抗体分子与 TIM-3的细胞外Ig样结构域(例如IgV结构域)结合。

[0440] 在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子与位于下列内部的一个或更多个残基

结合:靠近TIM-3的A链、BC环、CC'环、F链、FG环和G链的N-端的两个残基,或在靠近TIM-3的A链、BC环、CC'环、F链、FG环或G链的N-端的两个残基中的两个或更多个的内部的一个或更多个(例如两个、五个、十个、十五个、二十个、二十五个、三十个、三十五个或所有的)残基。TIM-3的F链包含残基G106至I112;所述TIM-3的G链包含残基E121至K130;所述TIM-3的FG环包含在F链和G链之间的残基,例如包含残基Q113至D120;所述TIM-3的BC环包含在B链和C链之间的残基,例如包含残基P37至P50;靠近A链的N-端的两个残基包括残基V24和E25;CC'环包括在C链和C'链之间的残基,例如包括残基G56至N65。在其它实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子与在下列内部的一个或更多个残基结合:A链、EF环、C链、C' C"环或C"链。A链包括残基Y26至E29;EF环包括在E链和F链之间的残基,例如包括残基E98至S105;C链包括残基V51至K55;C' C"环包括在C'链和C"链之间的残基,例如包括残基D71至D74;以及C"链包括残基V75至W78。关于TIM-3的残基的编号被描述在例如图18中。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与在TIM-3的F链、G链和CC'环中的一个或更多个(例如两个、五个、十个、十五个、二十个、二十五个、三十个、三十五个或所有的)残基结合。

[0441] 在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子减少或抑制TIM-3的质膜渗透或依赖于PtdSer的膜渗透。在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子减少或抑制与TIM-3配体PtdSer的结合。在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子减少或抑制与TIM-3配体HMGB1的结合。在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子减少或抑制与TIM-3配体CEACAM-1的结合。在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子减少或抑制与TIM-3配体脑信号蛋白-4A的结合。在一些实施方案中,上述抗TIM-3抗体分子不减少或抑制与TIM-3配体半乳凝集素-9的结合。

[0442] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与选自Val24、Glu25、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126和/或Leu127的TIM-3表面(例如一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基相互作用(例如结合)。

[0443] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与选自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和/或Val128的TIM-3的表面(例如一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的和连续的(例如非毗连的)氨基酸残基相互作用(例如结合),例如正如表13中详述的那样。

[0444] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与选自Glu23、Val24、Glu25、Tyr26、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126和/或Leu127的TIM-3的表面(例如一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基相互作用(例如结合)。

[0445] 在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子与选自Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Pro42、Ala43、Ala44、Pro45、Gly46、Asn47、Leu48、Val49、Pro50、Val51、Cys52、Trp53、Gly54、Lys55、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、

Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127 和/或Val128的TIM-3的表面(例如一个、两个、三个、五个、八个、十个、十五个、二十个、二十一个、二十五个或更多个连续的或不连续的(例如非毗连的)氨基酸残基相互作用(例如结合)。

[0446] 在其它实施方案中,抗TIM-3抗体分子和CEACAM-1竞争与TIM-3的结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的C58、N119和K122中的一个、两个或更多个(全部)相互作用(例如结合),例如顶替CEACAM-1或和CEACAM-1竞争与这些残基的结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子减少或阻断在TIM-3的K122和CEACAM-1的N42之间氢键的形成。关于CEACAM-1,已经显示CEACAM-1是TIM-3的配体,并且由于它的介导T细胞抑制的能力而需要它,T细胞抑制可能在调节自身免疫性和抗瘤免疫性中具有重要的作用(Huang等人(2014)Nature doi:10.1038/nature13848)。可以采用本文中描述的其它的免疫调节剂(例如抗PD-1抑制剂)来利用在TIM-3和CEACAM-1之间的相互作用的抑制,来增强抗癌症的免疫应答。

[0447] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的PtdSer结合环(例如人TIM-3IgV结构域)相互作用(例如结合)。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子与TIM-3的至少两个PtdSer结合环(例如TIM-3的FG环和CC'环(例如依赖于金属离子的配体结合位点(MILIBS)))相互作用(例如结合)。例如,PtdSer的羧基能够与TIM-3的CC'环结合,并且PtdSer的氨基能够与TIM-3的FG环结合。在一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子减少或防止PtdSer介导的TIM-3的膜渗透。因此,抗TIM-3抗体分子可以减少TIM-3表达细胞与用于吞没作用的所述程序性死亡的细胞(其可以显示PtdSer)的膜接合和/或渗透到用于吞没作用的所述程序性死亡的细胞(其可以显示PtdSer)的膜中。

[0448] 在另一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子和HMGB1竞争与TIM-3的结合。例如,它减少HMGB1与TIM-3的残基62(在鼠TIM-3中为Q,在人TIM-3中为E)的结合。关于HMGB1,已经报道了它与TIM-3相互作用,来帮助与肿瘤相关联的树突细胞抑制核酸介导的先天的免疫应答(Chiba等人,(2012)Nat.Immunol.13(9):832-842)。因此,抗TIM-3抗体分子可以增强核酸介导先天的免疫应答。

[0449] 在又一种实施方案中,抗TIM-3抗体分子不和半乳凝集素-9(Gal-9)配体竞争与TIM-3的结合或不减少半乳凝集素-9(Gal-9)配体与TIM-3的结合。

[0450] 在多种实施方案中,抗TIM-3抗体分子是单特异性抗体分子或双特异性抗体分子。在多种实施方案中,抗体分子具有对于TIM-3的第一结合特异性和对于PD-1、LAG-3、CEACAM(例如CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2的第二结合特异性。在多种实施方案中,抗体分子包含抗体的抗原结合片段,例如半抗体或半抗体的抗原结合片段。

[0451] 在其它实施方案中,上述抗体分子能够增强抗原特异性的T细胞应答。

[0452] 本文中提供了编码上述抗体分子的分离的核酸分子、载体以及其宿主细胞。核酸分子包括但是不局限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0453] 在多种实施方案中,所述分离的核酸编码上述抗体分子中任何的抗体重链可变区或轻链可变区或这两者。

[0454] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中核苷酸序列与SEQ ID NO:11、17、29、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中的任何至少85%相同。

[0455] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含SEQ ID NO:11、17、27、33、37、45、49、53、61、69、73、77、81、85、93、101、115或120中的任何。

[0456] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码重链的核苷酸序列,其中核苷酸序列与SEQ ID NO:19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中的任何至少85%相同。

[0457] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码重链的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含SEQ ID NO:19、29、35、39、47、51、55、63、71、75、79、83、87、95、103、117或122中的任何。

[0458] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中核苷酸序列与SEQ ID NO:15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中的任何至少85%相同。

[0459] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含SEQ ID NO:15、21、41、57、65、89、97、105、118、123、125或127中的任何。

[0460] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码轻链的核苷酸序列,其中核苷酸序列与SEQ ID NO:23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中的任何至少85%相同。

[0461] 在其它实施方案中,所述分离的核酸包含编码轻链的核苷酸序列,其中核苷酸序列包含SEQ ID NO:23、43、59、67、91、99、107、119、124、126或128中的任何。

[0462] 药物组合物和试剂盒

[0463] 在一些方面,本公开内容提供组合物,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-TIM-3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、肌肉内、皮下、肠胃外、直肠、脊髓或表皮施用(例如,通过注射或输注)。

[0464] 本文所述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。适当的形式取决于预期的施用模式和治疗用途。常见的适当组合物处于可注射用溶液剂或可输注溶液剂形式。一个适当的施用模式是肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹内、肌肉内)。在一些实施方案中,通过静脉内输注或注射施用抗体分子。在某些实施方案中,通过肌肉内或皮下注射施用抗体。

[0465] 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,而限于静脉内、肌肉内、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。

[0466] 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。

[0467] 抗体分子可以通过多种方法施用。一些是本领域已知的而且对于许多治疗用途,适当的施途径/模式是静脉内注射或输注。在一个实施方案中,抗体分子能通过静脉内输注以超过20mg/分钟,例如,20-40mg/分钟和优选地大于或等于40mg/分钟的速率施用,以达到约35至440mg/m²、优选地约70至310mg/m²和更优选地约110至130mg/m²的剂量。在一个实施方案中,抗体分子能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/m²、优选地约5至50 mg/m²、约7至25mg/m²和更优选地,约10mg/m²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。

[0468] 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服施用。抗体分子(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对象的膳食中。对于口服治疗施用,所述抗体分子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抗体分子,可以将化合物用防止其失活的材料包衣或随这种材料共施用。还可以用医疗装置施用治疗组合物,并且一些是本领域已知的。

[0469] 调整剂量方案以提供所需反应(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对象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。

[0470] 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0.1-30 mg/kg、更优选地1-25mg/kg。抗TIM-3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TIM-3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TIM-3 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/分钟和优选地大于或等于

40 mg/分钟的速率施用,以达到约35至440mg/m²、优选地约70至310mg/m²和更优选地约110至130mg/m²的剂量。在实施方案中,约110至130mg/m²的输注速率实现约3mg/kg的水平。在其它实施方案中,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/m²,例如,约5至50mg/m²、约7至25mg/m²或者,约10mg/m²的剂量。在一些实施方案中,抗体是经约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,对于任何特定的对象,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。

[0471] 本文的药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的抗体分子。“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,其中抗体分子的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的对象,“治疗有效的剂量”优选地抑制可度量参数至少约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%。可度量参数可以是,例如肿瘤生长率或病原体生长率。可以在预示相应的人疾病中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数的能力。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。

[0472] “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,由于预防性剂量在对象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。

[0473] 也处于本公开内容的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;配制抗体分子以便施用的装置或其他材料;可药用载体;和用于施用至对象的装置或其他材料。

[0474] 抗TIM-3抗体分子的用途

[0475] TIM-3是例如在分泌IFN- γ 的活化的T辅助细胞1(Th1)CD4+和细胞毒性的CD8+T细胞上表达的共抑制性蛋白质。正如在临床前的癌症和病毒耗尽模型中所示的那样,TIM-3主要地是在PD-1+耗尽的T细胞上被共表达的。在几种模型以及来源于转移性黑素瘤患者和患有HIV或HCV的患者的人PBMC中,共阻断这些途径可以恢复效应性T细胞功能(例如IFN- γ 分泌、增殖)。TIM-3也被富集在FoxP3+天然调控性T细胞(和FoxP3-负诱导的调控性细胞)上,并且nTreg表达与NSCLC、肝细胞性癌和卵巢癌的疾病严重度相关联。在小鼠模型中,已经显示TIM-3+nTreg是更加抑制免疫的(分泌更高水平的IL-10和TGF- β)。

[0476] 另外,TIM-3可以在先天免疫细胞上发挥重要作用,该先天免疫细胞包括NK细胞、单核细胞/巨噬细胞和树突细胞(DC)。TIM-3是以组成型方式在巨噬细胞和DC上表达的,并且阻断可以增强从人单核细胞分泌TNF- α 和增加NF- κ B在小鼠树突细胞系中的表达。TIM-3还可以促进源于骨髓的抑制性细胞(MDSC)的扩展。在巨噬细胞上TIM-3的组成型表达与较少的IL-12分泌有关,并且在TLR活化后TIM-3的下调可以导致增强的IL-12和随后的效应性T细胞应答。

[0477] 本文中公开的抗体分子在体外和在体内具有诊断以及治疗和预防用途。在一些实施方案中,抗体分子通过与TIM-3结合而调节(例如增强或抑制)对象中的免疫应答。例如,可以在体外或离体向培养中的细胞施用这些分子,或者向对象(例如人对象,例如在体内)施用这些分子以调节(例如增强或抑制)免疫性。

[0478] 因此,在一些方面中,本公开提供了改进对象中的免疫应答的方法,包括向对象施用本文中描述的抗体分子,使得在对象中免疫应答被改进。在一些实施方案中,免疫应答被增强、刺激或上调。在某些实施方案中,免疫应答被抑制或下调。例如,可以向培养中的细胞(例如在体外或者离体)施用这些抗体分子,或者向在对象中的细胞(例如在体内)施用这些抗体分子,以治疗、预防和/或诊断多种病症,例如癌症、免疫病症和感染性疾病。

[0479] 正如本文中所用的那样,术语“对象”意图包括人和非人动物。在一些实施方案中,对象是人对象,例如患有以反常的TIM-3功能为特征的病症或状况的人患者。一般地,对象具有至少一些TIM-3蛋白质,包括被抗体分子结合的TIM-3表位,例如足够高水平的蛋白质和表位以支持抗体与TIM-3的结合。术语“非人动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,例如非人灵长类。在一些实施方案中,对象是人。在一些实施方案中,对象是需要增强免疫应答的患者。本文中描述的方法和组合物适合于治疗患有可以通过调节(例如增大或者抑制)免疫应答而治疗的病症的人患者。

[0480] 治疗免疫病症的方法

[0481] TIM-3是在T细胞(例如CD4+T细胞、CD8+T细胞、调控性T细胞和分化的Th1细胞)上表达的跨膜受体。采用可溶性TIM-3可以抑制依赖于TIM-3的Th1细胞向靶组织的运输(参见US 7,470,428)。因此,调节TIM-3功能可以减少T细胞运输到靶组织中,例如在患有自身免疫病的对象中。通过调节巨噬细胞活化和/或功能,TIM-3可以在诱导自身免疫病中发挥重要作用。因此,在某些实施方案中,本文中描述的抗TIM-3抗体分子适用于下调不需要的免疫应答,例如治疗自身免疫病。

[0482] 此外,正如本文的实施例中描述的那样,抗TIM-3抗体可以刺激NK细胞介导的对靶细胞的杀伤,并且可以增强CD4+T细胞的IFN- γ 分泌和增殖。因此,在某些实施方案中,本文中描述的抗TIM-3抗体分子适用于刺激所要的免疫应答,例如抗癌症细胞或病原体的免疫应答。

[0483] 本文中描述的抗TIM-3抗体可以被用来治疗免疫病症,尤其是与T淋巴细胞有关的病症,包括但不限于慢性炎症性疾病和病症,例如克罗恩氏病、反应性关节炎,包括莱姆病、胰岛素依赖性糖尿病、器官特异性自体免疫,包括多发性硬化症、桥本氏甲状腺炎和格雷夫斯病、接触性皮炎、银屑病、移植排斥、移植物抗宿主疾病、结节病、特应性状况,例如哮喘和变态反应,包括过敏性鼻炎、胃肠道过敏,包括食物过敏、嗜曙红细胞增多、结膜炎、肾小球性肾炎(例如IgA肾病)、某些病原体易感性例如蠕虫易感性(例如利什曼病)。

[0484] 在某些实施方案中,使用抗TIM-3抗体来调节T细胞功能,例如CD4+ T细胞、CD8+T细胞、Treg、Th17和Th1的功能。在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子引起TIM-3阻断,并且被用来治疗不是Th1依赖性疾病的免疫病症(参见Schroll等人,Am J Pathol 2010 April; 176 (4):1716-1742)。在某些实施方案中,抗TIM-3抗体分子不引起TIM-3阻断。

[0485] 在一些方面中,本公开提供施用抗TIM-3抗体分子的方法,该方法导致促进或减少T细胞向靶组织的运输、改善或抑制抗原呈递细胞(APC)的活化。

[0486] 在一些实施方案中,对象需要治疗自身免疫病。自身免疫病包括其中对象自己的抗体与宿主组织反应或其中免疫效应性T细胞对内源性自身肽具有自体反应性并且引起组织破坏的那些自身免疫病。因此,针对被称为自身抗原的对象自己的抗原设置了免疫应答。自身免疫病包括但是不局限于类风湿性关节炎、克罗恩氏病(例如小儿克罗恩氏病)、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、自身免疫脑脊髓炎、重症肌无力(MG)、桥本氏甲状腺炎、肺出血肾炎综合征、天疱疮(例如寻常性天疱疮)、格雷夫斯病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性血小板减少性紫癜、具有抗胶原抗体的硬皮病、混合结缔组织病、多肌炎、恶性贫血、自发性的艾迪生病、与自身免疫相关联的不育症、肾小球性肾炎(例如新月体型肾小球性肾炎、增生性肾小球性肾炎)、大疱性类天疱疮、干燥综合征、胰岛素抗性、自身免疫糖尿病(I型糖尿病;胰岛素依赖性糖尿病)、动脉粥样硬化和阿尔茨海默氏病。

[0487] 在一些方面中,施用本文中描述的抗TIM-3抗体分子以治疗不需要的对过敏原的免疫应答。天然的动物和植物过敏原的实例包括对下列属特异性的蛋白质:犬科动物(Canine)(家犬(*Canis familiaris*));表皮螨属(*Dermatophagoides*)(例如粉尘螨(*Dermatophagoides farinae*));猫属(*Felis*)(家猫(*Felis domesticus*));豚草属(*Ambrosia*)(豚草(*Ambrosia artemisiifolia*));黑麦草属(*Lolium*)(例如黑麦草(*Lolium perenne*)或多花黑麦草(*Lolium multiflorum*));柳杉(*Cryptomeria*)(日本柳杉(*Cryptomeria japonica*));链格孢属(*Alternaria*)(链格孢(*Alternaria alternata*));桤木(Alder);桤木属(*Alnus*)(欧洲桤木(*Alnus gultinosa*));桦属(*Betula*)(疣皮桦(*Betula verrucosa*));栎属(*Quercus*)(白栎(*Quercus alba*));木犀榄属(*Olea*)(欧洲橄榄(*Olea europa*));蒿属(*Artemisia*)(艾(*Artemisia vulgaris*));车前属(*Plantago*)(例如长叶车前(*Plantago lanceolata*));墙草属(*Parietaria*)(例如药房墙草(*Parietaria officinalis*)或犹太墙草(*Parietaria judaica*));蜚蠊属(*Blattella*)(例如德国小蠊(*Blattella germanica*));蜜蜂属(*Apis*)(例如多花蜜蜂(*Apis multiflorum*));柏属(*Cupressus*)(例如地中海柏木(*Cupressus sempervirens*)、亚利桑那柏木(*Cupressus arizonica*)和大果柏木(*Cupressus macrocarpa*));刺柏属(*Juniperus*)(例如Juniperus sabinoide、弗吉尼亚刺柏(*Juniperus virginiana*)、欧洲刺柏(*Juniperus communis*)和杉木(*Juniperus ashei*));金钟柏属(*Thuja*)(例如东方金钟柏(*Thuja orientalis*));扁柏属(*Chamaecyparis*)(例如日本扁柏(*Chamaecyparis obtusa*));大蠊属(*Periplaneta*)(例如美洲大蠊(*Periplaneta americana*));冰草属(*Agropyron*)(例如匍匐冰草(*Agropyron repens*));黑麦属(*Secale*)(例如黑麦(*Secale cereale*));小麦属(*Triticum*)(例如小麦(*Triticum aestivum*));鸭茅属(*Dactylis*)(例如鸭茅(*Dactylis glomerata*));羊茅属(*Festuca*)(例如牛尾草(*Festuca elatior*));早熟禾属(*Poa*)(例如草地早熟禾(*Poa pratensis*)或扁早熟禾(*Poa compressa*));燕麦属(*Avena*)(例如燕麦(*Avena sativa*));绒毛草属(*Holcus*)(例如绒毛草(*Holcus lanatus*));黄花茅属(*Anthoxanthum*)(例如黄花茅(*Anthoxanthum odoratum*));燕麦草属(*Arrhenatherum*)(例如燕麦草(*Arrhenatherum elatius*));剪股草属(*Agrostis*)(例如小糠草(*Agrostis alba*));梯牧草属(*Phleum*)(例如梯牧草(*Phleum pratense*));藨草属(*Phalaris*)(例如藨草(*Phalaris arundinacea*));雀稗属(*Paspalum*)(例如百喜草(*Paspalum notatum*));高粱属(*Sorghum*)(例如宿根高粱(*Sorghum halepensis*));和雀麦属(*Bromus*)(例如无芒雀麦(*Bromus inermis*))。

[0488] 在一些实施方案中,施用抗TIM-3抗体分子以治疗多发性硬化症、克罗恩氏病、脓毒病、SIRS(全身性炎症反应综合征)或肾小球性肾炎。

[0489] 治疗癌症的方法

[0490] 在一些方面中,本公开提供了施用抗TIM-3抗体分子以治疗癌症的方法。虽然不希望受理论的限制,但是在一些实施方案中,抗TIM-3抗体分子刺激患者的免疫系统以识别和破坏癌细胞,从而治疗癌症。在一些实施方案中,将要被治疗的癌症表达TIM-3,并且抗TIM-3抗体分子靶向癌症细胞或所述癌症的微环境中的细胞。

[0491] 在一些方面中,本公开涉及使用抗TIM-3抗体体内治疗受试者,使得癌性肿瘤的生长被抑制。抗TIM-3抗体可以单独使用来抑制癌性肿瘤的生长。或者,抗TIM-3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)、或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,癌症疫苗);或其他形式的细胞免疫治疗,如下文中所述。

[0492] 因此,在一些实施方案中,本公开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TIM-3抗体分子施用于受试者。

[0493] 在一些实施方案中,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TIM-3抗体分子可以与目的抗原一起施用。在将TIM-3 抗体组合一种或多种活性剂施用,该组合可以以任何顺序或同时施用。

[0494] 癌症类型

[0495] 在某些方面中,提供在对象中治疗对象(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、软组织肿瘤或转移性病灶的方法。该方法包括向对象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TIM-3抗体分子。

[0496] 如本文所用,术语“癌”意在包括全部类型的癌性生长物或致癌过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官,无论组织病理学类型或侵袭力阶段是什么。癌性疾病的例子包括但不限于实体瘤、血液学癌、软组织肿瘤和转移性病灶。实体瘤的例子包括恶性肿瘤,例如,多个器官系统的肉瘤和癌(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。在一个实施方案中,癌症是黑素瘤,例如晚期黑素瘤。前述癌的转移性病灶也可以使用本文所述的方法和组合物治疗或预防。

[0497] 可以利用本文中公开的抗体分子抑制其生长的示例性的癌症包括典型地对免疫疗法应答的癌症。适合治疗的癌症的非限定性的实例包括黑素瘤(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,可以利用本文中描述的抗体分子治疗难治性或复发性恶性肿瘤。

[0498] 癌症包括但是不局限于基底细胞癌、胆道癌;膀胱癌;骨癌;大脑和CNS 癌症;原发性CNS淋巴瘤;中枢神经系统(CNS)瘤;乳腺癌;子宫颈癌;绒毛膜癌;结肠和直肠癌;结缔组织癌;消化系统癌症;子宫内膜癌;食道癌;眼睛癌症;头部和颈部癌症;胃癌;上皮内瘤;肾

癌;喉癌;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、慢性淋巴细胞性白血病、慢性或急性白血病);肝癌;肺癌(例如小细胞和非小细胞癌);淋巴瘤,包括何杰金氏和非何杰金氏淋巴瘤;淋巴细胞性淋巴瘤;黑素瘤,例如皮肤或眼内的恶性黑素瘤;骨髓瘤;成神经细胞瘤;口腔癌(例如唇、舌、口和咽癌);卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;成视网膜细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌症;肉瘤;皮肤癌;胃癌;睾丸癌;甲状腺癌;子宫癌;泌尿系统癌症、肝癌、肛区癌症、输卵管癌、阴道癌、外阴癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童期实体瘤、脊椎轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症,包括由石棉诱导的那些癌症,以及其它癌和肉瘤和所说的癌症的组合。

[0499] 在一些实施方案中,采用抗体分子治疗的癌症包括但是不局限于实体瘤、血液学癌症、软组织肿瘤和转移性病灶。实体瘤的实例包括恶性肿瘤,例如各种器官系统的肉瘤、腺癌和癌,例如影响肺、乳房、淋巴、胃肠道(例如结肠)、生殖器和泌尿生殖道(例如肾、泌尿道上皮、囊细胞)、咽、CNS(例如大脑、神经或胶质细胞)、皮肤(例如黑素瘤)和胰腺的那些肉瘤、腺癌和癌以及腺癌,其包括恶性肿瘤,例如大多数结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺的非小细胞肺癌、小肠癌和食道癌。本文中公开的方法和组合物也可用于治疗与上述的癌症相联系的转移性病灶。

[0500] 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用免疫调节物(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- γ 阳性;因此CD8、PD-L1和/或IFN- γ 的水平可以充当微环境中TIL水平的读出器。在某些实施方案中,癌微环境称作PD-L1/CD8/IFN- γ 三阳性。

[0501] 因此,在某些方面,本申请提供这样的方法:确定肿瘤样品是否对 PD-L1、CD8和IFN- γ 中一者或多者呈阳性;并且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药(例如,本文所述的抗-TIM3抗体)组合。

[0502] 在以下适应症中,大比例的患者是PD-L1/CD8/IFN- γ 三阳性:肺癌(鳞状);肺癌(腺癌);头颈癌;胃癌;NSCLC;HNSCC;胃癌(例如,MSIhi 和/或EBV+);CRC(例如,MSIhi);鼻咽癌(NPC);宫颈癌(例如,鳞状);甲状腺癌,例如,乳头状甲状腺;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- γ 三阳性。在以下适应症中,低比例的患者为 PD-L1/CD8/IFN- γ 三阳性:ER+乳腺癌和胰腺癌。在实施例9中进一步讨论这些结果。无论大比例或低比例患者是否对这些标志物为三阳性,筛选患者的这些标志物允许确定下述患者的比例,所述患者有利地响应于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物(例如,本文描述的抗TIM-3抗体分子、抗-LAG-3-抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和/或抗癌活性剂(例如,在表6中列出和在表6中列出的出版物中公开的那些)组合的治疗的可能性特别高。

[0503] 在一些实施方案中,癌样品划分为PDL1/CD8/IFN- γ 三阳性。这种测量可以大体上分解成两个阈值:单个细胞是否划分为阳性以及样品作为整体是否划分为阳性。首先,可以测量单个细胞内部PD-L1、CD8和/或IFN- γ 的水平。在一些实施方案中,对这些标志物中一者或多者为阳性的细胞是与对照细胞或参比值相比具有更高标志物水平的细胞。例如,在

一些实施方案中,给定细胞中PD-L1的高水平是比患者的相应非癌组织中PD-L1 水平高的水平。作为另一个例子,在一些实施方案中,给定细胞中CD8或 IFN- γ 的高水平是TIL中常见的该蛋白质水平。其次,还可以测量样品中呈PD-L1、CD8和/或IFN- γ 阳性的细胞的百分数。(单个细胞不必表达全部三种标志物)。在一些实施方案中,三阳性样品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。

[0504] 在其他实施方案中,可以测量样品中PDL1、CD8和/或IFN- γ 的总体水平。在这种情况下,样品中CD8或IFN- γ 的高水平是TIL浸润的肿瘤中常见的该蛋白质水平。类似地,PD-L1的高水平是肿瘤样品(例如,肿瘤微环境)中常见的该蛋白质水平。

[0505] 鉴定呈PD-L1/CD8/IFN- γ 三阳性的患者亚群,如本文实施例10中所示那样,揭示了某些患者子群体可能特别地响应于PD-1抗体疗法。例如,许多IM-TN(免疫调节的、三阴性)乳腺癌患者为PDL1/CD8/IFN- γ 三阳性。IM-TN乳腺癌在例如,Brian D.Lehmann等人,“Identification of human triple-negative breast 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子,例如,以下一者或多者:免疫细胞信号传导(例如,TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T 细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如,细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号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,治疗的癌是对IM-TN乳腺癌的一个或多个标志物呈阳性或确定对其呈阳性的癌,所述标志物例如是促进以下一者或多者的因子:免疫细胞信号传导(例如,TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T 细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如,细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号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。

[0506] 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- γ 三阳性。因此,在一些实施方案中,将PD-1抗体(任选地与一种或多种免疫调节剂如本文描述的TIM-3抗体、LAG-3抗体或PD-L1抗体和一种或多种抗癌活性剂,例如,在表6中或在表6的出版物中描述的抗癌活性剂)施用至患有或经鉴定患有MSI高的结肠癌的患者,因而治疗该癌。在一些实施方案中,MSI高的细胞是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。

[0507] 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- γ 三阳性。因此,在一些实施方案中,将PD-1抗体(任选地与一种或多种免疫调节剂如本文所述的TIM-3抗体、LAG-3抗体或PD-L1抗体和一种或多种抗癌活性剂,例如,在表6中或在表6的出版物中描述的抗癌活性剂)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。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。

[0508] 另外,本文公开了测定癌的PD-L1并且随后用PD-1抗体,任选地组合一种或多种免疫调节剂,例如本文所述的TIM-3抗体、LAG-3抗体或PD-L1抗体治疗癌的方法。如本文实施例10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(任选地与一种或多种抗癌活性剂组合,任选地与一种或多种免疫调节剂,例如本文所述的TIM-3抗体、LAG-3抗体或PD-L1抗体组合)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)。

[0509] 基于例如本文的实施例9,发现呈PDL1/CD8/IFN- γ 三阳性的某些胃癌还为PIK3CA阳性。因此,在一些实施方案中,癌可以用抗PD1抗体分子(任选地与一种或多种免疫调节剂,例如,抗LAG-3抗体分子、本文描述的抗TIM-3抗体分子,或抗PD-L1抗体分子组合)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。

[0510] 基于例如本文的实施例9,CRC,例如,患有(或经鉴定为患有)高MSI的CRC的患者,可以用PD-1抗体治疗,任选地与靶向TIM-3(例如本文所述的抗TIM-3抗体)、LAG-3、RNF43和BRAF中一者或多者的治疗药组合。例如,这些癌可以用PD-1抗体治疗,任选地与靶向TIM-3、LAG-3、PD-1、RNF43和BRAF中一者或多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,例如本文所述的抗TIM-3抗体、抗LAG-3抗体,和在表6或表6列出的出版物中描述的抗癌活性剂。本文中描述了LAG-3抑制物,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)。

[0511] 基于例如本文的实施例9,患有(或经鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用与靶向TIM-3(例如TIM-3抗体分子)、LAG-3(例如LAG-3抗体分子)的治疗药和任选地用一种或多种抗癌活性剂(例如,表6或表6的出版物中描述的抗癌活性剂)组合的PD-1抗体分子治疗。

[0512] 在一些实施方案中,可以采用任选地与靶向TIM-3的治疗药(例如本文中描述的TIM-3抗体)组合的PD-1抗体,来治疗患有(或被鉴定为患有)鳞状上皮细胞肺癌的对象。

[0513] 基于例如本文的实施例9,例如,患有(或经鉴定为患有)甲状腺癌的患者可以用PD-1抗体分子治疗,任选地与靶向BRAF的治疗药组合并且任选地与一种或多种免疫调节剂(例如,抗LAG-3抗体分子、本文所述的抗TIM-3抗体分子和抗PD-L1抗体分子)组合。本文中(例如,表6中和表6列出的出版物中)描述了BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)。

[0514] 在其他实施方案,癌是血液学恶性肿瘤或癌,包括但不限于白血病或淋巴瘤。例如,抗TIM-3抗体分子可以用来治疗包括但不限于以下的癌和恶性肿瘤:例如,急性白血病,包括但不限于例如B细胞急性淋巴样白血病(“BALL”)、T细胞急性淋巴样白血病(“TALL”)、急性淋巴样白血病(ALL);一种或多种慢性白血病,包括但不限于,例如,慢性髓性白血病

(CML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) ; 额外的血液学癌或血液学疾病, 包括但不限于, 例如, B 细胞幼淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤、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、浆细胞样树突细胞肿瘤、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。

[0515] 在一些实施方案中, 使用抗 TIM-3 抗体分子来治疗表达 TIM-3 的癌症。表达 TIM-3 的癌症包括宫颈癌 (Cao 等人, PLoS One. 2013;8 (1) :e53834), 肺癌 (Zhuang 等人, Am J Clin Pathol. 2012;137 (6) :978-985) (例如, 非小细胞肺癌)、急性髓样白血病 (Kikushige 等人, Cell Stem Cell. 2010 Dec 3;7 (6) :708-17)、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、黑素瘤 (Fourcade 等人, JEM, 2010;207 (10) :2175)、肾癌 (例如肾细胞癌 (RCC), 例如肾透明细胞癌、肾乳头细胞癌或转移性肾细胞癌)、鳞状细胞癌、食道鳞状细胞癌、鼻咽癌、结肠直肠癌、乳腺癌 (例如不表达雌激素受体蛋白、孕酮受体或 Her2/neu 中的一种、两种或所有的乳腺癌, 例如三重阴性的乳腺癌)、间皮瘤、肝细胞癌和卵巢癌。表达 TIM-3 的癌症可以是转移性癌症。在其它实施方案中, 使用抗 TIM-3 抗体分子治疗以巨噬细胞活性或巨噬细胞的细胞标志高表达为特征的癌症。在一种实施方案中, 使用抗 TIM-3 抗体分子来治疗以一种或更多种下列巨噬细胞的细胞标志为特征的癌症: LILRB4 (巨噬细胞抑制性受体)、CD14、CD16、CD68、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX、ITGAM、CD11b 或 CD11c。这样的癌症的实例包括但是不局限于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多形性胶质母细胞瘤、肾脏肾透明细胞癌、胰腺腺癌、肉瘤、肝脏肝细胞癌、肺腺癌、肾脏肾乳突细胞癌、皮肤的皮肤黑素瘤、大脑低级神经胶质瘤、肺鳞状细胞癌、卵巢浆液囊性腺癌、头部和颈部鳞状细胞癌、乳房浸润性癌、急性髓样白血病、子宫颈鳞状细胞癌、子宫颈内腺癌、子宫癌、结肠直肠癌、子宫体子宫内膜癌、甲状腺癌、膀胱泌尿道上皮癌、肾上腺皮质癌、肾嫌色细胞和前列腺腺癌。

[0516] 在一种实施方案中, 癌症是肺癌, 例如肺腺癌。

[0517] 在另一种实施方案中, 癌症是肾癌, 例如肾细胞癌 (RCC) (例如肾脏透明细胞癌或肾脏乳头细胞癌) 或其转移性病灶。

[0518] 在又一种实施方案中, 癌症是间皮瘤。

[0519] 在又一种实施方案中, 癌症是鼻咽癌 (NPC)。

[0520] 在又一种实施方案中, 癌症是血液学癌症 (例如髓样白血病, 例如急性髓样白血病 (AML))。

[0521] 在又一种实施方案中, 癌症是淋巴瘤 (例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)。

[0522] 在又一种实施方案中, 癌症是乳腺癌, 例如三重阴性的 (TN) 和/或免疫调制性的亚型。

[0523] 在又一种实施方案中, 癌症是多形性胶质母细胞瘤。

[0524] 在又一种实施方案中, 癌症是卵巢癌症 (例如卵巢癌)。

[0525] 在某些实施方案中, 癌症是实体瘤并且与抗 LAG-3 或抗 PD-1 抗体分子组合施用抗体分子。

[0526] 抗 TIM-3 抗体与癌疫苗的组合

[0527] 针对TIM-3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。癌疫苗可以是预防性的或治疗性的。

[0528] 在一些实施方案中,用抗-TIM-3抗体的治疗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; Logothesis,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物(Dranoff等人, (1993) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. 90:3539-43)。

[0529] 抗TIM-3抗体分子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(例如,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)”。

[0530] 其他肿瘤疫苗可以包括来自涉及人类癌如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)、和卡波西疱疹肉瘤病毒(KHSV)和Epstein-Barr病毒(EBV)的病毒的蛋白质。可以与抗TIM-3抗体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)。

[0531] 树突细胞(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免疫可以有效地与抗TIM-3疗法组合以激活强力抗肿瘤反应。

[0532] 可选地或组合地,该组合进一步包括免疫检查点调节物的抑制物或激活物(例如,LAG-3抑制物(例如,抗TIM-3抗体分子)、PD-L1抑制物(例如,抗PD-L1抗体分子)、PD-1抑制物(例如抗PD-1抗体分子),或CTLA-4 抑制物(例如,抗CTLA-4抗体)或其任意组合。

[0533] TIM-3阻断作用也可以与标准癌症治疗组合。TIM-3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)。

[0534] 备选地或与前述组合联合,本文所述的方法和组合物可以与一者或多者组合施用:免疫调节剂(例如,共刺激分子的激活物或抑制性分子的抑制物);疫苗,例如,治疗性癌疫苗;或其他形式的细胞免疫疗法。

[0535] 抗TIM-3抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0536] 在某些实施方案中,抗TIM-3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。

[0537] 在一个实施方案中,抗TIM-3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、CD28、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)。

[0538] 在另一个实施方案中,抗TIM-3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。

[0539] 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),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W0 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W0 2011/028683、PCT公开号W0 2013/039954、PCT公开号W0 2005/007190、PCT公开号W0 2007/133822、PCT公开号W0 2005/055808、PCT公开号W0 99/40196、PCT公开号 W0 2001/03720、PCT公开号W0 99/20758、PCT公开号W0 2006/083289、PCT公开号W0 2005/115451、美国专利号7,618,632和PCT公开号 W0 2011/051726。

[0540] 在一种实施方案中,与免疫检查点分子(或免疫抑制性分子)的抑制剂组合施用抗TIM-3抗体分子。正如本文中所用的那样,术语“免疫检查点”是指在免疫细胞(例如CD4和CD8 T细胞)的细胞表面上的一组分子,其可以充当“闸”以下调或抑制免疫应答,例如抗肿瘤免疫应答。免疫检查点分子包括但是不局限于程序性死亡1 (PD-1)、PD-L1、细胞毒性的T-淋巴细胞抗原4 (CTLA-4)、B7-H1、B7-H3、B7-H4、OX-40、4-1BB (CD137)、CD40、T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域-3 (TIM-3) 和淋巴细胞活化基因3 (LAG-3),等等。可用于与本文中描述的抗PD-1 分子组合的可以充当免疫检查点分子的抑制剂的免疫治疗剂包括但是不局限于PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACM-3和/或 CEACAM-5)和/或TGFR beta的抑制剂。可以通过在

DNA、RNA或蛋白质水平上的抑制来对免疫抑制性分子进行抑制。在多种实施方案中,可以使用抑制性核酸(例如dsRNA、siRNA或shRNA)来抑制抑制性分子的表达。在其它实施方案中,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。

[0541] 在一个实施方案中,抑制剂是结合CTLA-4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TIM-3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CTLA-4抗体包括曲美木单抗(tremelimumab)(从Pfizer 可获得的IgG2单克隆抗体,以前称作ticilimumab、CP-675,206);和伊匹单抗(CTLA-4抗体,也称作MDX-010、CAS No.477202-00-9)。在一个实施方案中,抗TIM-3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CTLA-4(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30mg/kg、1至20mg/kg或1至10mg/kg,例如,3mg/kg的抗TIM-3抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗)剂量。

[0542] 在某些实施方案中,免疫检查点分子(例如PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM-1/-5)可以调节T细胞功能而促进肿瘤的免疫逃避。因此,可以与这些免疫抑制剂分子的一种或更多种抑制剂组合来使用本文中描述的抗TIM-3抗体而增强抗肿瘤应答。可以单独地(例如以分开的抗体形式)或连接地(例如以双特异性或三特异性抗体分子形式)施用本文中列举的抗体的组合。

[0543] 在一种实施方案中,与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合施用抗TIM-3抗体分子。在还有其它实施方案中,与抗TIM-3抗体和抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合施用抗TIM-3抗体分子。在一种实施方案中,施用双特异性抗体,其包括抗TIM-3抗体分子和抗PD-1或抗TIM-3抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,使用在本文中列举的所述抗体的组合来治疗癌症,例如本文中描述的癌症(例如实体瘤)。可以在本领域中已知的动物模型中测试上述组合的效力。例如,用来测试抗PD-1和抗LAG-3的效果的动物模型被描述在例如Woo等人(2012)Cancer Res.72(4):917-27)中。

[0544] 在一些实施方案中,以组合方式施用TIM-3和PD-1分子的抑制剂(例如抗TIM-3和抗PD-1抗体分子)来例如,治疗癌症。在一些实施方案中,对象是在采用PD-1抑制剂(例如本文中描述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如抗PD-L1抗体分子)治疗期间已经发展(例如经历肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,继续采用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子治疗,并且把TIM-3免疫抑制性分子(例如抗体)添加到治疗中。

[0545] 在其它实施方案中,与CEACAM抑制剂(例如CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂)组合施用抗TIM-3抗体分子。在一种实施方案中,CEACAM的抑制剂是抗CEACAM抗体分子。在一种实施方案中,与CEACAM-1抑制剂(例如抗CEACAM-1抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与CEACAM-3抑制剂(例如抗CEACAM-3抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。在另一种实施方案中,与CEACAM-5抑制剂(例如抗CEACAM-5抗体分子)组合施用抗TIM-3抗体分子。示例性的抗CEACAM-1抗体被描述在WO 2010/125571、WO 2013/082366和WO 2014/022332中,例如单克隆抗体34B1、26H7和5F4;或其重组形式,正如例如

US 2004/0047858、US 7,132, 255和WO 99/052552中描述的那样。在其它实施方案中,抗CEACAM抗体与CEACAM-5结合,正如例如Zheng等人PLoS One.2010Sep 2;5(9). pii:e12529 (DOI:10.1371/journal.pone.0021146)中描述的那样,或与CEACAM-1和CEACAM-5交叉反应,正如例如WO 2013/054331和US 2014/0271618中描述的那样。

[0546] 不希望受理论的限制,相信癌胚抗原细胞粘着分子(CEACAM),例如CEACAM-1和CEACAM-5至少部分地介导对抗肿瘤免疫应答的抑制(参见例如,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.2009 Feb;126(2):186-200;Markel等人Cancer Immunol Immunother.2010 Feb;59(2):215-30;Ortenberg等人Mol Cancer Ther.2012 Jun;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)。例如,CEACAM-1已经被描述成TIM-3的异嗜性配体和TIM-3介导的T细胞耐受和耗尽中起作用(参见例如,WO 2014/022332;Huang,等人(2014) Nature doi:10.1038/nature13848)。在多种实施方案中,已经在异种移植结肠直肠癌模型中显示共阻断CEACAM-1和TIM-3将要增强抗肿瘤免疫应答(参见例如,WO 2014/022332;Huang,等人(2014),同上)。在其它实施方案中,共阻断CEACAM-1和PD-1减小T细胞耐受性,正如例如在WO 2014/059251中描述的那样。因此,可以把CEACAM抑制剂与本文中描述的其它免疫调节剂(例如抗PD-1和/或抗TIM-3抑制剂)一起使用来增强抗癌症(例如黑素瘤、肺癌(例如NSCLC)、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌和本文中描述的其它癌症)的免疫应答。

[0547] 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PDL1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PDL1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。

[0548] 在一些实施方案中,以相互组合方式施用TIM-3和LAG-3免疫抑制性分子(例如抗体分子),例如来治疗癌症。在一些实施方案中,患者是在采用TIM-3抑制剂(例如本文中描述的抗体分子)和/或PD-1抑制剂(例如抗体分子)治疗期间发展(例如经历肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,继续采用抗TIM-3抗体分子和/或PDL1抗体分子治疗,并且把LAG-3免疫抑制性分子(例如抗体)添加到治疗中。

[0549] 在其它实施方案中,与细胞因子(例如白介素-21、白介素-2或白介素15)组合施用抗TIM-3抗体分子。在某些实施方案中,使用本文中描述的抗TIM-3抗体分子和细胞因子的组合来治疗癌症,例如本文中描述的癌症(例如实体瘤或黑素瘤)。

[0550] 可以与抗TIM-3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)。

[0551] 在再其他实施方案中,将抗TIM-3抗体分子与吡咯胺-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)。

[0552] 在其他实施方案中,将抗TIM-3抗体分子连同以下一者或多者一起(例如,在其之前、同时或在其后)施用至受试者:骨髓移植、使用化疗药如氟达拉滨的T细胞消融疗法、外照射放射疗法(XRT)、环磷酰胺和/或抗体如 OKT3或CAMPATH。在一个实施方案中,抗TIM-3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TIM-3抗体分子。在一个额外的实施方案中,抗TIM-3抗体分子在手术前或在之后施用。

[0553] 这种组合的另一个例子是抗TIM-3抗体与达卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。不受理论约束,TIM-3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TIM-3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TIM-3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。

[0554] TIM-3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TIM-3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突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。

[0555] 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TIM-3抗体分子组合使用,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。

[0556] 可以用来激活宿主免疫反应性的其他抗体可以与抗TIM-3抗体分子组合使用。这些包括在树突细胞表面上激活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TIM-3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。

[0557] 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。

[0558] 在本文所述的全部方法中,TIM-3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)。

[0559] 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TIM-3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TIM-3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, 以大约1mg/kg、大约3mg/kg、大约10mg/kg、大约 15mg/kg、大约20mg/kg、大约25mg/kg或大约30mg/kg的剂量施用抗 TIM-3抗体分子。在一些实施方案中, 以大约1-3mg/kg、大约3-10mg/kg、大约3-15mg/kg、大约10-15mg/kg、大约10-20mg/kg、大约10-25mg/kg 或大约20-30mg/kg的剂量施用抗TIM-3抗体分子。在一些实施方案中, 以大约0.5-2、2-4、2-5或5-15mg/kg的剂量施用抗TIM-3抗体分子。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TIM-3抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[0560] 抗体分子可以以其本身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。

[0561] 也可以把抗TIM-3抗体分子与标准的癌症治疗组合。例如, 可以有效地把抗TIM-3抗体分子与化学治疗方案组合。在这些情况下, 减小施用的化学治疗剂的剂量是可能的 (Mokyr M. 等人 (1998) *Cancer Research* 58: 5301-5304)。这样的组合的实例是抗TIM-3抗体分子与达卡巴嗪的组合, 用于治疗黑素瘤。这样的组合的另一个实例是抗TIM-3抗体分子与白介素 -2 (IL-2) 的组合, 用于黑素瘤的治疗。在一些实施方案中, 可以把抗TIM-3 抗体分子与IL-21组合。虽然不希望受理论的限制, 但是, 在抗TIM-3抗体分子疗法和化学疗法的组合使用背后的科学基本原理是作为大多数化学治疗化合物的所述细胞毒性作用的后果的细胞死亡将要导致在抗原呈递途径中增大的肿瘤抗原水平。其它可能通过细胞死亡而与抗TIM-3抗体分子疗法产生协同作用的组合疗法是放射线、外科手术和剥夺激素。这些规程中的每一个都在宿主中产生肿瘤抗原来源。也可以把血管生成抑制剂与抗 TIM-3抗体分子疗法组合。抑制血管生成导致肿瘤细胞死亡, 肿瘤细胞死亡可以把肿瘤抗原提供到抗原呈递途径中。还可以把抗TIM-3抗体分子与双特异性抗体组合使用。可以使用双特异性抗体来靶向两种分开的抗原。例如已经使用抗Fc受体/抗肿瘤抗原 (例如Her-2/neu) 双特异性抗体来把巨噬细胞靶向到肿瘤位点。这种靶向可以更加有效地活化肿瘤特异性的应答。通过利用抗TIM-3抗体分子, 将会增大这些应答的T细胞臂。备选地, 通过利用与肿瘤抗原结合的双特异性抗体和树突细胞特异性的细胞表面标志, 可以直接地把抗原递送到DC。

[0562] 肿瘤通过各种各样的机制逃避宿主的免疫监视。这些机制中有许多可以通过灭活由肿瘤表达的并且是抑制免疫的蛋白质而被克服。这些蛋白质中包括TGF- β (Kehrl, J. 等人 (1986) *J. Exp. Med.* 163:1037-1050)、IL-10 (Howard, M. & O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* 13:198-200) 和 Fas配体 (Hahne, M. 等人 (1996) *Science* 274:1363-1365) 等等。可以把这些实体中的每一个的抗体与抗TIM-3抗体分子组合使用, 以抵消免疫抑制剂的效果并且通过宿主支持肿瘤免疫应答。

[0563] 可以把可以被用来活化宿主的免疫应答性的其它抗体与抗TIM-3抗体分子组合使用。这些抗体包括在活化DC功能和抗原呈递的树突细胞表面上的分子。抗CD40抗体能够有效地替代T辅助细胞的活性 (Ridge, J. 等人 (1998) *Nature* 393:474-478) 并且可以和抗TIM抗体分子一起被使用 (参见Ito, N. 等人 (2000) *Immunobiology* 201 (5) 527-40)。活化抗T细

胞共刺激分子(例如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大的T细胞活化水平。其他联合疗法

[0564] 抗TIM-3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。

[0565] “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TIM-3 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TIM-3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。

[0566] 在某些实施方案中,与TIM-3或其它免疫检查点分子(例如PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如CEACAM-1、CEACAM-3或CEACAM-5) 或LAG-3)的一种或更多种其它抑制剂组合,来施用本文中描述的抗TIM-3 抗体分子。

[0567] 在某些实施方案中,与本领域中已知的PD-1、PD-L1和/或PD-L2的一种或更多种其它抑制剂组合,来施用本文中描述的抗TIM-3抗体分子。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,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。

[0568] 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-DCIg;Amplimmune;例如,公开于WO2010/027827和 WO2011/066342),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。

[0569] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是MDX-1106。MDX-1106的可替换名称包括MDX-1106-04、ON0-4538、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,其特异性地阻断PD-1。特异性地结合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。Pembrolizumab (商标名称Keytruda,以前 lambrolizumab也已知为MK-3475;Merck是结合PD-1的人源化 IgG4 单克隆抗体。Lambrolizumab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)。

[0570] 癌症疗法

[0571] 抗TIM-3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TIM-3抗体分子,例如,本文所述的抗TIM-3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-氟胞苷、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 (**Cytosan®**或**Neosar®**)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(**Cytosar-U®**)、阿糖胞苷脂质体注射剂 (**DepoCyt®**)、达卡巴嗪(**DTIC-Dome®**)、更生霉素(dactinomycin) (放线菌素D、Cosmegen)、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®**)、依托泊苷(**Vepesid®**)、磷酸氟达拉滨 (**Fludara®**)、5-氟尿嘧啶 (**Adrucil®**、**Efudex®**)、氟他胺 (**Eulexin®**)、tezacitibine、吉西他滨(双氟脱氧胞苷)、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 (钆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®**)、替尼泊苷 (**Vumon®**)、6-硫鸟嘌呤、塞替派、替拉扎明

(**Tirazone®**)、注射用盐酸拓扑替康(**Hycamptin®**)、长春碱(**Velban®**)、长春新碱(**Oncovin®**)、和长春瑞滨(长春瑞滨)、依鲁替尼、吉利德(idelalisib)和贝伦妥单抗-维多汀(brentuximab vedotin)。

[0572] 示例性烷基化剂包括而不限于氮芥类、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®**、**Desmethyldopan®**、

Haemanthamine®、**Nordopan®**、尿嘧啶氮芥、**Uracillost®**、

Uracilmostaza®、**Uramustin®**、**乌拉莫司汀®**、chlormethine

(**Mustargen®**)、环磷酰胺(

Cytoxan®、**Neosar®**、**Clafen®**、**Endoxan®**、**Procytox®**、

RevimmuneTM)、异环磷酰胺(**Mitoxana®**)、美法仑(**Alkeran®**)、苯丁酸氮芥

(**Leukeran®**)、哌泊溴烷(**Amedel®**、**Vercyte®**)、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

剂包括而不限于奥沙利铂(**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(**Ifex®**);Prednumustine;丙卡巴肼(**Matulane®**);二氯甲二乙胺(也称作氮

芥、氮氯嗪和盐酸氮芥、**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®**)。

[0573] 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 (desacetylavidomycin)。

[0574] 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 PD-1抗体分子) 组合的抗TIM-3抗体分子组合使用的示例性长春碱类生物碱包括但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®**)。

[0575] 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O-甲基-N-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-丝氨酸 -O-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)。

[0576] 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-1或抗PD-L1抗体分子) 组合地, 使用抗TIM-3抗体分子 (例如, 本文所述的抗TIM-3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™、AZD2171)、达沙替尼 (**SPRYCEL®**、BMS-354825)、厄洛替尼 (**TARCEVA®**)、吉非替尼 (**IRESSA®**)、伊马替尼 (**Gleevec®**、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼

(**TYKERB®**、**TYVERB®**)、来他替尼 (CEP-701)、来那替尼 (neratinib) (HKI-272)、尼洛替尼 (**TASIGNA®**)、司马沙尼 (semaxinib、SU5416)、舒尼替尼 (**SUTENT®**、SU11248)、托西尼布 (toceranib) (**PALLADIA®**)、凡德他尼 (**ZACTIMA®**、ZD6474)、瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗 (**HERCEPTIN®**)、贝伐珠单抗 (**AVASTIN®**)、利妥昔单抗 (**RITUXAN®**)、西妥昔单抗 (**Erbitux®**)、帕尼单抗 (**VECTIBIX®**)、来尼珠单抗 (ranibizumab) (**Lucentis®**)、尼洛替尼

(**TASIGNA®**)、索拉非尼(**NEXAVAR®**)、阿伦珠单抗(al em t u z u m a b)(**CAMPATH®**)、吉妥珠单抗奥加米星(**MYLOTARG®**)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)(TKI258、CHIR-258)、BIBW2992(TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF1120(**VARGATEF®**)、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(替沃扎尼(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。

[0577] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3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-吡啶-5-基氧)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧)丙-2-基)-2-氨基丙酸酯);索拉非尼(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-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺,在PCT公开号WO 02/066470中描述);二乳酸多韦替尼(TKI258、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-吡啶甲酰胺(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)吡啶-3-醇(BMS690514);N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[(3aα,5β,6aα)-八氢-2-甲基环戊[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺(XL647、CAS781613-23-8);4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-

吡啶基)-1H-吡啶并[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®**)。

[0578] 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WO 2005/012359、PCT 公开号WO 2005/044853中所述,这些专利申请的内容通过引用方式明确并入本文。对于额外的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297;WO 98/45332;WO 96/30046;WO 94/10202;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。

[0579] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3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)。

[0580] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用本文所述的抗TIM-3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deferolimus, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.0^{4,9}]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N²-[1,4-二氧代-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酸甘氨酸-L- α -天冬氨酸-L-丝氨酸-,内盐

(SF1126, CAS936487-67-1) 和XL765。

[0581] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3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)。

[0582] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3抗体分子),并联合MEK抑制剂。在一些实施方案中,抗TIM-3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-吡啶基]-)、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。

[0583] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合地,使用抗TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗TIM-3抗体分子),并联合JAK2抑制剂,例如,CEP-701、INCB18424、CP-690550(托法替尼)。

[0584] 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PD-1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)。

[0585] 放射疗法可以通过几种方法之一或方法组合施用,所述方法包括而限于外粒子束疗法、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、 β 粒子、 γ 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。

[0586] 单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1 抗体分子)组合的抗TIM-3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。

[0587] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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、或抗 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TIM-3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)。

[0588] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子与细胞免疫疗法(例如,Provence(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TIM-3抗体分子、Provence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)。

[0589] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子与疫苗(例如,树突细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在某些实施方案中,抗TIM-3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))。

[0590] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子与化疗和/或免疫治疗联合施用。例如,抗TIM-3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PD-1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TIM-3抗体分子与抗PD-1抗体联合使用以治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0591] 在一种实施方案中,联合化学疗法,来使用单独的或与另一种免疫调节剂(例如抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子来治疗肺癌,例如非小细胞肺癌。在一种实施方案中,和铂双联体疗法一起使用抗TIM-3抗体分子来治疗肺癌。

[0592] 在又一种实施方案中,使用单独的或与另一种免疫调节剂(例如抗 LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子来治疗肾癌,例如肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或转移性 RCC。抗TIM-3抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素- α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对 VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼;RNAi抑

制剂)或VEGF信号传导的下游介导物的抑制剂,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。

[0593] 联合单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1 抗体分子)组合的本文所述的抗TIM-3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、 γ -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TIM-3抗体分子一起使用。

[0594] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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。

[0595] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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-氧喹酸钾、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(tretinoin))、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 α 缀合物、二氯乙酸盐(DCA)、HGF抑制剂(例如,SCH900105)、SAR240550、PPAR- γ 激动剂(例如,CS-7017)、 γ -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)、磺达肝癸、血管破坏剂(例如,AVE8062)、PD-L1抑制剂(例如,MDX-1105、MDX-1106)、 β -葡聚糖、NGR-hTNF、EMD521873、MEK抑制剂(例如,GSK1120212)、环氧噻唑酮(epothilone)类似物(例如,伊沙匹隆)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、端粒靶向剂(例如,KML-001)、P70途径抑制剂(例如,LY2584702)、AKT抑制剂(例如,MK-

2206)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、Notch信号传导抑制剂(例如,OMP-21M18)、放射疗法、手术及其组合。

[0596] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3抗体分子用于治疗卵巢癌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)、环氧噻唑酮类似物(例如,伊沙匹隆)、蛋白酶体抑制剂(例如,卡非佐米)、IGF-1受体抑制剂(例如,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)、 γ -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。

[0597] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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(7Suppl):19-25)、抗TIM3抗体(Hallett,WHd等人,(2011) J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、肿瘤抗原冲击的树突细胞、肿瘤细胞和树突细胞的融合物(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)。

[0598] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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TIM-3抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素- α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体,例如,贝伐珠单抗(Rini,B.I.等人(2010) J.Clin.Oncol. 28(13):2137-2143)); VEGF/酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉非尼、阿昔替尼和帕唑帕尼(综述参见于

Pal.S.K.等人,(2014)Clin.Advances in Hematology&Oncology 12(2):90-99);RNAi抑制剂或VEGF/信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司(Hudes,G.等人(2007)N.Engl.J.Med. 356(22):2271-2281;Motzer,R.J.等人(2008)Lancet 372:449-456)。

[0599] 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-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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 α 、类固醇、凋亡剂(例如,高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinat))、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SMO拮抗物(例如,BMS833923)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、羟基喹、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,铜-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。

[0600] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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 α 、来那度胺、Bcl-2抑制剂(例如,ABT-263)、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、自体细胞因子引起的杀伤细胞(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(milatumumab))、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、AT-101、免疫毒素(例如,CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2))、CD37靶向剂(例如,TRU-016)、放射免疫疗法(例如,131-托西莫单抗(tositumomab))、羟基喹、哌立福新、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、沙立度胺、PI3K δ 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。

[0601] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的本文所述抗TIM-3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)、JVRs-100、紫杉醇或紫杉醇药物、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼)、EZN-2285、放射疗法、类固醇、骨髓移植、干细胞移植或其组合。

[0602] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的本文所述抗TIM-3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、阿扎胞苷、氯法拉滨、利巴韦林、CPX-351、曲奥舒凡(treosulfan)、elacytarabine、阿扎胞苷)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、多激酶抑制剂(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,蓓萨罗丁、极光激酶抑制剂(例如,BI811283)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、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、ZR_x-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。

[0603] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的本文所述抗TIM-3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。

[0604] 联合单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)组合的抗TIM-3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,西妥昔单抗)、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)、二吡啶甲烷、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。

[0605] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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一者或两者:如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)和西妥昔单抗(例如,**Erbix®**,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。

[0606] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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。

[0607] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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。

[0608] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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WO1999/003854中描述的化合物)。在一些实施方案

中,治疗药(例如,化合物A16或与A16相关的化合物)是酪氨酸激酶的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌症具有或确定具有升高的酪氨酸激酶水平或活性。

[0609] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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W0 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)A1k。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A1k。在一些实施方案中,癌症具有或经鉴定为具有EGFR中的突变。

[0610] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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W0 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)以下一者或多者: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多者的升高水平或活性:JAK、CDK4/6和MEK。

[0611] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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W0 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W0 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。

[0612] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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。

[0613] 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PD-1抗体分子)组合的抗TIM-3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W0 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。

[0614] 本公开还提供一种用化合物A8、西妥昔单抗和TIM-3抗体分子(任选地与PD-1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TIM-3抗体分子(任选地与PD-1抗体分子或LAG-3抗体分子组合)。TIM-3抗体可以任选地与西妥昔单抗组合施用。

[0615] 在一些实施方案中,患者首先用化合物A8、西妥昔单抗和TIM-3抗体分子(任选地与PD-1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TIM-3抗体分子(例如,作为单一疗法,或与PD-1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。

[0616] 在其他实施方案中,三种化合物(化合物A8、西妥昔单抗和TIM-3抗体分子,任选地与PD-1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TIM-3抗体分子(任选地与PD-1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。

[0617] 三种(或更多种)药物治疗方案的示例性剂量如下。TIM-3抗体分子可以例如以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8以大约200-300、300-400或200-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,西妥昔单抗以400mg/m²初始剂量作为120分钟静脉内输注施用,随后250mg/m²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TIM-3抗体分子中一者或多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TIM-3抗体分子中一者或多者按照比本段落援引的这种药物的剂量低(例如,比本段落援引的这种药物的剂量低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在某些实施方案中,当化合物A8与西妥昔单抗和TIM-3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TIM-3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TIM-3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TIM-3抗体分子浓度比单独施用TIM-3抗体分子时低。

[0618] 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PD-1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TIM-3抗体分子治疗癌症的方法。在一些实施方案中,首先施用抗TIM-3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TIM-3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TIM-3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TIM-3抗体分子和靶向抗癌剂按基本上相同的时间施用。

[0619] 治疗感染性疾病的方法

[0620] 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。基于至少本文中实施例,抗TIM-3抗体可以刺激NK细胞介导的对靶细胞的杀伤并且可以增强IFN- γ 分泌和CD4+T细胞的增殖。因此,在某些实施方案中,本文中描述的抗TIM-3抗体分子适用于刺激针对传染物的免疫应答。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TIM-3抗体分子,从而针对感染性疾病治疗受试者。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TIM-3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TIM-3抗体分子再活化机能功能失调的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。

[0621] 使用本文中描述的某些方法来治疗已经暴露于特定的毒素或病原体的患者。一些方面提供治疗对象中感染性疾病的方法,包括向对象施用抗TIM-3抗体分子,如此以致治疗对象的感染性疾病。

[0622] 类似于在前一部分中讨论的它在肿瘤上的应用,在多种实施方案中,可以单独地或以佐剂形式、与疫苗组合使用抗TIM-3抗体分子,来刺激针对例如病原体或毒素的免疫应答。这种治疗方法可能对其特别有用的病原体的实例包括目前没有对其特别有效的疫苗的病原体或常规疫苗对其不完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、(甲型、乙型和丙型)肝炎、流感、疱疹、贾第鞭毛虫(*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*)。抗TIM-3抗体分子疗法也可用于对抗已经由活性剂确立的感染,例如在所述感染的过程上呈现改变的抗原的HIV。

[0623] 因此,在一些实施方案中,使用抗TIM-3抗体分子来治疗患有感染或处于患感染的危险之中的对象。感染是指可归因于在外来生物宿主中的存在或在宿主中再产生的物质的疾病或状况。感染典型地涉及正常的粘膜或其它组织屏障被感染性的生物或物质突破。患有感染的对象是具有存在于对象的身体中的客观上可测定的感染性生物或物质的对象。处于患感染危险之中的对象是倾向于发展感染的对象。这样的对象可以包括例如具有已知的感染或物质或被怀疑暴露于感染性生物或物质的对象。处于患感染危险之中的对象也可以包括具有与受损的针对感染性生物或物质设置免疫应答的受损能力相联系的情况的对象,例如具有先天性或获得性免疫缺陷的对象、经历放射疗法或化学疗法的对象、患有烧伤的对象、患有外伤性损伤的对象、经历手术或其它侵入性医疗或牙科手术的对象。

[0624] 基于涉及的感染性生物或物质的种类,广泛地把感染分类为细菌性的、病毒性的、真菌性的或寄生虫的。其它不太常见类型的感染包括例如涉及立克次氏体、支原体和物质的感染性疾病,所述物质引起瘙痒病、牛海绵状脑病(BSE)和普里昂病(例如库鲁症和克-雅二氏病)的感染。引起感染的细菌、病毒、真菌和寄生虫的实例是本领域中熟知的。感染可以是急性的、亚急性的、慢性的或潜伏的,并且它可以是局部的或全身的。此外,在宿主中在感

染性生物或物质的生命周期的至少一个阶段期间,感染可以主要地是细胞内的或细胞外的。

[0625] 病毒

[0626] 已经被发现在人中引起感染的病毒的实例包括但是不局限于:逆转录病毒科(例如人免疫缺陷病毒,例如HIV-1(也被称为HTLV-III)、HIV-2、LAV或HTLV-III/LAV或HIV-III和其它分离物,例如HIV-LP;微小RNA 病毒科(例如脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒;肠道病毒、人柯萨奇病毒、鼻病毒、艾柯病毒);嵌杯状病毒科(例如引起胃肠炎的菌株);披膜病毒科(例如马脑炎病毒、风疹病毒);黄病毒科(例如登革热病毒、脑炎病毒、黄热病毒);冠状病毒科(例如冠状病毒);弹状病毒科(例如水泡性口炎病毒、狂犬病病毒);纤丝病毒科(例如埃波拉病毒);副粘液病毒科(例如副流感病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、呼吸道合胞病毒);正粘病毒科(例如流感病毒);Bungaviridae(例如汉坦病毒、bunga病毒、白蛉病毒和内罗病毒);沙粒病毒科(出血热病毒);呼肠病毒科(例如呼肠病毒属、环状病毒属和轮状病毒属);双RNA病毒科;嗜肝病毒科(乙型肝炎病毒);细小病毒科(细小病毒);乳多空病毒科(乳头状瘤病毒、多瘤病毒属);腺病毒科(大多数腺病毒属);疱疹病毒科(单纯疱疹病毒(HSV) 1和2、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒(CMV)、疱疹病毒;痘病毒科(天花病毒、痘苗病毒、痘病毒);和虹膜病毒科(例如非洲猪瘟病毒);和无类别的病毒(例如海绵状脑病的病原物质、 δ 肝炎的物质(被认为是乙型肝炎病毒的有缺陷的随体(satellite))、非甲非乙型肝炎的物质(类别1=以肠道方式传送的;类别2=以肠胃外方式传送的(即丙型肝炎);诺瓦克和有关的病毒,以及星形病毒)。能通过本文中的方法治疗的引起感染的病原性病毒的一些实例包括HIV、肝炎(甲型、乙型或丙型)、疱疹病毒(例如VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、EB病毒)、腺病毒、流感病毒、虫媒病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、coronavirus、呼吸道合胞病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒属、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒属、痘苗病毒、HTLV病毒、登革热病毒、乳头状瘤病毒属、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒属以及虫媒脑炎病毒(arboviral encephalitis virus)。

[0627] 对于因病毒性病因产生的感染,抗TIM-3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。

[0628] 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、虫媒脑炎病毒和埃波拉病毒(例如BDBV、EBOV、RESTV、SUDV和 TAFV)。

[0629] 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。流感感染还抑制正常的肺抗菌防御,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。

[0630] 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床上及预防性治疗。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。

[0631] 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。

[0632] 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(adenfiovir)、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TIM-3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。

[0633] 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TIM-3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TIM-3抗体分子可以与以下一者或多者一起施用: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。

[0634] HCV感染的常规治疗包括施用α-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TIM-3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。

[0635] 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)的更大风险。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。

[0636] 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。

[0637] 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TIM-3抗体分子再活化T细胞从而促进病毒清除。

[0638] 在另一个实施方案中,感染是HIV感染。HIV攻击CD4⁺细胞,包括T淋巴细胞、单核细胞-巨噬细胞、滤泡树突细胞和郎格罕氏细胞,并且CD4⁺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。

[0639] 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一发热、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体的宿主所致的机会感染。

[0640] 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啉、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TIM-3抗体分子可以出于治疗优势与HIV感染的常规治疗组合。

[0641] 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、精液中和更低程度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⁺淋巴细胞的CD8淋巴细胞升高。

[0642] CMV感染的治疗包括抗病毒药更昔洛韦、膦甲酸和cidovir,但是一般仅在免疫受损的患者中开具这些药物。抗TIM-3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。

[0643] 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。

[0644] 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TIM-3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。

[0645] 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。直接感染可以是对称的,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伏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。

[0646] 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TIM-3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。

[0647] 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_H 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)。

[0648] 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TIM-3抗体分子可以出于治疗优势与HTLV感染的常规治疗组合。

[0649] 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。

[0650] 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TIM-3抗体分子可以出于治疗优势与HPV感染的常规治疗组合。

[0651] 在另一种实施方案中,感染是埃波拉病毒(EBOV)。EBOV是埃波拉病毒属里五种已知的病毒中的一种。EBOV在人和哺乳动物中引起严重的并且经常是致死性的出血热,被称为埃波拉病毒病(EVD)。通过与被感染的患者的血液、分泌物、器官或其它体液接触发生传播。目前没有经过证明的治疗或疫苗。

[0652] 细菌感染

[0653] 细菌包括革兰氏阴性和革兰氏阳性细菌这两者。革兰氏阳性细菌的实例包括但不限于巴斯德氏菌属物种、葡萄球菌属物种和链球菌属物种。革兰氏阴性细菌的实例包括但不限于大肠杆菌(*Escherichia coli*)、假单胞菌属种(*Pseudomonas* species)和沙门氏菌属种(*Salmonella* species)。感染性细菌的具体实例包括但不限于:幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)、布氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、分枝杆菌属物种(例如肺结核分支杆菌(*M. tuberculosis*))、

贪食分支杆菌 (*M. avium*)、胞内分支杆菌 (*M. intracellulare*)、堪萨斯分支杆菌 (*M. kansasii*)、戈登分支杆菌 (*M. gordonae*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、淋病奈瑟氏菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) (A 组链球菌)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) (B组链球菌属)、链球菌属 (绿色链球菌群)、粪链球菌 (*Streptococcus faecalis*)、牛链球菌 (*Streptococcus bovis*)、链球菌属 (厌氧的物种)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、病原性的弯曲杆菌属物种 (*Campylobacter* spp.)、肠球菌属 (*Enterococcus* spp.)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*)、炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*)、白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、棒状杆菌属 (*Corynebacterium* spp.)、红斑丹毒丝菌 (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)、破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、拟杆菌属 (*Bacteroides* spp.)、具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*)、念珠状链杆菌 (*Streptobacillus moniliformis*)、苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*)、极细密螺旋体 (*Treponema pertenuis*)、钩端螺旋体属 (*Leptospira*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、立克次氏体 (*Rickettsia*) 和衣氏放线菌 (*Actinomyces israelii*)。能够通过本文中的方法治疗的引起感染的病原菌的一些实例包括衣原体属、立克次体细菌、分支杆菌、葡萄球菌属、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和 *conococci*、克雷伯氏菌属、变形杆菌属、沙雷氏菌属 (*serratia*)、假单胞菌属、军团菌属、白喉、沙门氏菌属、杆菌、霍乱、破伤风、食物中毒、炭疽、瘟疫、钩端螺旋体病和莱姆病细菌。

[0654] 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TIM-3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。

[0655] 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。

[0656] 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。

[0657] 真菌和寄生虫

[0658] 真菌的实例包括:曲霉属种(*Aspergillus* spp.)、皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)、其它念珠菌属种(*Candida* spp.)、粗球孢子菌(*Coccidioides immitis*)、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、诺卡氏菌属种(*Nocardia* spp.)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)。造成通过本文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)、新型隐球菌酵母(*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(*Blastomyces 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*)。

[0659] 寄生虫包括但是不局限于血源性和/或组织寄生虫,例如果氏巴贝虫(*Babesia microti*)、散在性巴贝虫(*Babesia divergens*)、溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、肠兰伯式鞭毛虫(*Giardia lamblia*)、热带利什曼虫(*Leishmania tropica*)、利什曼虫属种(*Leishmania* spp.)、巴西利什曼虫(*Leishmania braziliensis*)、杜氏利什曼虫(*Leishmania donovani*)、镰状疟原虫(*Plasmodium falciparum*)、四日热疟原虫(*Plasmodium malariae*)、卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)和鼠弓浆虫(*Toxoplasma gondii*)、冈比亚锥虫(*Trypanosoma gambiense*)和罗德西亚锥虫(*Trypanosoma rhodesiense*) (非洲昏睡病)、克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*) (查加斯病)和鼠弓浆虫(*Toxoplasma gondii*)、扁虫(flat worms)、蛔虫(round worms)。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 gondi*)和巴西日圆线虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

[0660] 能够通过本发明的多种方法治疗的引起感染的致病真菌的一些实例包括念珠菌属(白色念珠菌、克鲁斯氏念珠菌、光滑念珠菌、热带念珠菌等等)、新型隐球菌、曲霉属(烟曲霉、黑曲霉,等等)、毛霉菌目属(毛霉菌属、犁头霉菌属、根霉菌属)、申克孢子丝菌、皮炎芽生菌、巴西副球孢子菌、粗球孢子菌和荚膜组织胞浆菌。

[0661] 能够通过本文中描述的多种方法治疗的引起感染的病原寄生虫的一些实例包括溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)、结肠小袋虫(*Balantidium coli*)、富勒氏纳归虫(*Naegleria fowleri*)、棘阿米巴属种(*Acanthamoeba* sp.)、兰伯贾第虫(*Giardia lamblia*)、隐孢子虫属种(*Cryptosporidium* sp.)、卡氏肺囊虫(*Pneumocystis carinii*)、间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)、果氏巴贝虫(*Babesia microti*)、布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)、克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)、杜氏利什曼虫(*Leishmania*

donovani)、鼠弓浆体(*Toxoplasma gondi*)和巴西日圆线虫(*Nippostrongylus brasiliensis*)。

[0662] 在一些实施方案中,感染性疾病选自肝炎(例如丙型肝炎感染)或脓毒病。

[0663] 在所有的上述方法中,可以把抗TIM-3抗体分子疗法与其它形式的免疫疗法(例如细胞因子治疗(例如干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)或双特异性抗体治疗组合,其提供增强的肿瘤抗原呈递)组合(参见例如 Holliger (1993) *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 90: 6444-6448; Poljak (1994) *Structure* 2:1121-1123)。

[0664] 施用各种抗体分子的方法是本领域中已知的并且被描述如下。使用抗体分子的合适的剂量取决于对象的年龄和体重以及所使用的特定的药物。可以把抗体分子用作配体结合的竞争性活性剂以抑制或减小不想要的相互作用。

[0665] 可以单独使用抗体分子或使抗体分子与第二活性剂(例如细胞毒类药物、放射性同位素或蛋白质例如蛋白质毒素或病毒蛋白质)缀合。这个方法包括:向需要这样的治疗的对象施用单独的或与细胞毒性药物缀合的抗体分子。可以使用抗体分子来递送多种治疗剂,例如细胞毒性的部分,例如治疗药物、放射性同位素、来源于植物、真菌或细菌的分子或生物蛋白质(例如蛋白质毒素)或微粒(例如重组的病毒微粒,例如经由病毒外壳蛋白)或其混合物。

[0666] 另外的组合疗法

[0667] 可以与其它疗法组合使用抗TIM-3抗体分子。例如,组合疗法可以包括与一种或更多种另外的治疗剂(例如一种或更多种抗癌剂、细胞毒剂或细胞生长抑制剂、激素治疗、疫苗和/或其它免疫疗法)共同配制和/或共同施用的抗TIM-3抗体分子。在其它实施方案中,与其它治疗性治疗形式组合施用抗体分子,该治疗性治疗形式包括外科手术、放射线、冷冻手术和/或热疗法。这样的组合疗法可以有利地利用更低的剂量施用的治疗剂,因此避免与各种单一疗法相联系的可能的毒性或并发症。

[0668] 正如本文中所用的那样,“以组合方式”施用意指在对象遭受病症期间,向对象递送两种(或更多种)不同的治疗,例如在已经诊断出对象患有病症以后以及在病症已经被治愈或消除之前,递送两种或更多种治疗。在一些实施方案中,当第二种递送开始时,一种治疗的递送仍然在发生,因此存在着重叠。在本文中有时把这种称为“同时发生的”或“同时递送”。在其它实施方案中,一种治疗的递送在另一种治疗的递送开始之前结束。在任何一种情形的一些实施方案中,由于组合施用,治疗都更加有效。例如,第二治疗更加有效,例如与如果在没有第一治疗的情况下施用第二治疗将会看到的或采用第一治疗看到的类似情形相比较,采用较少的第二治疗看到同等效力,或第二治疗把症状减小到更大的程度。在一些实施方案中,递送是如此的,以至症状或与病症相关的其它参数的减小大于在没有另一种治疗的情况下采用递送的一种治疗将会观察到的减小。两种治疗的效果可以部分地是加和的、完全加和的或大于加和的。递送可以是如此的,以至当递送第二治疗时,递送的第一治疗的效果仍然是可检测的。

[0669] 可以与一种或更多种用于治疗癌症的现有形式组合施用抗TIM-3抗体分子,该用于治疗癌症的现有形式包括但不限于:外科手术;放射疗法(例如其中设计了辐射场的涉及三维的郭襄放射疗法的外部射束治疗)。

[0670] 在某些方面中,与作用于TIM-3的第二活性剂或TIM-3途径的另一要素同时施用抗

TIM-3抗体。

[0671] 在一些实施方案中,例如当治疗感染性疾病时,可以与例如抗生素、抗病毒剂或抗真菌剂同时施用抗TIM-3抗体。

[0672] 在一些实施方案中,例如当治疗克罗恩氏病时,可以与下列同时施用抗TIM-3抗体:例如抗炎药物例如5-氨基水杨酸(5-ASA)、泼尼松或氢化可的松;嘌呤类似物例如咪唑硫嘌呤;抗代谢物例如氨甲喋呤;TNF- α 抑制剂,例如抗肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的单克隆抗体,例如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)或赛妥珠单抗(certolizumab);或整联蛋白抑制剂,例如抗 α -4-整联蛋白的单克隆抗体,例如那他珠单抗(natalizumab)。

[0673] 在一些实施方案中,例如当治疗多发性硬化症时,可以把抗TIM-3抗体与下列同时施用:例如干扰素例如干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素类似物、随机的氨基酸聚合物例如醋酸格拉默;II型拓扑异构酶抑制剂例如米托蒽醌;整联蛋白抑制剂,例如抗 α -4-整联蛋白的单克隆抗体,例如那他珠单抗;鞘氨醇1-磷酸酯受体调节剂,例如芬戈莫德(fingolimod);嘧啶合成抑制剂,例如二氢乳清酸脱氢酶抑制剂例如特立氟胺(teriflunomide);和其它免疫调节剂例如富马酸二甲酯。

[0674] 在一些实施方案中,例如当治疗脓毒病时,可以把抗TIM-3抗体与下列同时施用:例如抗生素;血管加压药例如去甲肾上腺素或多巴胺;甬体;重组的活化的蛋白C(替加色罗 α);静脉内液;和通风。

[0675] 在一些实施方案中,例如当治疗SIRS(全身性炎症反应综合征)时,可以把抗TIM-3抗体与下列同时施用:例如抗生素;甬体;抗氧化剂;或静脉内液。

[0676] 在一些实施方案中,例如当治疗肾小球性肾炎时,可以把抗TIM-3抗体与下列同时施用:例如甬体;烷基化剂例如环磷酰胺;或嘌呤类似物例如咪唑硫嘌呤。

[0677] 本文中提供抗TIM-3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TIM-3抗体分子与表6中所述一种或多种活性剂的组合,所述抗TIM-3抗体分子任选地与一种或多种免疫调节剂(例如,抗PD-1抗体分子、抗LAG-3抗体分子、或抗PD-L1抗体分子)组合。在一种实施方案中,在本文中下面组合中,抗TIM-3抗体分子包含:(i)重链可变区(VH),其包含选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:9的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:24、SEQ ID NO:25、SEQ ID NO:30或SEQ ID NO:31的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:5的VHCDR3氨基酸序列;和(ii)轻链可变区(VL),其包括SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0678] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与PKC抑制剂Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号W0 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抑制剂公开在表6中,或在表6所述的公开文本中,例如在表6的A1行中。在一个实施方案中,PKC抑制剂是Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号W0 2005/039549中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与Sotrastaurin(化合物A1)或如PCT公开号W0 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。

[0679] 在某些实施方案中, Sotrastaurin (化合物A1) 以约20至600mg, 例如, 约200至约600mg、约50mg至约450mg、约100mg至400mg、约150 mg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。

[0680] 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 TIM-3抗体分子 (例如, 如本文所述的抗TIM-3抗体分子) 与BCR-ABL抑制剂TASIGNA (化合物A2或在PCT公开号W0 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W0 2004/005281中公开的化合物。在一个实施方案中, TIM-3抗体分子是与TASIGNA (化合物 A2) 或如PCT公开号W0 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。

[0681] 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。

[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 TIM-3抗体分子 (例如, 如本文所述的抗TIM-3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, TIM-3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。

[0683] 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 TIM-3抗体分子 (例如, 如本文所述的抗TIM-3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, TIM-3 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。

[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TIM-3抗体

分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0685] 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。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与PI3K抑制剂 Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号W0 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W0 2007/084786中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号W0 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、黑色素瘤、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。

[0687] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或Buparlisib(化合物A6)以约100 mg(例如,每日)的剂量施用。

[0688] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 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,TIM-3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W0 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如以血管生成成为特征的癌。

[0689] 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。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 2010/029082公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3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W0 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。

[0691] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)以约 150-300、200-300、200-400或300-400mg(例如,每日),例如,约200、300或400mg的剂量施用。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0693] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0694] 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。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[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TIM-3抗体

分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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'-二噻唑]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-二噻唑]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-二噻唑]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或晚期实体瘤。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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WO 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,p53和/或p53/Mdm2相互作用抑制剂是(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或软组织肉瘤。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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WO 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂是4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。在一个实施方案中,抗-TIM-3抗体分子(例如,本文所述的抗-TIM3抗体分子)与4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症。

[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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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、黑色素瘤、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、阿尔茨海默痴呆、肌萎缩侧索硬化或类风湿性关节炎。

[0701] 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。

[0702] 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 TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3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W0 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。

[0703] 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。

[0704] 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 TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号W0 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。

[0705] 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。

[0706] 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 TIM-3抗体

分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 2014/072493中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与帕比司他(化合物A19)、在PCT公开号W0 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、黑色素瘤、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。

[0707] 在一个实施方案中,DAC抑制剂或帕比司他(化合物A19)以约20 mg(例如,每日)的剂量施用。

[0708] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0709] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IAP抑制剂是(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或造血疾病。

[0710] 在一个实施方案中,IAP抑制剂或(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg的剂量施用。

[0711] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与Smoothered(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，TIM-3抗体分子与磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基吡嗪-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。

[0712] 在某些实施方案中，磷酸Sonidegib(化合物A22)以约20至500mg，例如，约40mg至400mg、约50mg至300mg或约100mg至200mg，例如，约50mg、100mg、150mg、200mg、250mg或300mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或3次。

[0713] 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TIM-3抗体分子(例如，如本文所述的抗TIM-3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，TIM-3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。

[0714] 在一个实施方案中，A1k抑制剂或色瑞替尼(化合物A23)以大约750 mg，例如，每日一次的剂量施用。

[0715] 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TIM-3抗体分子(例如，如本文所述的抗TIM-3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，TIM-3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、黑色素瘤、乳腺癌或实体瘤。

[0716] 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。

[0717] 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TIM-3抗体分子(例如，如本文所述的抗TIM-3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，TIM-3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。

[0718] 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TIM-3抗体分子(例如，如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与PIM激酶抑制剂N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号

WO 2010/026124中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PIM 激酶抑制剂是N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、髓样白血病或非霍奇金淋巴瘤。

[0719] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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WO 2010/101849中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤(例如,头颈癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、胰腺癌或结肠癌)。

[0720] 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。

[0721] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与BRAF抑制剂 Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BRAF抑制剂是Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与 Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如非小细胞肺癌、黑色素瘤或结直肠癌。

[0722] 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。

[0723] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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WO 2011/101409中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R,6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二氮杂双环并[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

WO 2011/101409中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3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WO 2011/101409中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、套细胞淋巴瘤、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、鳞状细胞食管癌或乳腺癌。

[0724] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与HER3抑制剂化合物A31或在PCT公开号WO 2012/022814中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HER3抑制剂是化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814 中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如胃癌、食管癌、头颈癌、鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌(例如,转移性乳腺癌)或消化道/胃肠道癌。

[0725] 在一些实施方案中,化合物A31是人单克隆抗体分子。

[0726] 在一个实施方案中,HER3抑制剂或化合物A31以约3、10、20或40 mg/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。

[0727] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3抗体分子与化合物A32或如表6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。

[0728] 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。

[0729] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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)。

[0730] 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10 mg/kg的平均剂量施用。

[0731] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3抗体分子与Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号W0 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。

[0732] 在一个实施方案中,MEK抑制剂或Binimetinib(化合物A34)以约45 mg(例如,每日二次)的剂量施用。

[0733] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂,米哌妥林(化合物A35)或在PCT公开号W0 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,抑制剂是米哌妥林(化合物A35)或在PCT公开号W0 2003/037347中公开的化合物。在一个实施方案中,c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂是米哌妥林。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与米哌妥林(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。

[0734] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0735] 在一个实施方案中,TOR抑制剂或依维莫司是(化合物A36)以约2.5-20 mg/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。

[0736] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与VEGFR-2、PDGFR β 、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 β 、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,TIM-3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。

[0737] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与生长激素抑制素激动剂和/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,TIM-3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。

[0738] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0739] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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W0 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W0 2013/184757中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3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W0 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。

[0740] 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。

[0741] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与ALK抑制剂 N^6 -(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号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^6 -(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号W0 2008/073687中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与 N^6 -(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)- N^4 -(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号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。

[0742] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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-N²-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N⁴-(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)-N⁴-(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)、5-氯-N²-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N⁴-(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)-N⁴-(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,TIM-3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-N²-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N⁴-(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)-N⁴-(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。

[0743] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与P-糖蛋白1抑制剂Valspodar(也称作AMDRA;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,TIM-3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。

[0744] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0745] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3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,TIM-3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。

[0746] 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TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与BCL-ABL抑制剂或在PCT公开号W0 2013/

171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCL-ABL抑制剂是在PCT 公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与PCT 公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0747] 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 TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与c-RAF抑制剂或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,c-RAF抑制剂是化合物A50 或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物。在一个实施方案中,TIM-3抗体分子与PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0748] 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 TIM-3抗体分子(例如,如本文所述的抗TIM-3抗体分子)与ERK1/2 ATP 竞争性抑制剂或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,ERK1/2 ATP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,TIM-3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。

[0749] 在一些实施方案中,TIM-3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。

[0750] 在一些实施方案中,TIM-3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_{50} 。在实施方案中,抗癌剂例如具有0-1 μ M、1-4 μ M 或大于4 μ M,例如,4-10 μ M或4-20 μ M的 IC_{50} 。在实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物 A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0751] 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200-600 mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A23(色瑞替尼)(或与色瑞替尼相关的化合物)以大约750mg每日一次的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8(或与化合物A8相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A5(或与化合物A5相关的化合物) 以大约100-125mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A6(或与化合物A6相关的化合物)以约100mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A1(或与化合物A1相关的化合物)以大约200-300或200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A40(或与化合物A40相关的化合物)以大约150-250mg的剂量施用。在实施方案中,化合物A10(或与化合物A10 相关的化合物)以大约400至700mg的剂量施用,

例如,每周施用3次,使用2周和停用1周。在实施方案中,BCR-ABL抑制剂以大约20mg bid-80mg bid的剂量施用。

[0752] 下文提供示例性huMLR测定和B细胞或T细胞增殖测定。

[0753] 人混合的淋巴细胞反应

[0754] 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Kantonspital 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 2×10^5 制备细胞。通过按1:1比率混合来自两名不同供者的PBMC,建立单个双向反应,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%CO₂一式三份进行6天共培养。细胞用³H-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(IC₅₀)。使用环孢菌素作为huMLR抑制作用的阳性对照。

[0755] 人B细胞增殖测定

[0756] 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 $9 \cdot 10^4$ 个/孔的浓度重悬于培养基(RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗IgM抗体分子(30 μg/mL)和IL-4 (75ng/mL) 或通过CD40配体(3μg/mL)和IL-4 (75ng/mL) 进行B细胞刺激。在37℃、10%CO₂培养72小时后,用³H-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IC₅₀值。

[0757] 人T细胞增殖测定

[0758] 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 $8 \cdot 10^4$ 个/孔的浓度配制于培养基(RPMI 1640、HEPES、10% FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下,通过人抗CD3抗体分子(10 μg/mL)或通过人抗CD3抗体分子(5μg/mL)和抗CD28抗体分子(1μg/mL) 进行T细胞刺激。在37℃、10%CO₂培养72小时后,用³H-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IC₅₀。

[0759] 免疫系统的下调调节剂

[0760] 在可替换的实施方案中,将本文中公开的抗TIM-3抗体分子用于产生 TIM-3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-GpIIb/IIIa 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TIM-3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配体-TIM-3结合而下调受试者的免疫系统。这样的分子在移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TIM-3配体或 TIM-3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TIM-3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。

[0761] 表现出免疫特异性结合TIM-3和TIM-3配体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TIM-3配体和TIM-3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。

[0762] 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)、强直性脊柱炎(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(cicatricial 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 erthematosus)、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)、寻常型天疱疮(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)、银屑病(psoriasis)、银屑病关节炎

(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)。

[0763] 根据本发明的方法可以预防、治疗或管理的炎症性疾病的实例包括,但不限于,哮喘 (asthma)、脑炎 (encephalitis)、炎症肠病 (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。

[0764] 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。

[0765] 诊断用途

[0766] 在一些方面,本公开提供用于检测TIM-3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)用本文描述的抗体分子接触参比样品,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TIM-3。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。

[0767] 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、体液例如血液或组织样品。

[0768] 可以通过测定或显现与TIM-3抗原结合的抗体分子或未结合的抗体分子来检测在抗体分子和TIM-3之间复合物的形成。可以使用任何合适的检测测定,并且常规的检测测定包括酶联免疫吸附测定 (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TIM-3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TIM-3的量反比于结合至抗体分子的经标记的标准物的量。

[0769] 在一些方面中,本公开提供了使用抗TIM-3抗体分子来诊断脓毒病、SIRS(全身性炎症反应综合征)、先兆子痫或肾小球性肾炎的方法。脓毒病经常伴随着TIM-3的下调 (Yang

等人, *J Immunol*.2013Mar 1;190 (5):2068-79), 因此降低的TIM-3水平指示脓毒病, 而正常的TIM-3水平指示不存在脓毒病。在SIRS和先兆子痫中, 在周围淋巴细胞中的TIM-3 水平被下调(Miko等人, *PLoS ONE* 8(8):e71811), 因此降低的TIM-3 水平指示SIRS或先兆子痫, 而正常的TIM-3水平指示不存在SIRS和先兆子痫。在肾小球性肾炎中, TIM-3可能被上调(参见Schroll等人, *Am J Pathol* 2010 April;176(4):1716-1742), 因此升高的TIM-3水平指示肾小球性肾炎, 而正常的水平指示不存在肾小球性肾炎。

[0770] 核酸

[0771] 本公开的特征还有包含编码本文中描述的抗TIM-3抗体分子的重和轻链可变区以及CDR的核苷酸序列的核酸。例如, 本公开的特征是分别地编码抗TIM-3抗体分子的重和轻链可变区的第一和第二核酸, 该抗体分子选自本文中公开的抗体分子(例如表1-4的抗体)中的一种或更多种。核酸可以包含编码在本文中表中氨基酸序列中任意一种的核苷酸序列或基本上与其相同的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同或与表1-4中所提供的序列相差不超过3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0772] 在某些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个或三个来自重链可变区的CDR的核苷酸序列, 该重链可变区具有表1-4中所列的氨基酸序列或基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个或更多个取代(例如保守性取代)的序列)。在一些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个或三个来自轻链可变区的CDR的核苷酸序列, 该轻链可变区具有表1-4中所列的氨基酸序列或基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个或更多个取代(例如保守性取代)的序列)。在一些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自重和轻链可变区的CDR的核苷酸序列, 该重和轻链可变区具有表1-4中所列的氨基酸序列或基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或具有一个或更多个取代(例如保守性取代)的序列)。

[0773] 在某些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个或三个来自重链可变区的CDR的核苷酸序列, 该重链可变区具有表1-4中所示的核苷酸序列、基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文中描述的严格条件下杂交的序列)。在一些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个或三个来自轻链可变区的CDR的核苷酸序列, 该轻链可变区具有表1-4中所示的核苷酸序列、或基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文中描述的严格条件下杂交的序列)。在某些实施方案中, 核酸可以包含编码至少一个、两个、三个、四个、五个或六个来自重和轻链可变区的CDR的核苷酸序列, 该重和轻链可变区具有表1-4中所列的核苷酸序列或基本上与其同源的序列(例如与其至少大约85%、90%、95%、99%或更多相同和/或能够在本文中描述的严格条件下杂交的序列)。本文中所公开的核酸包括脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸或其类似物。多核苷酸可以要么是单链的要么是双链的, 并且如果是单链的, 则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, 例如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可以被非核苷酸组分间断。可以在聚合后进一步修饰多核苷酸, 例如通过与标记的组分缀合。核酸可以是重组的多核苷酸或基因组、cDNA、半合成或合成来源(其要么不存在于自然界中要么与处于非自然排列中的另一个多核苷酸连接)的多核苷酸。

[0774] 在一些方面中,本申请的特征是包含本文中所描述的核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于相同的宿主细胞或分开的宿主细胞中存在的单个的载体或分开的载体中,正如在下文中更多详细地描述的那样。

[0775] 载体

[0776] 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。在一些实施方案中,载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一些实施方案中,载体包含本文所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、 λ 噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[0777] 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。

[0778] 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。

[0779] 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。

[0780] 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。

[0781] 细胞

[0782] 本公开也提供宿主细胞,所述宿主细胞包含编码如本文所述的抗体分子的核酸。

[0783] 在一些实施方案中,将宿主细胞基因工程化以包含编码抗体分子的核酸。

[0784] 在某些实施方案中,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。

[0785] 本公开也提供包含本文所述载体的宿主细胞。

[0786] 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。

[0787] 抗-TIM3抗体的示例性序列在下表1-4中描述。

[0788] 表1. 鼠抗体ABTIM3的序列的概括。

[0789]

抗体名称	SEQ ID NO	描述
ABTIM3	1	VH氨基酸序列

	2	VL氨基酸序列
	3	VHCDR1氨基酸序列
	4	VHCDR2氨基酸序列
	5	VHCDR3氨基酸序列
	6	VLCDR1氨基酸序列
	7	VLCDR2氨基酸序列
	8	VLCDR3氨基酸序列

[0790] 表2.关于鼠抗体ABTIM3重链可变结构域和轻链可变结构域的氨基酸序列的描述。
在黑色背景上以白色文本显示CDR。

SEQ ID NO	Sequence
[0791] 1	QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFFMDYWGQ GTSVTVSS
2	DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAASNVES GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQSRKDPST TFGGGKLEI K

[0792] 表3.关于鼠抗体ABTIM3的重链CDR和轻链CDR的氨基酸序列的描述。

SEQ ID NO	序列
3	SYNMH
[0793] 4	DIYPGNGDTSYNQKFKG
5	VGGAFPM DY
6	RASESVEYYGTSLMQ
7	AASNVES
8	QQRKDPST

[0794] 在表4中描述了示例性的抗TIM-3抗体的序列。抗体分子包括鼠 ABTIM3和人源化的抗体分子。显示了重和轻链CDR、重和轻链可变区以及重和轻链的氨基酸和核苷酸序列。

[0795] 表4.关于示例性的抗TIM-3抗体的序列的概括。

[0796]

杂交瘤克隆		
ABTIM3		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 1	VH	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWIKQTPGQGLE WIGDIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTVYMQLSLTSSEDSAV YYCARVGGAFPMDYWGQGTSTVTVSS
SEQ ID NO: 11	DNA VH	CAGGTGCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGG GCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTACCA GTTACAATATGCACTGGATAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGG AATGGATTGGAGATATTTATCCAGGAAATGGTGATACTTCCTACA ATCAGAAATTCAAAGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCCT CCAGCACAGTCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACT CTGCGGTCTATTACTGTGCAAGAGTGGGGGGTGCCTTTCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 2	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQPP KLLIYAASNVESGVPARFSGSGSTDFSLNIHPVEEDDIAIFYCQQSRK DPSTFGGGTKLEIK
SEQ ID NO: 15	DNA VL	GACATTGTGCTCACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAG GGCAGAGAGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGTGAAAGTGTGAAT ATTATGGCACAAAGTTTAAATGCAGTGGTACCAACAGAAACCAGGAC AGCCACCCAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACGTAGAATCTGG GGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAG CCTCAACATCCATCCTGTGGAGGAGGATGATATTGCAATATATTTT TGTCAGCAAAGTAGGAAGGATCCTTCGACGTTCCGGTGGAGGCACC AAGCTGGAGATCAAA
ABTIM3-hum01		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY

SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPNGND
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 16	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPNGNDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 17	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAAGTCTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 18	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPNGNDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 19	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAAGTCTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTA GCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG CTGTCGTGCGTGGTACAGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCAACCGTGCCCGCTTGTCT CCGCGCGGAGTTCTCGGCGGTCCCCTCGTCTTTCTGTTCCCAAC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTCTGTTGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAATTACCGCGTCTGTCCGT GCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGAC CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGTGTTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTACAGTGT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7	LCDR2	AASNVES

[0797]

[0798]

(Kabat)		
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	DNA 轻链	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTG TACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum02		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 26	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 27	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTACTA

[0799]

		GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAAGATAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 28	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSRLSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 29	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCTACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAAGATAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTA GCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG CTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCCACCGTGCCCGCCTTGTC CCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTCCCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGT GCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGAC CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT GACTTGCCCTTGTAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAAGTGT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS

[0800]

		RKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	DNA 轻链	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTG TACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 32	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 33	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACTT CTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCAAGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTA CTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 34	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVFQFNWYVDGVE

[0801]

		VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 35	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTTTCACCT CTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCGGATAAGTCTA CTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTCTGAGGACAC CGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCAATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTA GCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG CTGTCGTGCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCTTGTG CCGCGCCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCTCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTCTGTTGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTGCCGT GCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGAC CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATT GACTTGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGTGTTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAAGTGT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 21	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAACCCCGGT AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 22	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQS

[0802]

		RKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 23	DNA 轻链	GATATCGTCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GCGTGGCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACT ACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCA TCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAG AGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTG TACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum04		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMESSLRSEDYAV YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 37	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGGCAGGGCACCTGGTCAACGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 38	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMESSLRSEDYAV YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 39	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAGGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA

[0803]

		CTACTGGGGGCGAGGGACACCTGGTCAACGCTGTCTAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAAGCGGAGCACT AGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTCGTCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCAAGCCTTCCAACACTAAGGTG GACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGT CCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTGTGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCA AGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTGTGTCGG TGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGA CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT TGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GATATCGTCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCGACTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	DNA 轻链	GATATCGTCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCGACTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT

[0804]

		CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCTTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum05		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25(Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 44	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARVGGAFPMGYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 45	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCAAGCGTTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCTACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGAGTGAAGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGC
SEQ ID NO: 46	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGSGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCARVGGAFPMGYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTITTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYPPCPAPAEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 47	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCAAGCGTTAAAGTCTCATGTAAAGCTAGTGGCTACACCTTCTACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTAGCGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGAGTGAAGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCAAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACT AGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTCTCGTGGTGCACGGTGCCCTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTG GACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGT CCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCTGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT

[0805]

		TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCA AGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCG TGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGA CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT TGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTCAAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQCSR KDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQCSR KDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	DNA 轻链	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTAT CTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTACCCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum06		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG

[0806]

(Kabat)		
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 48	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDYAV YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 49	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 50	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMELSSLRSEDYAV YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 51	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC GCTAGTGTGAAAGTCTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGATTAGACAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCG AGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACCCTGACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGTAGCACT AAGGGCCGTCCTGTTCCCTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTA GCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCC GGAGCCCGTGACCGTGTCTTGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGG AGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCG CTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGA CCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGG ACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTC CCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACC GAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGAC ATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTT CAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAA GCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTCTCCGT GCTGACGGTGTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAA GTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGAC CATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT GACTTGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAA TGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCT CCGGTGTGTAAGTCAAGACGATCCTTCTTCTACTCGCGGCTGA CCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTCAAGTGT CTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCTCTCCCTGGGA

[0807]

SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS�
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 41	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 42	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 43	DNA 轻链	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCCTGG GCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCA CCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTAT CTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum07		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 36	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMESSLRSEDYAV

[0808]

		YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 115	DNA VH	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTAC ATCATACAACATGCACTGGATCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGAAACGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCCTGACAGCTGACAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGAT ACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTCTCC
SEQ ID NO: 116	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWIRQAPGQGLE WIGDIYPNGDTSYNQKFKGRATLTADKSTSTVYMESSLRSEDTAV YYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 117	DNA 重链	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTAC ATCATACAACATGCACTGGATCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGAAACGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCCTGACAGCTGACAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGAT ACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTCTCCGTAGCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCAC CTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCACCA TGCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTCTGTTC CCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCC AGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCTCACCCTGCTGACCAAGGACTGGCTGAACCGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCTGCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA CGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCTACAGCAG GCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14	LCDR3	SRKDPS

[0809]

(Chothia)		
SEQ ID NO: 20	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 118	DNA VL	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTTCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 22	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY BREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 119	DNA 轻链	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTGGGTCAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTTCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTG TTGTGTGCCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAG CACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCAACCATCAGGGCCTGAGTTCACCGGTGACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
ABTIM3-hum08		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 16	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSED TA VYYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 120	DNA VH	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTTAC ATCATACAACATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGAAACGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCATGACAGCTGACAAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCGGTCTGAAGAT ACCGCAGTGACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTCTCC
SEQ ID NO: 121	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGNGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSED TA VYYCARVGGAFPM DYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES

[0810]

		TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 122	DNA 重链	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTAC ATCATACAACATGCACTGGGTCCAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGAAACGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCATGACAGCTGACAAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAGCTGAGCTCCCTGCCGTCTGAAGAT ACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCCTCCGCTAGCA CCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCAC CTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCATGCCACCA TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTCTTCTGTTC CCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGG TCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCC AGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCA GCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGT ACACCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCA CGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAG GCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTC ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAA GAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 40	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 123	DNA VL	GACATCGTCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGTTCTCTGGAAGTGGGTGAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TTTTGTGACAGAGCCGCAAGGACCAAGCACATTTCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAAATCAAG

[0811]

SEQ ID NO: 42	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLMQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYFCQQSR KDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 124	DNA 轻链	GACATCGTCCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGGTTCTCTGGAAGTGGGTGAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGCTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TTTGTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCCAAGCACATTCCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAAATCAAGCGGACTGTTGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTG TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAG TGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAG CACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTA CGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGCGCTGAGTTCACCGGTGACAAA GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
ABTIM3-hum09		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 52	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSED TA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 53	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC TCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCGATATCTACCCGCGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 54	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSED TA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 55	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC TCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCGATATCTACCCGCGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTA

[0812]

		CTAGCACCGTCTATATGGAAGTCTGAGTTCCTGAGGTCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAAGCCGGAGCACT AGCGAATCCACCGTGCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGTGTACTC GCTGTGTCGTGGTGGTACCGTGCCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTG GACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGT CCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCTGAGCGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCA AGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTGTGTCCG TGCTGACGGTGTGTGATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGA CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT TGACTTGCCCTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTACAGCTGT TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AAGCCCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCCGACTTCA CCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTT CTGTGAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	DNA 轻链	GAGATCGTCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AAGCCCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCCGACTTCA CCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTT

[0813]

		CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCAT CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum10		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 60	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 61	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACT AGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTC GAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTAT AATCAGAAGTTTAAAGGGGCAAGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCT ATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGAC ACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGG ACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 62	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPVSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 63	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTACACCTTCACT AGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTC GAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTAT AATCAGAAGTTTAAAGGGGCAAGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCT ATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGAC ACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGG ACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCA CTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCAC TAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACT CGCTGTGTCGTTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAA GACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGCCCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCCA

[0814]

		CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAG TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCC GTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAG ACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTAT ACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCA TTGACTTGCCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACTACAAGACCACC CCTCCGGTGTGACTCAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGGC TGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTACAGCT GTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGT CCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 57	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AAGCCCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCGACTTCA CCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLTKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 59	DNA 轻链	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGAGAGCTACACTGAGCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTC AAGCCCCTAGACTGCTGATCTACGCCGCCTTAACGTGGAATCAG GGATCCCCGCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGACCGACTTCA CCCTGACTATCTCTAGCCTGGAACCCGAGGATATCGCCGTCTACTT CTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCAC TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCAT CTTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGT GGTGTGCCTGTGAACAATTCTACCCCGGAGGCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum11		
SEQ ID NO: 3	HCDR1	SYNMH

[0815]

(Kabat)		
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 52	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMESSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 53	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC TCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 54	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMESSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 55	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCCGGC TCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCTTCACTA GCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCG AGTGGATGGGCGATATCTACCCGGGAACGGCGACACTAGTTATA ATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTA CTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGCTGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGGA CTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCAC TAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAAGCCGAGCACT AGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGACACCTTCCCCGTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTC GCTGTCTCGTGGTGCAGGTGCCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAG ACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTG GACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGT CCCGCGCCGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTTCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCTGAGCGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGT TCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAGTCA AGCCGAGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTCTCG TGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACA AGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAGA CCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGATA CCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCAT TGACTTGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGA ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACCAACTACAAGACCAACCC TCCGGTGTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTG ACCGTGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAATGTGTTCACTGT

[0816]

		TCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 65	DNA VL	GCTATTACAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA AAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTC TGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACT AAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 67	DNA 轻链	GCTATTACAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGA AAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTC TGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACT AAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGTGAACAACCTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAG CACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum12		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY

[0817]

SEQ ID NO: 60	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 61	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTTCAAGCTACACCTTCACT AGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAGGCCTC GAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTAT AATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCT ATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGAC ACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGG ACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 62	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYPGPPCPAPAEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVHLQDNLNGKEYKKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 63	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCACTGAAGATTAGCTGTAAAGGTTTCAAGCTACACCTTCACT AGCTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGATGCCCGGGAAGGCCTC GAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTAT AATCAGAAGTTTAAGGGGCAAGTCACAATTAGCGCCGATAAGTCT ATTAGCACCGTCTACCTGCAGTGGTCTAGCCTGAAGGCTAGTGAC ACCGCTATGTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCTATGG ACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCA CTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCAC TAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTC CCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACT CGCTGTGTCGTCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAA GACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCAACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTCTGTGCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTG ACATGCGTGGTCTGTTGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAG TTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACC AAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTCTCC GTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCTAGCTCAATCGAAAAG ACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTAT ACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCA TTGACTTGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACC CCTCCGGTGTGTTGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGC TGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTCAAGCT GTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGT CCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13	LCDR2	AAS

[0818]

(Chothia)		
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 65	DNA VL	GCTATTCACTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGA AAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTC TGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACT AAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 67	DNA 轻链	GCTATTCACTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTGTGG GCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAGTCGAGT ACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGGGA AAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAACGTGGAATCAG GCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCAGCTTCAC CCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTACCTACTTC TGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCTTCGGCGGAGGCACT AAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTCATC TTCCTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCTGCTGAACAACCTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAG CACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum13		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 69	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGATGGGAGACATTTACCCCGGCACTGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA

[0819]

SEQ ID NO: 70	重链	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKT YTCNV DHKPSNTKVDKR VESKYGPPCP PCAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGPQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 71	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTC AAGGTGTCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCTCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACA AAGGGCCCCCTCCGTCTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCT CAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCC AGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGG CGTTCATACCTTCCCCGCAGTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTCC CTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGCACGAAAA CCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGG ATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCCCACCTGCCCGCCTTGGC CAGCTCCGGAGTTCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTCACCC CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCGAACCCCTGAAGTGAC TTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATT CAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCC TCCCGTGTCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTCTGTATTCCAGGCT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTCTCTGC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTC TCTCTGTCTACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTS LMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS L
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGD RVTITCRASESVEYYGTS LMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	DNA VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGTTCCGGGTCCGGAACCGACTTCAC

[0820]

		ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	DNA 轻链	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAAGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum14		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 72	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 73	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGCTCGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGGCCAGGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 74	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 75	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGCTCGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA

[0821]

		GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGCCAGGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGTCTAGCCTCTACA AAGGGCCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCT CAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC AGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGG CGTTCATACCTTCCCCGAGTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTCC CTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGTCTCTTGGCACGAAAA CCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGG ATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCGCCTTGCC CAGCTCCGGAGTTCTTGGGCGGACCATCCGTTTCTTGTTTCCACC CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGAC TTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATT CAACTGGTACGTGGACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTGTATTCCAGGCTT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCTGTC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTC TCTCTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	DNA VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTCCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTA
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	DNA 轻链	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA

[0822]

		AAGCCCCAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAAGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum15		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAM YYCARVGGAFPM DYWGQGT TVVSS
SEQ ID NO: 77	DNA VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAGTGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 78	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAM YYCARVGGAFPM DYWGQGT TVVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 79	DNA 重链	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAGTGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTAC AAAGGGCCCCTCCGTCTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACC TCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCC CAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCG GCGTTCATACCTTCCCCGAGTCTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTC CCTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAA

[0823]

		ACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTG GATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCGCCTTGC CCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTGTTCAC CCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGA CTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAAT TCAACTGGTACGTGGACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTGTATTCCAGGCTT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTCTCTGC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTC TCTCTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	DNA VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCAACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSLTKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	DNA 轻链	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTCAACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGCTGTGTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAAGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAATCT

[0824]

		TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum16		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 80	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPMYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 81	DNA VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCCAGGGAGACACAAGCTA TAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGCAGACAAATC CATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGAC ACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGG ACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 82	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPMYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTITCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 83	DNA 重链	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTCCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCCAGGGAGACACAAGCTA TAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGCAGACAAATC CATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGAC ACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGG ACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTA CAAAGGGCCCCCTCCGTCTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCAC CTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTCCTGGTCAAGGACTACTTC CCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCC GGCGTTCATACCTTCCCCGAGTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATT CCCTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACCAGAA AACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGT GGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCGTGCCCGCCTTG CCCAGCTCCGGAGTTCTGGGCGGACCATCCGTTTCTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTCCCGAACCCCTGAAGTG ACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAA TTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACC AAACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCT GTGCTGACGGTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAATAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAA ACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTAC ACCGTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGC

[0825]

		TTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTG AGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAACTATAAGACTACTC CTCCCGTGTGGACTCCGACGGGAGCTTTTTCTGTATTCCAGGCT TACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCTG CTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGT CTCTCTCTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	DNA VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	DNA 轻链	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum17		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY

[0826]

SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 68	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 69	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 70	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGSGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 71	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGGCAGTGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACA AAGGGCCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCT CAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTGGCTGGTCAAGGACTACTTCCC AGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCGG CGTTCATACCTTCCCCGCAGTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTCC CTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGCACGAAAA CCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGG ATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCGCCTTGCC CAGCTCCGGAGTTCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTGTTCACCC CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCGAACCCCTGAAGTGAC TTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATT CAACTGGTACGTGGACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAATAAGACTACTCC TCCCGTGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTGTATTCCAGGCTT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCTGTC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTC TCTCTGTGCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTS LMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8	LCDR3	QSRKDPST

[0827]

(Kabat)		
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 127	DNA VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	DNA 轻链	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCCTCCCCAGTTACCAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum18		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 72	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 73	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGTCCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTCACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGCCAGGGTGACACTTCCTATA

[0828]

		ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 74	重链	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMESSLRSEDTA VYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 75	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTTCAGTCAGGAGCAGAAGTTAAGAAGCCAGGA TCATCCGTCAAGGTGTCTGCAAAGCATCTGGCTACACCTTACCA GCTACAATATGCACTGGGTCCGACAAGCCCCTGGGCAGGGCTTGG AGTGGATGGGAGACATTTACCCCGCCAGGGTGACACTTCCTATA ACCAGAAGTTCAAGGGCCGAGTCACTATTACCGCTGACAAGTCCA CCTCCACAGTCTACATGGAACCTCTTCTCTGAGATCCGAGGACAC TGCCGTCTATTACTGCGCTCGCGTGGGCGGTGCTTTCCCAATGGAC TATTGGGGACAGGGCACAACCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCTACA AAGGGCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACCT CAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCC AGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGGCCCTGACATCCGG CGTTCATACCTTCCCCGAGTCTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTCC CTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGTCTCTTGGCACGAAAA CCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTGG ATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCGCCTTGCC CAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTCACC CAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTGAC TTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAATT CAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCTAGCGATATTGCGGTTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAACATAAGACTACTCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTCTGATTCCAGGCTT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCTGCTC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTAGAAAAGTC TCTCTCTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 56	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGTKVEIK

[0829]

SEQ ID NO: 127	DNA VL	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCTAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAG
SEQ ID NO: 58	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQAP RLLIYAASNVESGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDIAVYFCQQSRKD PSTFGGGKTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 128	DNA 轻链	GAGATTGTTCTTACGCAAAGTCCCGCCACACTTAGTTTGTACCAG GAGAGCGCGCCACCCTGAGCTGCAGAGCTTCAGAGAGTGTGGAAT ACTACGGCACATCCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAACCAGGAC AGGCTCCTCGGCTGCTGATCTACGCAGCCAGCAACGTCGAGTCCG GCATTCCAGCCAGATTTTCTGGGTCTAGGATCTGGAACCTGACTTTAC ACTGACAATCTCCAGCCTGGAACCCGAGGACATTGCTGTGTATTTT TGTCACAGTCCCGGAAGGACCCAGTACCTTTGGAGGTGGAACC AAGGTAGAGATAAAGCGTACGGTGGCAGCTCCGCTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum19		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR2	DIYPGSGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR2	YPGSGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 76	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYFTFSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAM YYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 77	DNA VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAGTGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGCAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 78	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYFTFSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGSGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAM YYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS

[0830]

		SIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 79	DNA 重链	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAGTGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGCAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCCCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTAC AAAGGGCCCCTCCGTCTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCACC TCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTCCTGGTCAAGGACTACTTCC CAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGCCCTGACATCCG GCGTTCATACCTTCCCCGAGTCCCTCCAGTCTCAGGCCTGTATTCT CTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGCTCTCTTGGCACGAAA ACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGTG GATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCGCCTTGC CCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTTCTTGTTCAC CCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCGAACCCCTGAAGTGA CTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAAT TCAACTGGTACGTGGACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACCA AACCAAGGGAGGAACAGTTTAATCAACATATAGGGTTGTGTCTG TGCTGACGGTCTGCAATCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAATACA AGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAAA CAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTACA CCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGCT TGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTGA GTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAATAAGACTACTCC TCCCGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTGTATTCCAGGCTT ACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTTCTGC TCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGTC TCTCTGTCACTGGGCAAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	DNA VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTCCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGTGCTGATATATGCCGCGAGTAACCGTCAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTCCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAATA
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

[0831]

		EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	DNA 轻链	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAACGTACGGTGGCAGCTCCGTCTGTTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAAGTGGTACAGCATCCGTGG TTTGTCTGCTGAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGACGCT CACAGAGCAGGACTTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAGGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum20		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 80	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 81	DNA VH	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCCAGGGAGACACAAGCTA TAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGACAGACAAATC CATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTAAAGCCTCCGAC ACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGG ACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 82	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGQGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPM DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLGLK
SEQ ID NO: 83	DNA 重链	GAAGTTCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCCAGGGAGACACAAGCTA TAATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGACAGACAAATC CATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTAAAGCCTCCGAC ACCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGG ACTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCCTCTA

[0832]

		CAAAGGGCCCCCTCCGTCTTTCCACTCGCGCCGTGCTCTCGCTCCAC CTCAGAGTCAACTGCCGCTCTGGGTTGCCTGGTCAAGGACTACTTC CCAGAGCCGGTGACAGTGAGCTGGAACAGTGGGGGCCCTGACATCC GGCGTTCATACCTTCCCCGAGTCTCCAGTCTCAGGCCTGTATT CCCTGAGCAGCGTTGTACAGTGCCCTCCAGTCTCTTGGCACGAA AACCTACACATGCAACGTTGATCATAAGCCGTCTAATACCAAGGT GGATAAAAGAGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCGCCTTG CCAGCTCCGGAGTTCCTGGGCGGACCATCCGTTTCTTGTTTCCA CCCAAACCTAAAGACACTCTGATGATTTCCCGAACCCCTGAAGTG ACTTGCGTTGTGGTGGACGTCTCCAGGAGGACCCAGAAGTGCAA TTCAACTGGTACGTGGACGGGGTGGAGGTGCACAATGCAAAAACC AAACCAAGGGAGGAACAGTTTAATTCAACATATAGGGTTGTGTCT GTGCTGACGGTTCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGAAAGGAATAC AAGTGCAAGGTGTCCAACAAAGGACTGCCAAGCTCTATCGAGAAA ACAATCTCTAAGGCCAAGGGACAACCTAGAGAGCCCCAAGTTTAC ACCCTGCCACCATCACAGGAAGAGATGACCAAAAATCAGGTGAGC TTGACATGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCTAGCGATATTGCGGTTG AGTGGGAGTCAAATGGCCAGCCTGAGAACAATAAGACTACTC CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGGAGCTTTTCTGTATTCCAGGT TACAGTCGATAAGAGCAGATGGCAAGAGGGGAATGTGTTTCTGT CTCCGTGATGCACGAGGCTCTCCATAACCATTATACTCAGAAAAGT CTCTCTGTCTACTGGGCAA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 64	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 125	DNA VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTCCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAAA
SEQ ID NO: 66	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTTTCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 126	DNA 轻链	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTCCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAAACGTACGGTGGCAGTCCGTCTGTTTTCATCT TTCCACCTAGCGACGAGCAACTCAAAGTGGTACAGCATCCGTGG

[0833]

		TTTGTCGTGTAACAATTTTACCCAGGGAGGCTAAGGTCCAGTG GAAAGTCGATAACGCTCTTCAGTCTGGCAACAGTCAGGAGAGCGT CACAGAGCAGGACTCTAAGGATAGCACTTATAGTCTGTCTCCAC GCTGACACTGTCTAAAGCGGATTATGAGAAGCACAAAGTTTACGC CTGTGAGGTAACGCACCAAGGACTCTCTCCCCAGTTACCAAATCT TTCAACAGAGGAGAATGT
ABTIM3-hum21		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 84	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSS
SEQ ID NO: 85	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTAC ATCATACAACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGACAGGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCATGACAGCTGACAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAAGTGAAGTCCCTGCGGTCTGAAGAT ACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 86	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSLRSEDTA VYYCARVGGAFPM DYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSPGK
SEQ ID NO: 87	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGAGCAGAGGTCAAAAAGCCCGG AGCAAGCGTGAAGGTCTCATGCAAAGCAAGCGGATACACATTAC ATCATACAACATGCACTGGGTCAAGCAGGCTCCAGGACAGGGACT GGAGTGGATCGGGGACATCTACCCTGGACAGGGCGATACTAGCTA TAATCAGAAGTTCAAAGGCCGGGCCACCATGACAGCTGACAAGTC TACTAGTACCGTGTATATGGAAGTGAAGTCCCTGCGGTCTGAAGAT ACCGCAGTGTACTATTGCGCCAGAGTCGGGGGGGCATTTCTATG GATTATTGGGGGCAGGGGACTCTGGTCACTGTCAGCTCAGCTAGC ACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCCCGCGTGTGTCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCAC ACCTGCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCC GTGTTCCCTGTCCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGG ACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC

[0834]

		ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCA GCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACG GGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCAGAA CAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTTCAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTS
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 88	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 89	DNA VL	GACATCGTCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGTTCTCTGGAAGTGGGTGAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCAAGCACATTTCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 90	轻链	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQP PKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQS RKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 91	DNA 轻链	GACATCGTCTGACACAGTCTCCTGACAGCCTGGCAGTGAGCCTG GGCGAAAGGGCAACCATTAATTGTAGAGCTTCCGAGTCCGTCGAG TACTATGGCACTAGTCTGATGCAGTGGTACCAGCAGAAGCCAGGG CAGCCCCCTAACTGCTGATCTATGCAGCTAGCAACGTGGAGTCC GGAGTCCCAGACCGTTCTCTGGAAGTGGGTGAGGAACCGATTTT ACCCTGACAATTAGTCCCTGCAGGCAGAAGACGTGGCCGTCTAC TATTGTCAGCAGAGCCGCAAGGACCAAGCACATTCGAGGGGGG ACCAAAGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTT ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGC GTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAG CAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGAC CAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum22		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG

[0835]

SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFFMDY
SEQ ID NO: 92	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 93	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGC GCCAGCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACC AGCTACAACATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTG GAATGGATGGGCGACATCTACCCCGGCCAGGGCGACACCTCCTAC AACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACACCAG CACCTCCACCGTGTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCCATG GACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCA
SEQ ID NO: 94	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGL EWMGDIYPGQGDTSYNQKFKGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDT AVYYCARVGGAFPM DYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVAVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 95	DNA 重链	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGC GCCAGCGTGAAGGTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACC AGCTACAACATGCACTGGGTGCGCCAGGCCCCCTGGACAGGGACTG GAATGGATGGGCGACATCTACCCCGGCCAGGGCGACACCTCCTAC AACCAGAAATTCAAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACACCAG CACCTCCACCGTGTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGA CACCGCCGTGTACTACTGTGCTAGAGTGGGCGGAGCCTTCCCCATG GACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCTCAGCTAGC ACCAAGGGCCCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTAC TTCCCCGAGCCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGT ACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCA CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCA AGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCAC ACCTGCCCCCCTGCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCCTCC GTGTTCTGTTCCTCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCA GGACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGG ACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGC ACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACC TACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCAAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCA GCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGCCAGCCACG GGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGGAGATGAC CAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCAGAA CAACTACAAGACCACCCCCAGTGTGGACAGCAGCAGGCGAGCTT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCACTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ

[0836]

(Kabat)		
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 96	VL	AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFATYYCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCAGCACC GGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGA ATATTACGGCACCAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATGTGGAAAG CGGCGTGCCAGCAGATTAGCGGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTT CACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCACCTA CTACTGCCAGCAGAGCCGGAAGGACCCAGCACATTTGGCGGAGG CACCAAGGTGGAATCAAG
SEQ ID NO: 98	轻链	AIRLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQSEDFATYYCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	DNA 轻链	GCCATCAGACTGACCCAGAGCCCCAGCTCCTTTAGCGCCAGCACC GGCGACAGAGTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCGAGAGCGTGGA ATATTACGGCACCAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGAAGCCCGG CAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAATGTGGAAAG CGGCGTGCCAGCAGATTAGCGGGCTCTGGCAGCGGCACCGACTT CACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCACCTA CTACTGCCAGCAGAGCCGGAAGGACCCAGCACATTTGGCGGAGG CACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGT GCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGA GCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGG TGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum23		
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 100	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPMDYWGQGTITVTVSS

[0837]

SEQ ID NO: 101	DNA VH	CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAATGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGACAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 102	重链	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFSTSYNMHWVRQMPGKGLE WMGDIYPGNGDTSYNQKFKGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTA MYYCARVGGAFPM DYWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGPGSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVA VSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVVS NKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 103	DNA 重链	CAGGTGCAATTGGTACAGTCTGGCGCAGAAGTAAAGAAACCAGGA GAGAGTTTGAAAATTTCTTGCAAGGGCAGTGGGTACACATTCACG TCCTACAATATGCACTGGGTGAGACAGATGCCAGGCAAGGGCCTG GAGTGGATGGGAGACATATACCCAGGCAATGGAGACACAAGCTAT AATCAGAAATTCAAAGGACAGGTGACGATCTCCGACAGACAAATCC ATATCTACGGTCTACCTCCAGTGGTCTCACTTAAAGCCTCCGACA CCGCCATGTACTATTGCGCTCGGGTAGGTGGCGCGTTTCCAATGGA CTATTGGGGCCAAGGGACCACAGTAACCGTCAGCTCAGCTAGCAC CAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCAC CAGCGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTT CCCCGAGCCCGTGACCGTGCTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTC CGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTA CAGCCTGTCCAGCGTGGTGACAGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAACACAAGCCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAGAGTGGAGCCCCAAGAGCTGCCACAAGACCCACA CCTGCCCCCCTGCCCAGCCCCAGAGCTGCTGGGCGGACCTCCGT GTTCTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAG GACCCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGAGCCACGAGGA CCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCA CAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCT ACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAGGAATACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTGGCAG CCCCCATCGAAAAGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCACGG GAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCC AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGAGAA CAACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCA GGGCAACGTGTTCACTGTCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAA CCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCCGGCAAG
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 8 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS

[0838]

SEQ ID NO: 104	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 105	DNA VL	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAATA
SEQ ID NO: 106	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGKAP KLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQSRK DPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 107	DNA 轻链	GCAATACAGTTGACACAGAGTCCTTCAAGTTTGTCCGCTTCCGTTG GCGACCGAGTGACAATCACCTGTAGAGCATCCGAGTCAGTGGAGT ATTATGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAAAAGCCAGGGA AAGCCCCAAAGCTGCTGATATATGCCGCGAGTAACGTCGAGTCAG GGGTGCCATCAAGATTCTCCGGTTCGGGTCCGGAACCGACTTCAC ACTGACCATCTCTTCCCTTCAGCCAGAGGACTTCGCTACGTACTTT TGCCAGCAGTCACGGAAGATCCCTCTACTTTCGGAGGTGGGACA AAAGTCGAAATTAACGTACGGTGGCCGCTCCAGCGTGTTTCATC TTCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAG TGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAG CGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAG CACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

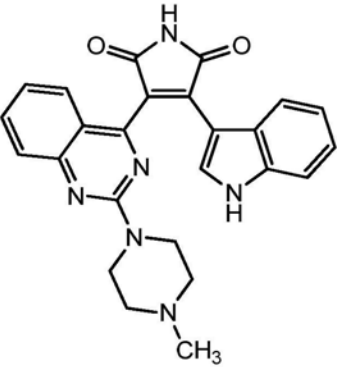
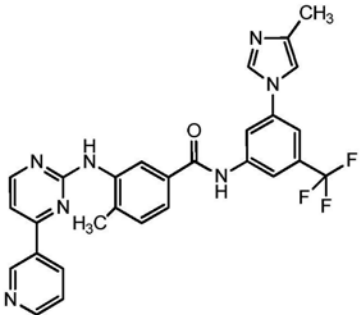
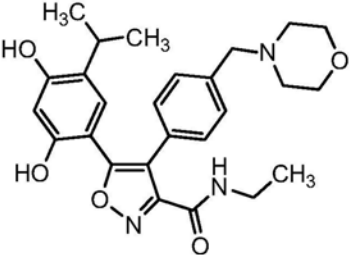
[0839] 表5. 人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列

[0840]

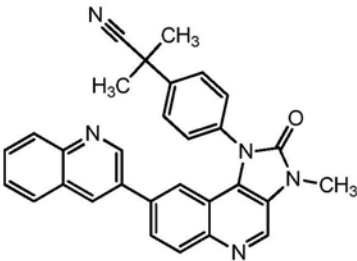
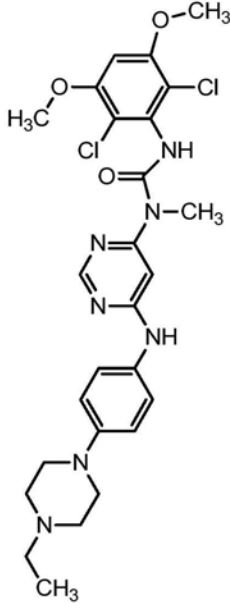
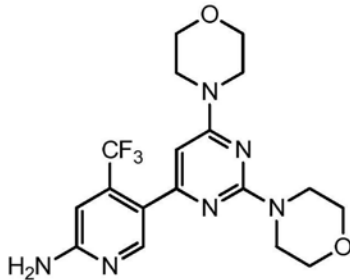
HC	IgG4 (S228P) 突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVSMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 108)
LC	人 κ 恒定区氨基酸序列 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYLSLSS TLTLTKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 109)
HC	IgG4 (S228P) 突变体恒定区氨基酸序列, 缺乏 C-末端赖氨酸 (K) (EU 编号) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDPKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVSMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 110)
HC	IgG1 野生型 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHPKPS NTKVDKRVES KSCDKHTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 111)
HC	IgG1 (N297A) 突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHPKPS NTKVDKRVES KSCDKHTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)
HC	IgG1 (D265A, P329A) 突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHPKPS NTKVDKRVES KSCDKHTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 113)
HC	IgG1 (L234A, L235A) 突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHPKPS NTKVDKRVES KSCDKHTHTCP PCPAEAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVT CVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

[0841] 表6. 挑选的可以与抗TIM-3抗体分子 (例如作为单一活性剂或与本文中描述的其他免疫调节剂组合) 组合施用的治疗剂。通过全文引用把列在这个表中的每个公布掺入本文中, 包括其中所有的结构式。

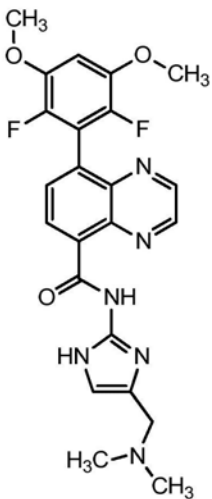
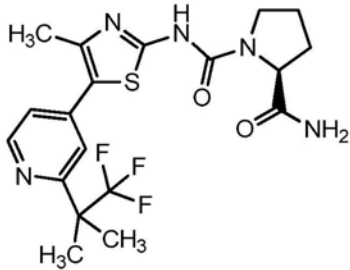
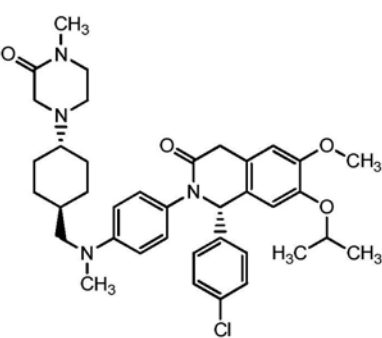
[0842]

化合物编号	通用名 商品名	化合物结构	专利/专利申请 公开文本
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	盐酸尼洛替尼水合物 TASIGNA®	 HCl • H₂O	WO 2004/005281 US 7, 169, 791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8, 450, 310

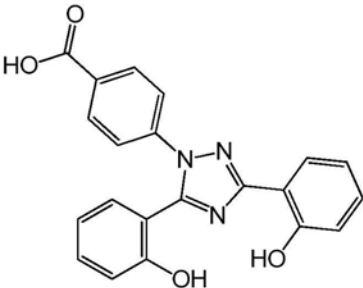
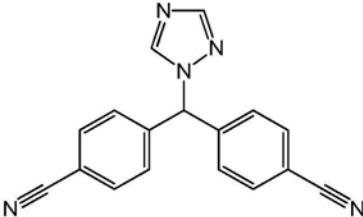
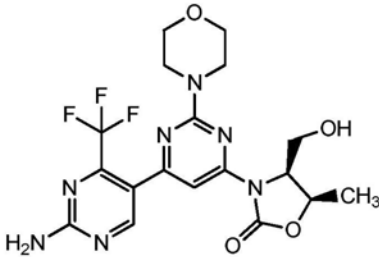
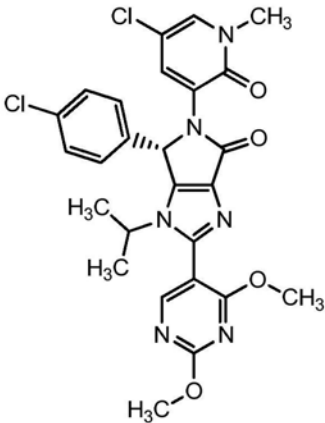
[0843]

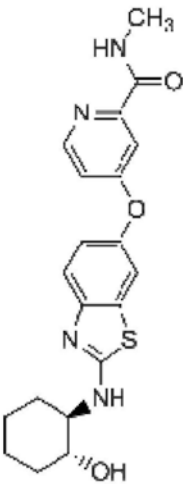
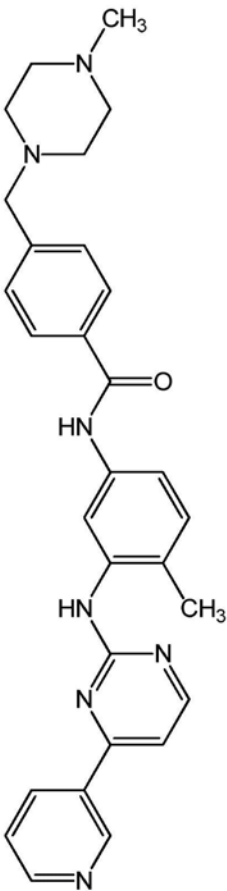
A4	Dactolisib		WO 2006/122806
A5			US 8, 552, 002
A6	布帕尼西 (Buparlisib)		WO 2007/084786

[0844]

A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 抑制剂	WO 2010/149755 US 8, 263, 635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786

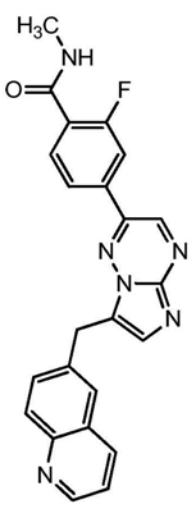
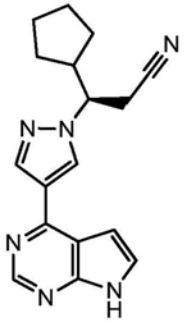
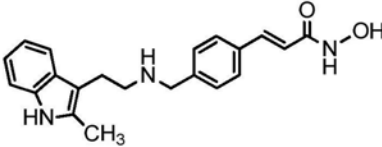
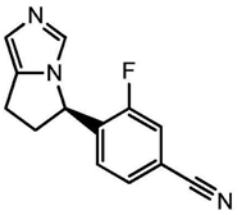
[0845]

A11	地拉罗司 EXJADE®		WO 1997/049395
A12	来曲唑 FEMARA®		US 4, 978, 672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105

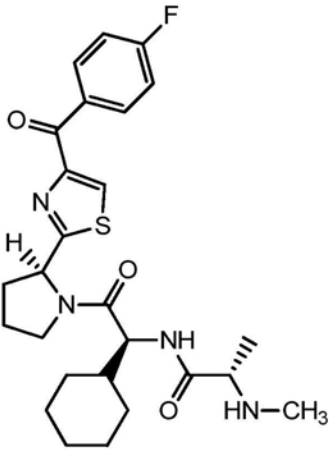
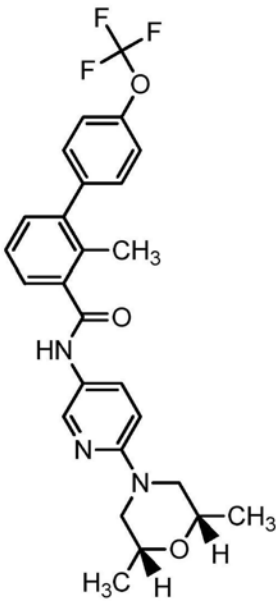
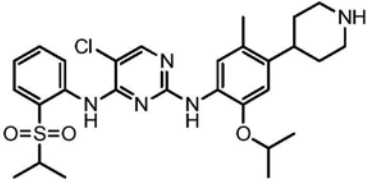
A15			WO2005/0732 24
A16	甲磺酸伊马 替尼 GLEEVEC®	 甲磺酸盐	WO 1999/003854
A17			EP 2099447

[0846]

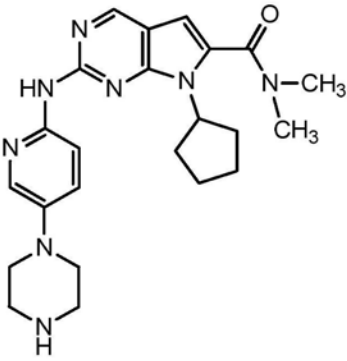
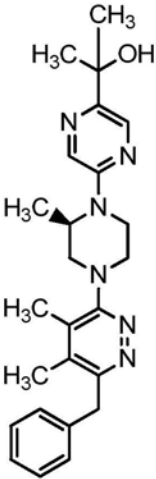
[0847]

		 <p>二盐酸盐</p>	US 7, 767, 675 US 8, 420, 645
A18	磷酸鲁索替尼 JAKAFI®	 <p>H₃PO₄</p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7, 598, 257 WO 2014/018632
A19	帕比司他		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945

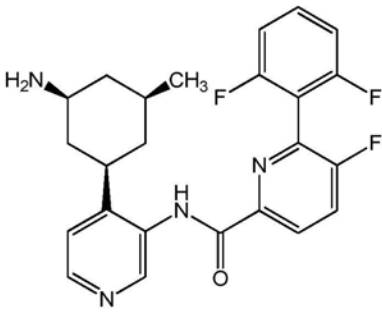
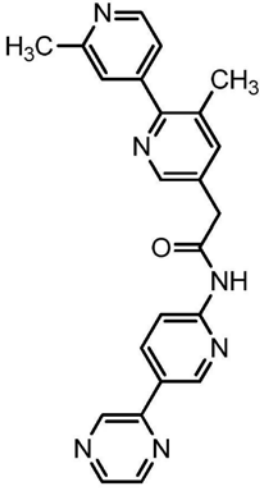
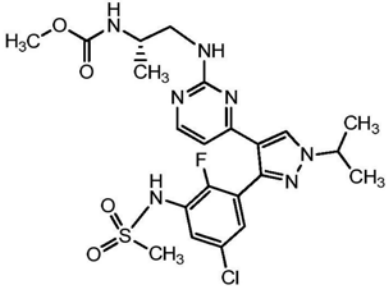
[0848]

A21			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8, 546, 336
A22	磷酸索尼吉布		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8, 178, 563
A23	色瑞替尼 ZYKADIA TM		WO 2008/073687 US 8, 039, 479

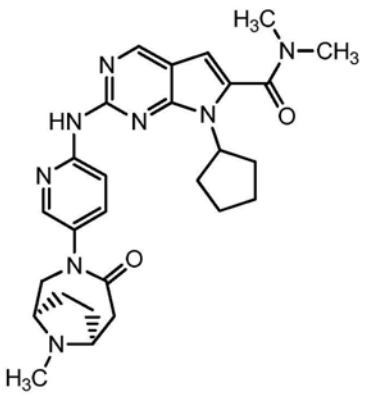
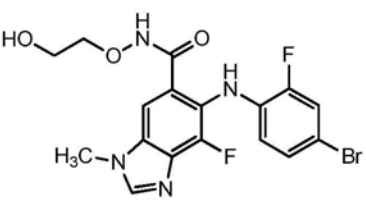
[0849]

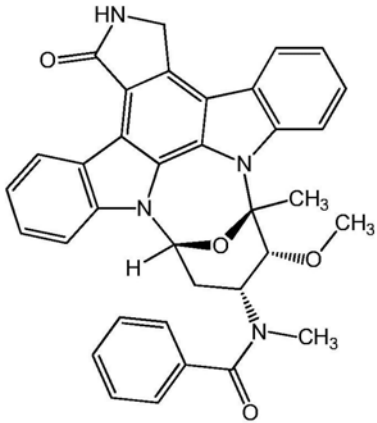
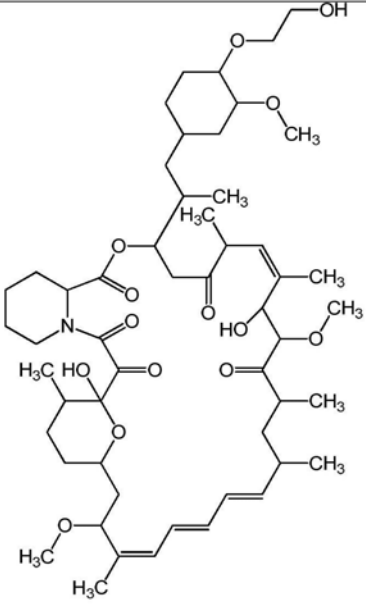
A24			US 8, 415, 355 US 8, 685, 980
A25			WO 2010/007120
A26		人抗 PRLR 单克隆抗体	US 7, 867, 493

[0850]

A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/1066 92
A28			WO 2010/101849
A29	Encorafenib		WO 2011/025927

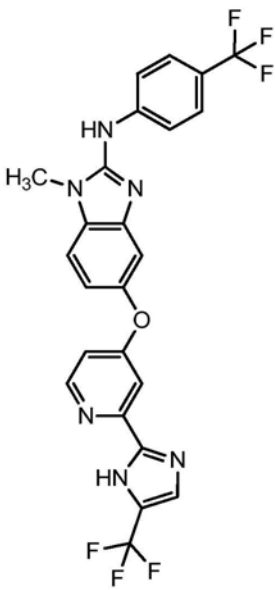
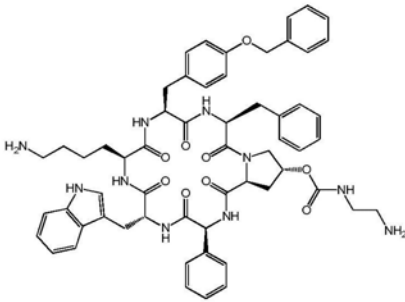
[0851]

A30			WO 2011/101409
A31		人抗 HER3 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、第 [00191]段) 接头: SMCC (参见第 [00117]段 有效负载: DM1 (参见第 [00111]段, 也参见权利要求 29
A33		抗 M-CSF 单克隆抗体或 Fab	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914

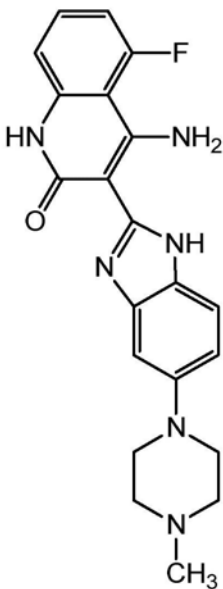
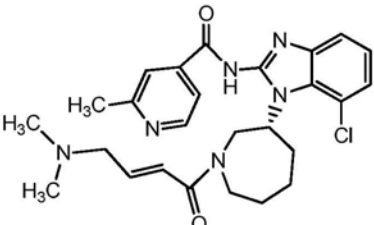
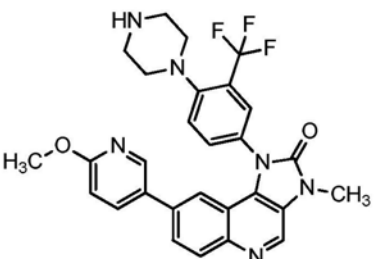
A35	米噪妥林		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785
A36	依维莫司 AFINITOR [®]		WO 2014/085318

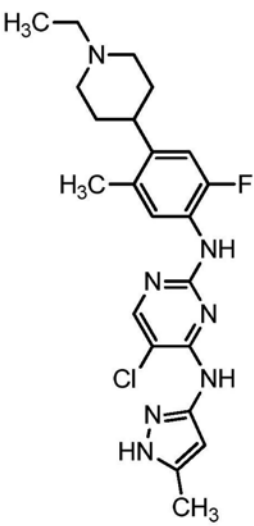
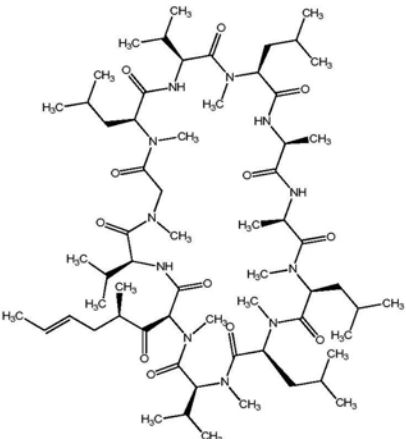
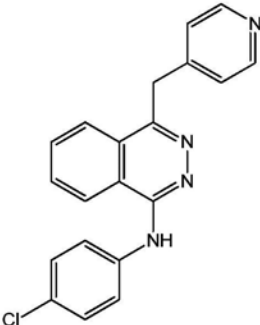
[0852]

[0853]

A37			WO 2007/030377 US 7, 482, 367
A38	二天冬氨酸 帕西瑞肽 SIGNIFOR®		WO2002/0101 92 US 7, 473, 761

[0854]

A39	多韦替尼		WO 2009/115562 US 8, 563, 556
A40			WO 2013/184757
A41			WO 2006/122806

A45			WO 2010/002655
A46	伐司朴达 AMDRAY™		EP 296122
A47	琥珀酸瓦他 拉尼	 <p>琥珀酸盐</p>	WO 98/35958
A48		IDH 抑制剂	WO2014/1411 04
A49		BCR-ABL 抑制剂	WO2013/1716

[0856]

[0857]			39 WO2013/1716 40 WO2013/1716 41 WO2013/1716 42
	A50	cRAF 抑制剂	WO2014/1516 16
	A51	ERK1/2 ATP 竞争性抑制剂	PCT/US2014/0 62913

[0858] 表7. 参见实施例。

[0859] 表8. 参见实施例。

[0860] 表9. 参见实施例。

[0861] 表10. 参见实施例。

[0862] 表11. 参见实施例。

[0863] 表12. 参见实施例。

[0864] 表13. 参见实施例。

[0865] 表14. 参见实施例。

[0866] 表15. 参见实施例。

[0867] 表16. 参见实施例。

实施例

[0868] 实施例1. ABTIM3和其它抗TIM-3抗体的表征。

[0869] 测定了几组抗TIM-3抗体与表达TIM-3的细胞的结合。通过表面等离子共振测定的两种这样的抗体ABTIM3和抗TIM-3#2的解离常数 (KD) 被概括在图2A中。在图2B和2C中, 利用流式细胞术测定了包括 ABTIM3在内的各种抗TIM-3抗体的结合。其次, 测定了三种抗体 ABTIM3、抗TIM-3#2和抗TIM-3#3以及对照抗体在被食蟹猴TIM-3转染的细胞中与食蟹猴TIM-3结合的能力。图2D显示在所测试的三种抗体中, ABTIM3具有最强的对于食蟹猴TIM-3的亲和力。图2E测试了七种抗人TIM-3抗体与食蟹猴TIM-3结合的能力, 并且显示ABTIM3以最高的亲和力结合。总的说来, 实验指示ABTIM3具有强的 (低于纳摩尔的) 对于人和食蟹猴TIM-3这两者的亲和力。

[0870] 也通过流式细胞术测定了包括ABTIM3在内三种抗TIM-3抗体与在 CHO细胞中表达的人TIM-4和在细胞中表达的鼠TIM-3结合的能力。人 TIM-3与人TIM-4具有大约23%的序列同一性。鼠TIM-3与人TIM-3具有大约66%的序列同一性以及食蟹猴TIM-3具有64%的序列同一性。来自的这些测定的结果显示ABTIM3不与人TIM-4结合。ABTIM3也不与鼠TIM-3交叉反应。将上面描述的结合测定结果联系在一起, ABTIM3 抗体对于人和食蟹猴TIM-3特异性的。

[0871] 在交叉阻断实验中, 显示ABTIM3交叉阻断抗TIM-3#2, 这提示这些抗体与彼此靠近并且可能重叠的表位结合, 然而两个表位不必要地是相同的。

[0872] 还评定了TIM-3抗体(例如ABTIM3)与表达TIM-3的活化的PBMC 结合的能力。在10ng/mL重组的人IL-12存在下,采用与板结合的 CD3/CD28(每一种1mg/ml)刺激来自供体的完整的人PBMC持续10天。用蔗糖糖处理细胞以除去死细胞并且采用相同的刺激重新激活细胞持续三天。比较与TIM-3结合的抗体,例如ABTIM3和抗TIM-3#2,并且把抗 PD-1、抗PD-L1和抗LAG-3抗体以及小鼠IgG1用作对照抗体。采用在从0.001到100mg/ml各种浓度下的抗体培育细胞,并且通过流式细胞术分析所述抗体与所述细胞的结合。针对CD4或CD8阳性群对细胞进行门控,并且把关于每一种抗体和浓度的平均荧光强度(MFI)绘制在图上。然后计算离解常数(KD)值。把来自所述测定的所述结果显示在下面的表7 中。

[0873] 表7.关于抗TIM-3与活化的PBMC结合的 K_D 值

[0874]	抗体	CD4 门 控 的 PBMC K_D	CD8 门 控 的 PBMC K_D
	ABTIM3	0.29 nM	0.30 nM
	抗 TIM-3 #2	2.84 nM	3.14 nM
	抗 PD-L1 对照	0.20 nM	0.30 nM
	抗 LAG-3 对照		2.33 nM
	抗 PD-1 对照	22.8 nM	85.9 nM

[0875] 这些结果证明ABTIM3能够与在活化的PBMC上表达的TIM-3结合。

[0876] 实施例2.与TIM-3结合的抗TIM-3抗体的结构域分析。

[0877] TIM-3具有胞外IgV结构域和粘蛋白结构域。利用重组构建体确定了被五种抗体中的每一种结合的TIM-3的区,该重组构建体采用PD-1的IgV 结构域替换了TIM-3的IgV结构域,并且这种构建体被描绘在图3A中。图3B显示抗TIM-3单克隆抗体(抗TIM-3#3)和两种抗PD-L1对照单克隆抗体(抗PD-L1#1和#2)与图3A嵌合蛋白结合,而抗TIM-3#2和ABTIM3 基本上不结合。这个结果提示抗TIM-3单克隆抗体抗TIM-3#2和ABTIM3 与TIM-3的IgV结构域结合,而抗TIM-3#3与TIM-3的粘蛋白结构域结合。针对重组构建体,计算了关于每一种测试的抗体的解离常数(K_D)值,显示在表8中。

[0878] 表8.关于与PD-L1 IgV/TIM-3粘蛋白构建体结合的KD值

[0879]	抗体	抗原	K_D
	抗PD-L1#1	PD-L1 IgV结构域	0.52nM
	抗PD-L1#2	PD-L1 IgV结构域	0.38nM
	抗TIM-3#3	TIM-3粘蛋白结构域	2.71nM
	抗TIM-3#2	TIM-3	不与嵌合蛋白结合
	ABTIM3	TIM-3	不与嵌合蛋白结合

[0880] 实施例3.通过抗TIM-3抗体阻断TIM-3与PtdSer的结合。

[0881] TIM-3与PtdSer(磷脂酰丝氨酸)结合,该PtdSer是典型地存在于程序性死亡细胞而非正常细胞的表面上的脂质。在促进PtdSer在所述细胞的表面上积累(当程序性细胞死

亡诱导时,PtdSer从内膜翻转到向外暴露)的条件下培养抗CD95处理的WR19L (Fas) 细胞。把TIM-3-Ig (与Ig Fc区融合的huTIM-3胞外域) 添加到细胞中,并且在各种抗体的存在下,测定TIM-3-Ig与细胞的结合。如图4中所示,包括ABTIM3、抗TIM-3#5和抗TIM-3#2在内的几种抗TIM-3mAb抑制TIM-3与PtdSer的结合。

[0882] 实施例4.通过抗TIM-3抗体增强CD4+分泌IFN- γ 。

[0883] 测定了四种抗体增强IFN- γ 分泌和IL-12增殖的能力。这个测定使用下列观测:高剂量的IL-12诱导TIM-3的表达并且在T细胞中产生耗尽的表现型(参见Yang等人, J.Clin.Invest.122:4p1271 2012)。图5A显示四个组,其每一个指示当把细胞暴露于选自ABTIM3、抗TIM-3#2、mIgG1 和抗PD-L1抗体(抗PD-L1对照)的抗体时的实验结果。在PMA/离子霉素再刺激并且将细胞固定和透化以后,通过流式细胞术测定所得的IFN- γ 水平(Y轴)以及通过CFSE荧光测定增殖(X轴)。图5B定量了在暴露于这四种抗体的细胞中IFN- γ 的表达。在图5B中棒从左至右对应于抗体 ABTIM3、抗TIM-3#2、抗PD-L1对照和mIgG1。

[0884] 实施例5.阻断TIM-3在体外增强功能活性。

[0885] 5.1阻断TIM-3在体外增强纯化的NK细胞的细胞毒性活性

[0886] TIM-3是内源性地NK(天然的杀伤细胞)细胞上被高度地表达的;在活化的NK细胞上,它的表达被进一步诱导。TIM-3可以起作用以限制NK 细胞功能,正如其它抑制性受体所做的那样。参见Ndhlovu等人,Blood 119:3734,2012,和Silva等人,Cancer Immunol Res 2:410,2014。因此,测定了ABTIM3和其它抗TIM-3抗体增强NK细胞细胞毒性活性的能力。

[0887] 在这个测定中,通过阴性珠子选择从全血中纯化了NK细胞,然后在37℃与抗体(10⁶g/mL)一起培育。在1小时以后,添加靶K562细胞。在37℃培育4小时以后,测定K562细胞的杀伤百分数。相对于抗TIM-3#2 或同种型对照,抗体ABTIM3导致升高的K562细胞的杀伤水平。

[0888] 5.2阻断TIM-3增加来自自体的T-DC共培养物的增殖

[0889] 可以在树突细胞(DC)和T细胞上表达TIM-3。把幼稚T细胞和树突细胞从供体样品中分离出来。在抗CD3/CD28的存在下,共培养幼稚T细胞和常规的DC持续四天。以不同的剂量0.01mg/mL、0.1mg/mL、1 mg/mL、5mg/mL和25mg/mL,向共培养物添加ABTIM3。通过CFSE增殖测定检测细胞增殖,该测定依靠CFSE着色的稀释来检测增殖细胞。

[0890] 如图22中所示,在每个测试的剂量下,与无抗体和小鼠同种型(IgG1) 对照相比,ABTIM3的存在导致增殖细胞的增加,正如由CFSE稀释的细胞所代表的那样。

[0891] 实施例6.对人源化的抗TIM-3抗体的表征。

[0892] 6.1人源化的抗TIM-3抗体的产生

[0893] 通过把CDR(例如在图3中提供的)移植到人IgG4恒定区,同时稳定化的绞链区包含S228P突变,把鼠抗TIM-3抗体ABTIM3人源化。通过在HCDR的第6位(Kabat)或HCDR2的第4位(Chothia),使推定的脱酰胺作用位点从N突变为S或Q来除去脱酰胺作用位点。其它修饰包括利用替代的构架。独特的重链和轻链以各种组合方式组合而产生小的独特的人源化的mAb库。

[0894] 6.2结合测定

[0895] 在荧光活化的分选测定中,通过与亲本鼠抗TIM-3抗体的竞争性结合,测试了所产生的人源化的mAb的结合的能力。在图7中显示了描绘来自基于FAC的竞争测定的结果的代

表性的图,其在亲本鼠抗TIM-3抗体和4种人源化的抗TIM-3抗体 (ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum07和ABTIM3-hum08) 以及hIgG4对照之间,比较了结合。

[0896] 来自多个表面等离子共振Biacore结合测定的关于一组人源化的抗TIM-3抗体的结果被概括在表9中。

[0897] 表9.关于一组抗TIM-3抗体的Biacore KD值

[0898]

克隆	KD (nM)	KD (nM)	KD (nM)	KD (nM)
	4.7.14	4.29.14	5.1.14	5.30.14
ABTIM3-hum02		0.308	0.269	0.174
ABTIM3-hum03		0.351	0.16	0.314
ABTIM3-hum05		0.313	0.279	0.332
ABTIM3-hum06		0.498	0.214	0.364
ABTIM3-hum09				0.161
ABTIM3-hum10				0.107
ABTIM3-hum11				0.194
ABTIM3-hum12				0.355
ABTIM-hum01				0.23
ABTIM-hum04				0.172
ABTIM3-hum01	0.103		0.114	0.193
ABTIM3-hum07	0.135		0.199	0.196
ABTIM3-hum08	0.123		0.309	0.175
ABTIM3-hum04	0.216			

[0899] 证明所有测试的人源化的mAb具有彼此相同以及与亲本鼠抗TIM-3抗体相同的亲和力和,在0.1-0.5nM KD之内。

[0900] 6.3与表达TIM-3的细胞的结合

[0901] 利用在实施例1中描述的荧光活化的细胞分选和Biacore测定,测定了人源化的抗TIM-3抗体与表达TIM-3的细胞的结合。在图8A中,利用流式细胞术测定了各种人源化的抗TIM-3抗体与被人TIM-3转染的细胞的结合。把ABTIM3用作阳性对照。阴性对照包括hIgG4、山羊抗人和山羊抗小鼠二级Ab-FITC。使用来自流式细胞术竞争测定的所述结果来确定关于表达人TIM-3的细胞的解离常数(KD),如下面的表10中所示。

[0902] 表10.关于与表达huTIM-3的细胞结合的KD值。

[0903]

抗体	K _D (nM)
ABTIM3-hum03	0.887
ABTIM3-hum11	0.906
ABTIM3-hum21	0.917
ABTIM3	1.04

[0904] 还进行竞争性结合测定,以评定当在亲本鼠抗体ABTIM3存在时,人源化的抗TIM-3抗体ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11与表达人TIM-3 的细胞的结合。如图8B中所示,人源化的抗TIM-3抗体与ABTIM3竞争。

[0905] 在Biacore测定中,通过表面等离子共振测定了针对重组的 TIM-3-Ig融合蛋白的两种人源化的抗TIM-3抗体的KD值,如表11中所示。

[0906] 表11.关于TIM-3-Ig的Biacore K_D 值

		食 蟹 猴			大 鼠
		TIM-3/Fc	huTIM-3/his	mTIM-3/his	TIM-3/Fc
[0907]	ABTIM3-hum03	KD(M)	1.04E-09	1.24E-10	
		KD(M)	3.89E-09	1.84E-10	
		KD(M)	3.08E-09	7.58E-11	5.10E-08
		平 均	2.67E-09	1.28E-10	
[0908]	ABTIM3-hum11	KD(M)			
		KD(M)	1.24E-09	1.55E-10	
		KD(M)	3.14E-09	2.26E-10	
		KD(M)	5.04E-09	1.09E-10	2.97E-07
		平 均 KD (M)	3.14E-09	1.63E-10	

[0909] 这些结果显示人源化的TIM-3抗体具有与人和食蟹猴蛋白质相似的结合亲和力。和与huTIM-3/Fc的结合亲和力相比,人源化的TIM-3抗体显示非常弱的与大鼠TIM-3/Fc蛋白的结合亲和力,在1/1000的量级。

[0910] 实施例7:人TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物的X射线晶体结构

[0911] 确定了与人源化的抗TIM-3抗体ABTIM3-hum21 (SEQ ID NO:221 和222、表12)的Fab片段结合的人TIM-3 (IgV结构域、SEQ ID NO:220、表12)的晶体结构。正如下面详述的那样,使TIM-3与MGB220 Fab在哺乳动物细胞中共表达而产生纯化的复合物。然后使用蛋白质晶体学来产生关于与ABTIM3-hum21 Fab结合的TIM-3的原子解析数据,以确定表位。ABTIM3-hum21是来自亲本鼠抗体的人源化的抗体,其包含IgG1构架和 SEQ ID NO:84可变的轻链以及SEQ ID NO:88可变的轻链。ABTIM3-hum21在重链CDR2中与本文中描述的其它人源化的抗TIM抗体相差仅仅一个氨基酸并且这个不同的氨基酸(Gln55)远离($> 6 \text{ \AA}$)表位,因此不会改变抗原的结合,其指示获得的晶体结构结果适用于本文中描述的其它人源化的抗体。

[0912] 7.1蛋白质生产

[0913] 产生的TIM-3和ABTIM3-hum2序列1的晶体学被显示在表12中。TIM-3的构建体包含人TIM-3(UniProt鉴定器Q8TDQ0,SEQ ID NO: 129)的残基22至130(带下划线的)以及来自重组表达载体的N-和C-端残基(以小写字母显示,SEQ ID NO:130)。把来自小鼠IgG kappa轻链的N端信号序列用于TIM-3的分泌表达并且在表达期间将其切除,留下TIM-3的完整的N-端。使所述TIM-3的C-端与6x His标签(SEQ ID NO:133)融合,用于纯化。关于ABTIM3-hum21 Fab,显示了重(SEQ ID NO:131)和轻(SEQ ID NO:132)链的序列。

[0914] 表12:用于晶体结构测定的氨基酸序列

构建体	氨基酸序列	SEQ ID NO
人 TIM-3 (Q8TDQ0)	MFSHLPFDCVLLLLLLLLLTSSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLLKLVKPAKVTPAPTRQRDFTAAAFPRMLTTRGHGPAETQTLGSLPDINLTQISTLANELRDSRLANDLRDSGATIRIGIYIGAGICAGLALALIFGALIFKWYSHSKEKIQNLSLISLANLPPSGLANAVAEGIRSEENIYTIEENVYEEVEEPNEYCYVSSRQQPSQPLGCRFAMP	129
人 TIM-3 表达构建体	metdtlllwvlllwvpgstgSEVEYRAEVGQNAYLPCFYTPAAPGNLVPVCWGKGACPVFECGNVVLRTDERDVNYWTSRYWLNQDFRKGDVSLTIENVTLADSGIYCCRIQIPGIMNDEKFNLLKLVKhhhhhh	130
ABTIM3-hum2 1 Fab 重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMQYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH	131
ABTIM3-hum2 1 Fab 轻链	DIVLTQSPDLSAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	132

[0916] 在 **Expi293**[®] 细胞中与ABTIM3-hum21Fab共表达TIM-3而产生复合物,用于晶体学。详细地,把0.3mg编码TIM-3的质粒与0.15mg编码 ABTIM3-hum21 Fab重链的质粒和0.15mg编码ABTIM3-hum21 Fab轻链的质粒混合,稀释到30ml**Opti-MEM**[®] I培养基(Life Technologies)中,并且与1.5mg聚乙烯亚胺(Polysciences)一起在相同的培养基中培育持续 30分钟。然后把混合物添加到0.6L **Expi293**[®] 细胞中用于转染,该 **Expi293**[®] 细胞以2百万个细胞/ml生长在处于37℃的具有8%CO₂的在Expi293?表达培养基(Life Technologies)中的悬浮液中。在5天以后,通过离心收获包含TIM-3/ABTIM3-HUM21 Fab复合物的培养基。把5ml次氨基三乙酸镍树脂添加到培养基中并且在4℃保持搅拌过夜。第二天,把珠子装填到重力柱中,并且用补充了20mM咪唑的25mM Hepes pH 7.4,150mM NaCl(HBS)洗涤。采用3倍柱体积(CV)的含有500mM咪唑的HBS洗脱复合物,然后在4℃在HBS中透析过夜。第二天,把复合物与1/10(w/w)的PNGaseF(内部纯化的)一起在37℃培育过夜而除去N联糖基化。在去糖基化以后,使混合物重新与5ml次氨基三乙酸镍树脂结合,用HBS洗涤

而除去PNGaseF,并且采用HBS加500mM咪唑洗脱。然后浓缩洗脱物并且负载到在HBS中平衡的HiLoad 16/600Superdex 75PG (GE Healthcare) 大小排阻柱上。通过SDS-PAGE分析包含纯化的 TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物的峰值馏分,汇集并且浓缩,用于结晶。

[0917] 7.2结晶和结构测定

[0918] 把TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物浓缩到12.5mg/ml,以20,000 g离心持续10分钟,并且筛选用于结晶。在20℃通过悬滴汽相扩散生长晶体用于数据收集。详细地,使0.1μl TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物与0.1μl的包含0.04M磷酸二氢钾、16% (w/v) PEG 8000和20% (v/v) 甘油的贮备溶液混合。然后使滴对45μl相同的贮备溶液达成平衡。在数据收集之前,使晶体在液氮中急骤冷却。

[0919] 在Advanced Photon Source (Argonne National Laboratory, 美国) 的束线17-ID处收集衍射数据,并且利用Autoproc (版本1.1.5, Global Phasing, LTD) 进行加工。在空间群 $P2_1$ 中,把TIM-3/ABTIM3 hum21 Fab 的数据加工到**2.0Å**,其具有晶胞尺寸 **$a = 84.3\text{Å}$, $b = 93.0\text{Å}$, $c = 85.3\text{Å}$** , $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 114^\circ$, 和 $\gamma = 90^\circ$ 。利用Phaser (版本2.5.5, McCoy等人, (2007) J. Appl. Cryst. 40:658-674) 与小鼠TIM-3 (PDB ID: 3KAA) 和Fab (内部结构) 的结构作为检索模型,通过分子置换解析了复合物的结构。把最后的模型插入Coot (版本0.6pre, Emsley&Cowtan (2004) Acta Cryst. D60:2126-2132) 中并且利用Phenix (版本1.9, Afonine等人, (2012) Acta Cryst. D68:352-367) 改良。Rwork和Rfree值分别是17.5%和22.1%;并且键长和键角的均方根 (r.m.s) 偏差值分别是**0.007Å**和1.1°。

[0920] 把表位定义为通过CCP4程序套 (版本6.2.0, Winn等人, (2011) Acta. Cryst. D67:235-242) 鉴定并且列在表13中的包含距离ABTIM3-hum21 Fab 中的任何原子在**5Å**之内的原子的TIM-3的残基。在不对称单元 (在结晶中最小的单一单元) 中有2个拷贝的TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物,只有那些在这两个拷贝中常见的与抗体接触的残基被列为表位残基。

[0921] 7.3在TIM-3上ABTIM3-hum21的表位

[0922] 使用TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab复合物的晶体结构来鉴定 ABTIM3-hum21在TIM-3上的表位。由ABTIM3-hum21在TIM-3上产生的相互作用表面是由几个连续的和连续的 (即非毗连的) 序列即残基 Val24、Glu25、Tyr26、Phe39、Tyr40、Thr41、Gly56、Ala57、Cys58、Pro59、Val60、Phe61、Ser105、Gly106、Ile107、Asn119、Asp120、Glu121、Lys122、Phe123、Asn124、Leu125、Lys126、Leu127和Val128形成的,正如在表13中详述的那样。这些残基形成被ABTIM3-hum21识别的示例性的三维构象表位 (图9)。

[0923] 表13: 在人TIM-3和ABTIM3-hum21之间的相互作用。按照在 UniProt入口Q8TDQ0 (SEQ ID NO:219) 中那样,对残基进行编号。基于它们的线性氨基酸序列 (SEQ ID NO:221和222),对所述抗体的残基进行编号,并且标记相应的链 (“H”代表重链,“L”代表轻链)。这里显示的TIM-3 残基在距离ABTIM3-hum21中的原子**5Å**之内具有至少一个原子,说明可能的水介导的相互作用。

[0924]

TIM-3		ABTIM3-hum21		
氨基酸	编号	氨基酸	编号	链
Val	24	Ala	102	H
		Asp	98	L
Glu	25	Tyr	31	L
		Arg	96	L
Tyr	26	Tyr	31	L
Phe	39	Ser	31	H
		Tyr	52	H
Tyr	40	Ser	31	H
		Thr	28	H
Thr	41	Thr	28	H
Gly	56	Thr	34	L
Ala	57	Phe	103	H
		Thr	34	L
		Asn	57	L
		Tyr	53	L
		Ala	54	L
Cys	58	Tyr	53	L
		Asn	57	L
Pro	59	Asn	57	L
		Tyr	53	L
Val	60	Asn	57	L
		Tyr	53	L
		Val	58	L
		Ser	60	L
		Glu	59	L
Phe	61	Ser	60	L
Ser	105	Tyr	32	L
Gly	106	Tyr	31	L
		Tyr	32	L
Ile	107	Phe	103	H
		Thr	34	L
		Tyr	31	L
		Leu	36	L
Asn	119	Ser	60	L
Asp	120	Tyr	32	H
Glu	121	Tyr	32	H
		Thr	28	H
Lys	122	Tyr	32	H
		Gly	100	H

[0925]

	Phe	123	Tyr	53	L
			Glu	59	L
			Gly	100	H
			Gly	101	H
			Tyr	32	H
	Asn	124	Phe	103	H
			Ala	102	H
			Pro	104	H
			Tyr	53	L
	Leu	125	Ala	102	H
	Lys	126	Ala	102	H
			Tyr	31	L
			Leu	36	L
			Ser	95	L
			Lys	97	L
	Leu	127	Tyr	31	L
	Val	128	Tyr	31	L
			Tyr	32	L

[0926] 7.4 ABTIM3-hum21对TIM-3配体

[0927] 对被抗TIM-3抗体识别的TIM-3的表位的鉴定,指示与一些TIM-3 配体的结合可以被抗体结合所瓦解。TIM-3的已知的配体包括 CEACAM-1、磷脂酰丝氨酸 (PtdSer)、HMGB1和半乳凝集素-9 (Gal-9)。

[0928] 关于CEACAM-1,最近的研究已经显示CEACAM-1是TIM-3的配体介导T细胞抑制的能力所需要的,并且这种相互作用在调节自体免疫和抗肿瘤免疫中具有至关重要的作用 (Huang 等人, (2014) Nature)。该同一个研究还在生物化学上和在结构上这两方面鉴定了TIM-3的介导它与 CEACAM-1的结合的至关重要的氨基酸残基 (图10A)。在TIM-3上的 ABTIM3-hum21表位与包括C58、N119和K122在内的这些结合 CEACAM-1的残基相重叠 (图10A)。例如, K122形成CEACAM-1的氢键 N42,但是被ABTIM3-hum21完全阻断 (图10B)。把从 TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab和TIM-3/CEACAM-1 (PDB ID: 4QYC) 复合物获得的晶体结构叠置,导致在ABTIM3-hum21和CEACAM-1之间显著的抵触 (图10C)。总而言之,这些数据提示ABTIM3-hum21破坏CEACAM-1结合。

[0929] 关于PtdSer, TIM-3的FG环和CC' 环形成口袋 (经常被称为依赖于金属离子的配体结合位点 (MILIBS)), 已经通过晶体结构显示该口袋同时与 Ca²⁺和PtdSer结合 (DeKruyff 等人, (2010) J Immunol. 184 (4): 1918-1930)。这种结合被认为帮助表达TIM-3的细胞参与和穿透程序性死亡细胞 (其显示PtdSer) 的膜, 用于吞没作用。TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab的晶体结构指示ABTIM3-hum21与人TIM-3IgV结构域的所述 PtdSer结合环结合; 并且抗体的冲角暗示它将会防止PtdSer介导的TIM-3 的膜渗透 (图11)。

[0930] 关于HMGB1, 已经报道了它与TIM-3相互作用来帮助与肿瘤相关联的树突细胞抑制核酸介导的先天性免疫应答 (Chiba等人, (2012) Nat. Immunol. 13 (9): 832-842)。已经显示TIM-3在第62位 (在鼠中的Q, 在人TIM-3中的E) 的氨基酸残基对于小鼠HMGB1与小鼠TIM-3结合是重要的。E62不存在于ABTIM3-hum21表位中, 然而它非常靠近两个表位残基V60和

F61,因此存在着ABTIM3-hum21可以阻断HMGB1结合的机会,这取决于HMGB1对TIM-3的冲角。

[0931] 关于Gal-9,已经显示它与小鼠TIM-3结合而负调节Th1免疫应答 (Zhu等人,(2005) Nat. Immunol. 6 (12):1245-1252)。然而,也已经报道了人TIM-3在T细胞上不充当Gal-9的受体 (Leitner等人,(2013) PLoS Pathog. 9 (3):e1003253)。从人TIM-3/ABTIM3-hum21 Fab的晶体结构中,在小鼠TIM-3中提出的Gal-9结合位点中有一半没有在人TIM-3中被保留 (在小鼠TIM-3中的N74和N90,在人TIM-3中变成D74和R89),在人TIM-3中这一半位点将不能够结合Gal-9。剩下的一半位点 (在人TIM-3中的N33和N99) 被保留了,但是远离TIM-3上ABTIM3-hum21表位 (图 9A)。因此,即使Gal-9是人TIM-3的配体,ABTIM3-hum21也不会破坏 Gal-9与人TIM-3的结合。

[0932] 7.5氢-氘交换实验设置

[0933] 利用与文献中那些方法类似的方法 (Chalmers等人,(2006) Anal. Chem. 78 (4):1005-1014) 进行HDx/MS测定。在Waters HDx/MS平台上进行实验,该平台包括LEAP自动取样器、nanoACQUITY UPLC和Synapt G2质谱仪。被用于标记人TIM-3的蛋白质主链(aa22-135; SEQ ID NO: 139)的氘缓冲液是含有氘的25mM HEPES,150mM NaCl,5mM CaCl₂ pH7.4;在溶液中,氘的总的百分数是94.2%。对于在不存在抗体时人TIM-3 (aa22-135)的氘标记测定,利用100?l在冷却的试管中的氘缓冲液稀释300 pmol的7.7?l体积的人TIM-3 (aa22-135),并且在4℃在旋转器上培育持续15分钟。然后用100?l冷的猝灭缓冲液在2℃猝灭标记反应持续5分钟,随后注射到LC-MS系统上,用于自动化的胃蛋白酶消化和肽分析。

[0934] 关于在存在抗体时人TIM-3 (aa22-135)的氘标记测定,首先把400 pmol的ABTIM3-hum03或ABTIM3-hum11固定在Thermo Protein G Plus珠子上并且利用二琥珀酰亚胺基辛二酸(DSS)交联。为了进行标记测定,把抗体珠子(包含400pmol抗体)与300pmol人TIM-3 (aa22-135)一起在4℃培育持续25分钟。在25分钟以后,用200?l的HEPES缓冲液洗涤珠子。然后添加200?l冷却的氘缓冲液(87.5%氘)并且在4℃培育复合物持续15分钟。在15分钟以后,旋出氘缓冲液并且用放置在冰上的200?l冷的猝灭缓冲液猝灭标记反应持续4分钟。在离心机中旋转样品持续30秒以后,把猝灭的溶液注射到LC-MS系统上,用于自动化的胃蛋白酶消化和肽分析。

[0935] 所有的氘交换测定都是使用1M TCEP和6M尿素(pH 2.6)猝灭的。在猝灭以后,利用多孔酶固定化的胃蛋白酶(Poroszyme Immobilized Pepsin)柱(2.1x 30mm),在12℃使交换后的抗原承受在线的胃蛋白酶消化,随后捕获在Waters Vanguard HSS T3捕集柱上。把肽从捕集柱上洗脱下来,并且在Waters BEH C18 1x 100mm柱(保持在1℃)上,以40?l/分钟的流速,利用2至35%B的二元的8.4分钟梯度(流动相A是99.9%水和0.1%甲酸;流动相B是99.9%乙腈和0.1%甲酸)分离。

[0936] 7.6氢-氘交换结果

[0937] 关于人TIM-3,93%的所述序列是通过如图18中所示的氘交换监测的。在这幅图中,每个棒代表在所有的氘交换测定中监测的肽。关于在抗体的结合状态和未结合状态之间的差示测定,检查在两种状态之间在氘摄取方面的差别是能够提供信息的。在图19中,负值指示相对于单独的TIM-3,TIM-3抗体复合物经历较少的氘摄取。氘摄取的减少可能起因于所述区域受到保护而避免可交换的氘或氢键网络的稳定化作用。相比之下,正值指示相对于单独的TIM-3,复合物经历更多的氘摄取。氘摄取的增加可能起因于氢键网络的去稳定

化作用(即蛋白的局部展开)。

[0938] 除了ABTIM3-hum03在HCDR2中在第55位具有谷氨酰胺,而 ABTIM3-hum11在HCDR2中在第55位具有天冬酰胺之外, ABTIM3-hum03与ABTIM3-hum11共享相同的CDR。ABTIM3-hum03 与ABTIM3-hum21共享相同的CDR区。一个人预期这些抗体在TIM-3 上具有相同的表位。从图19中,一个人观察到ABTIM3-hum03和 ABTIM3-hum11展示相同的保护轮廓,这与两种抗体共享相同的表位一致。更加仔细地检查图19揭示:当使TIM-3与两种抗体中的任何一个复合时,TIM-3的许多区域发生显著的保护,其典型地被定义为小于或等于- 0.5Da的保护(Houde等人(2010) J.Pharma.Sci.100 (6):2071-2086)。关于广义保护的观察提示两种抗体中的任何一个与TIM-3抗原的结合引起 TIM-3中氢键网络的广泛的稳定化。这种广义保护是除了起因于溶剂对在抗体-抗原界面处的所述表位的屏蔽的保护之外的保护。鉴于广义保护的显著数量,基于抗体结合排列TIM-3的最受保护区域的等级次序来勾画可能参与所述表位的所述区域是有益的。基于ABTIM3-hum03或 ABTIM3-hum 11结合的最受保护的TIM-3区域包括区域23-25(EVE)、41-61(TPAAPGNLVPVCWGKGACPVF,SEQ ID NO:140)、73-77(RDVNY,SEQ ID NO:141)和121-127(EKFNLKL,SEQ ID NO:142)。把这些受保护的区域与概括在表13中的X射线晶体结构数据比较显示连贯的一致性,这指示通过X射线晶体结构确定的表位存在于溶液中。

[0939] 实施例8:在癌症中TIM-3的表达

[0940] 在各种癌症中表达了TIM-3。在这个实施例中,使用几种不同的分析方法来鉴定具有TIM-3表达的癌症,其中可能通过抗TIM-3抗体实现治疗上的益处。

[0941] 8.1对肿瘤的免疫组织化学染色

[0942] 使用ABTIM-3来染色各种肿瘤组织。在食道鳞状细胞癌、原发性和转移性肾细胞癌、结肠直肠癌和在AML中的白血病性干细胞中鉴定了 TIM-3的肿瘤表达。

[0943] 8.2在TCGA和ICGC数据库中的表达分析

[0944] 在The Cancer Genome Atlas (TCGA) 数据库和International Cancer Genome Consortium (ICGC) 数据库中比较了总的TIM-3表达。下列癌症被鉴定为在最高的TIM-3表达物之中:弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、肾脏肾透明细胞癌 (KIRC)、多形性胶质母细胞瘤 (GBM)、鼻咽癌 (NPC)、肺腺癌 (LUAD)、肾脏肾乳突细胞癌 (KIRP)、间皮瘤 (MESO)、急性髓样白血病 (AML) 和在乳腺癌中,三重阴性的 (TN) 免疫调制性 (IM) 亚型(图12)。

[0945] 其次,鉴定了以TIM-3高表达连带着其它免疫细胞标志高表达为特征的癌症。其它免疫细胞标志包括:T细胞标志CD3e、T调节性细胞标志 FoxP3、天然杀伤细胞标志NKp30、巨噬细胞标志CD68和树突细胞标志 CD11c。如图12中所示,鉴定了具有TIM-3和其它免疫细胞标志的高表达的癌症指征。通过跨越34,000以上案例的第三四分位(或顶部25%)表达物定量了“高”表达。对于TIM-3和CD3e,顶部指征是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、鼻咽癌 (NPC) 和肾脏肾透明细胞癌 (KIRC)。对于TIM-3 和FoxP3,顶部指征是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、鼻咽癌 (NPC) 和肺腺癌 (LUAD)。对于TIM-3和NKp30,顶部指征是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、鼻咽癌 (NPC) 和急性髓样白血病 (AML)。对于TIM-3和 CD68,顶部指征是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、肾脏肾透明细胞癌 (KIRC) 和肾脏肾乳突细胞癌 (KIRP)。对于TIM-3和CD11c,顶部指征是弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、间皮瘤 (MESO) (然而仅仅评定了小样本) 和肾脏肾乳突细胞癌 (KIRP)。

[0946] 也在TCGA数据库中,对在TIM-3或PD-1和与T细胞相关联的或与巨噬细胞相关联的标志之间的相关性进行了比较。分析揭示了在TIM-3 表达和与T细胞相关联的标志(例如ZAP70、CD3D、CD3G、CD8B、GZMH、GZMK和ITK)和与巨噬细胞相关联的标志(例如LILRB4、MRC1、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX和ITGAM)之间的相关性,然而, TIM-3表达更多地与巨噬细胞标志,特别是巨噬细胞上的抑制性受体(例如 LILRB4)相联系。在图13中,针对各种癌症,确定了巨噬细胞特征(例如与巨噬细胞相关联的标志(例如LILRB4、MRC1、MSR1、SIGLEC1、TREM2、CD163、ITGAX和ITGAM))的表达,以及针对具有巨噬细胞特征的最高的表达物,组织了该巨噬细胞特征的表达。具有巨噬细胞特征的高表达的癌症指征也是具有TIM-3的高表达的相同的指征。

[0947] 实施例9:基于PDL1/CD8/IFN- γ 状态的患者挑选

[0948] 关于几种类型的癌症中的每一种,测试了来自多个患者的样品的 PDL1/CD8/IFN- γ 状态。把每一个样品分类为:对于PDL1/CD8/IFN- γ 阴性的、对于这些标志单或双阳性的、或对于这些标志三重阳性的。图14显示在这个测定中,在一群患者之内,下列类型的癌症经常对于 PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的:肺癌(鳞状肺癌)、肺癌(肺腺癌)、头部和颈部癌症、宫颈癌(鳞状宫颈癌)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤和鼻咽癌。患有这些类型的癌症的患者是用于本文中描述的采用抗PD-1抗体的疗法以及组合疗法的良好候选人。通过确定哪些患者是对于PDL1/CD8/IFN- γ 三重阳性的,并且采用本文中描述的单独的或与一种或更多种免疫调节剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)和/或组合疗法组合的抗TIM-3抗体治疗三重阳性的患者,可能进一步提高成功治疗的可能性。

[0949] 图15显示在患者群之内,下列类型的癌症对于PDL1/CD8/IFN- γ 很少是三重阳性的:ER+乳腺癌和胰腺癌。值得注意的是,甚至在一般对于PDL1 /CD8/IFN- γ 不是阳性的癌症中,一个人可以通过确定哪些患者对于 PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的,并且采用本文中描述的单独的或与一种或更多种免疫调节剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)和/或组合疗法组合的抗TIM-3抗体治疗,来增大成功治疗的可能性。

[0950] 图16显示对于PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的乳腺癌患者的比例。一般认为乳腺癌的三重阳性的比例是稍微低的。然而,当一个人仅仅聚焦于IM-TN乳腺癌时,能够看出非常较大百分数的患者对于PDL1/CD8 /IFN- γ 是三重阳性的。IM-TN乳腺癌是特别难以采用常规的疗法治疗的。关于IM-TN乳腺癌常常对于PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的发现为这种癌症打开了新的治疗途径:采用本文中描述的单独的或与一种或更多种免疫调节剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)和/或组合疗法组合的抗TIM-3 抗体。

[0951] 图17显示了对于PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的结肠癌患者的比例。一般认为结肠癌的三重阳性的比例是稍微低的。然而,当一个人仅仅聚焦于MSI高的(高微卫星不稳定性)乳腺癌时,能够看出非常较大百分数的患者对于PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的。可以使用例如市场上可买到的基于PCR的方法来测定MSI水平。

[0952] 测试了胃癌样品的PDL1/CD8/IFN- γ 水平(没有显示数据)。已经发现在MSI高的或EBV+胃癌中,大约49%对于PDL1是阳性的,并且高比例的PDL1阳性的细胞对于PDL1/CD8/IFN- γ 是三重阳性的。也发现一定比例的PDL1阳性的细胞和PDL1/CD8/IFN- γ 阳性的细胞,对于PIK3CA 也是阳性的。这个发现提示可以采用单独的或与一种或更多种免疫调节剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)组合的、任选地与PIK3治疗剂组合的抗TIM-3抗体,来治

疗这些癌症。

[0953] 测试了MSI高的CRC样品的标志组合(没有显示数据)。已经发现在MSI高的CRC样品中,高比例的PDL1/CD8/IFN- γ 样品对于LAG-3、PD-1(也被称为PDCD1)、RNF43和BRAF也是阳性的。这个发现提示可以采用任选地与靶向一种或更多种LAG-3、PDCD1、RNF43和BRAF的治疗剂组合的抗TIM-3抗体,来治疗这些癌症。测试了鳞状细胞肺癌的标志组合(没有显示数据)。已经发现在鳞状细胞肺癌样品中,高比例的PDL1/CD8/IFN- γ 样品对于LAG-3也是阳性的。这个发现提示可以采用任选地与靶向LAG-3的治疗剂(例如LAG-3抗体)组合的抗TIM-3抗体,来治疗这些癌症。

[0954] 测试了乳头状甲状腺癌的标志组合,其包括BRAF V600E突变(没有显示数据)。已经发现高比例的对于PDL1是阳性的甲状腺癌样品对于BRAF V600E也是阳性的。这个发现提示可以采用单独的或与一种或更多种免疫调节剂(例如PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂)组合的、任选地与靶向BRAF的治疗剂组合的抗TIM-3抗体,来治疗这些癌症。

[0955] 实施例10:基于PD-L1状态的患者挑选

[0956] 为了确保对用于基于PD-1/PD-L1的疗法的癌症指征的广泛检查,我们在包括肺和肝肿瘤这两者在内的人癌症中,在蛋白质和mRNA这两者的水平上评价了PD-L1的表达。

[0957] 通过免疫组织化学(IHC),在一组福尔马林固定的石蜡包埋的非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)和肝细胞癌(HCC)肿瘤中评价了PD-L1蛋白质的表达。通过基于染色强度和阳性肿瘤细胞的百分数的手动组织得分(H得分)方法论,以半定量方式给PD-L1表达打分。在我们的IHC分析中,把PD-L1阳性(PD-L1+)定义为H得分 ≥ 20 。在这些相同的指征(503NSCLC ACA、489NSCLC SCC和191HCC)中,从The Cancer Genome Atlas(TCGA)中检查了PD-L1 mRNA表达数据,并且通过在来自TCGA的匹配的正常组织中比较表达来进行分析。

[0958] 采用RNAseq分析,在RSEM归一化以后,利用跨越TCGA肿瘤指征的OmicSoft RNASeq管线,以 $\log_2(\text{RPKM}+0.1)$ 形式计算数据。相对于在HCC中,在NSCLC ACA和SCC中PD-L1的表达升高了。通过叠置分布并且比较跨越TCGA中所有指征的表达水平,我们给PD-L1的超量表达轮廓评级并且发现TCGA HCC组具有大大减小的PD-L1 mRNA水平,具有-0.8的中值水平,相比于ACA的1.3和SCC的1.5,其总计超过2倍的中值水平表达的改变。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作为PD-L1的高表达物。

[0959] 在45个肺腺癌(ACA)样品、47个肺鳞状细胞癌(SCC)样品和36个肝细胞癌(HCC)样品中测定了肿瘤细胞PD-L1蛋白质的表达。16/45(35.6%)的肺ACA、21/47(44.7%)的肺SCC是PD-L1阳性的。相比之下,仅仅在2/36(5.6%)的HCC样品中看到了PD-L1阳性。

[0960] 总之,采用IHC和RNAseq分析,在大的并且独立的人NSCLC和HCC样品组中,我们已经发现PD-L1的表达在NSCLC中比在HCC中更丰富。在NSCLC之内,在腺癌和鳞状细胞癌之间存在着可比较的发现。重要地,在大量的样品中间(对于IHC为128,而对于RNAseq为1183),在3种指征中,在基于蛋白质的分析和基于mRNA的分析之间观察到很好的一致性。因此我们的发现建立了用于在TCGA中,针对指征和患者环节的大规模的基于mRNA的数据提炼的基础,可以针对对基于PD-1/PD-L1和/或TIM-3的免疫疗法的应答来丰富指征和患者环节。

[0961] 实施例11:竞争测定指示人源化的抗TIM3抗体与相似的表位结合。

[0962] 如上所述,通过X-射线晶体衍射研究确定了被ABTIM3-hum21识别的TIM-3的表位。

ABTIM3-hum21在重链CDR2中与本文中描述的其它人源化的抗TIM3抗体仅仅相差一个氨基酸,并且这个不同的氨基酸 (Gln55) 远离(>6Å)表位,因此预计它将不会改变抗原结合。进行了两种不同的竞争测定来比较在ABTIM3-hum21和两种其它人源化的抗TIM3抗体ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11之间的表位结合。两个竞争测定的结果显示ABTIM3-hum04和ABTIM3-hum11这两者有效地与ABTIM3-hum03竞争与TIM3的结合,因此证明ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11也像ABTIM3-hum21那样,与类似的表位(例如本文中描述的所述表位)结合。

[0963] 11.1流式细胞术竞争测定

[0964] 通过采用藻红蛋白标记ABTIM3-hum21确定了ABTIM3-hum21的 KD,与表达300.19hTIM-3的细胞一起培育,并且建立了结合曲线而确定 KD为2.15。

[0965] 使滴定浓度的未标记的hIgG1(同种型对照)、ABTIM3-hum21(阳性对照)、ABTIM3-hum11或ABTIM3-hum03与ABTIM3-hum21在它的KD 处混合,并且与表达300.19hTIM-3的细胞在4℃一起培育持续3小时。洗涤细胞两次,然后在LSRFortessa流式细胞仪上运转。在FlowJo中分析数据并且在GraphPad (Prism) 软件中绘制MFI (PE) 值的曲线和图。进行实验两次。

[0966] 竞争测定结果证明ABTIM3-hum11和ABTIM3-hum03(但不是同种型对照)这两者都和ABTIM3-hum21竞争与在300.19细胞上表达的人 TIM3的结合(图20)。由结合曲线计算了ABTIM3-hum11和 ABTIM3-hum03的KD;所计算的ABTIM3-hum11的KD是2.276nM而所计算的ABTIM3-hum03的KD是2.413nM。这些结果证明 ABTIM3-hum11和ABTIM3-hum03像ABTIM3-hum21那样,与类似的或相同的表位结合。

[0967] 11.2 Biacore竞争测定

[0968] 通过在CM5芯片上固定化的抗His抗体(RU10000)捕获了hTIM-3/his 抗原。注射第一抗体达到饱和(>90%)。然后注射第二抗体来评定第二结合事件是否发生。出现第二结合事件指示两种测试抗体具有不同的表位。缺乏第二结合事件指示两种抗体可以识别相同的表位并且与相同的表位结合。进行了对照测定,其中把测试抗体与人IgG1同种型对照一起运行,或者其中像第一和第二抗体那样(例如自身-自身循环)运行测试抗体,来观察结合事件的基线。表14概括了Biacore循环运行并且指示在每个循环中哪些抗体被用作第一和第二抗体。

[0969] 表14. 关于Biacore竞争测定循环的概括

[0970]

循环	1 st 抗体	2 nd 抗体
1	huIgG1	huIgG1
2	huIgG1	ABTIM3-hum21
3	huIgG1	ABTIM3-hum03
4	huIgG1	ABTIM3-hum11
5	ABTIM3-hum21	huIgG1
6	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum21
7	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum03
8	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum11
9	ABTIM3-hum03	huIgG1
10	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum21

11	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum03
12	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum11
13	ABTIM3-hum11	huIgG1
14	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum21
15	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum03
16	ABTIM3-hum11	ABTIM3-hum11

[0971] 以RU (共振单位) 形式记录对基线以及第一和第二结合事件的检测, 并且可以把该检测呈现在传感图中。在图21中显示了典型的传感图, 其中在注射第一抗体以后, 显示了结合事件。在洗涤以后, 注射第二并且可以检测到第二结合。RU的显著变化指示结合事件。在15表中显示了关于从来自Biacore竞争测定的第一和第二抗体注射中检测到的RU变化的概括。

[0972] 表15. 关于来自Biacore竞争测定的结果的概括

1 st 抗体注射		2 nd 抗体注射			
		huIgG1	ABTIM3-hum21	ABTIM3-hum03	ABTIM3-hum11
huIgG1	0.27	3.6	88.2	86.3	83.2
ABTIM3-hum21	95.85	4.5	6.6	7.6	8.1
ABTIM3-hum03	93.33	4.5	6.9	7.3	8.5
ABTIM3-hum11	93.48	3.8	NA ¹	5.3	7.2

[0973] ¹由于未知的流体问题, 没有从传感图中计算值。

[0974] 上面所示的结果证明: 在注射第一抗体期间, 注射ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11导致结合事件。由于注射后第二抗体是人IgG1对照抗体, 注射ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11导致第二结合事件。然而, 注射这里测试的抗TIM3抗体中的任意一种像第一和第二抗体那样, 没有导致第二结合事件, 这证明对于每一对测试的第一和第二抗体, 存在着对于与相同的TIM3表位结合的竞争。这些结果指示ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum03和ABTIM3-hum11 与人TIM3上类似的或相同的表位结合。

[0975] 实施例12: ABTIM3-hum11的药物动力学性质

[0976] 在小鼠和大鼠模型中评定了ABTIM3-hum11的各种药物动力学性质。以不同的剂量1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg, 以静脉内方式把ABTIM3-hum11注射到小鼠中。在0和672小时之间(0-28天)的各种时间点获得了血液样品。以静脉内方式把10mg/kg ABTIM3-hum11注射到大鼠中, 并且在0-400小时(0-16天)的各种时间点获得了血液样品。测定了存在于血清中的ABTIM3-hum11的浓度(图23A和23B)。结果显示ABTIM3-hum11在小鼠和大鼠血清这两者中是稳定的。表16显示了测定的另外的药物动力学性质, 包括半衰期(T_{1/2})、峰值血清浓度(C_{max})、截止到最后可测量浓度的AUC (AUC_{last}) 以及当外推到无限时的AUC (AUC_{inf})。

[0977] 表16. 关于ABTIM3-hum11的药物动力学性质的概括

[0979]

物种	Dose (mg/kg)		T $\frac{1}{2}$ (hr)	Cmax (g/mL)	AUClast (hr* g/mL)	AUCinf (hr* g/mL)
小鼠	1	N	3	3	3	3
		平均	142.3	17.3	1507.8	1571.4
		STD	96.9	0.7	337.9	439.5
	3	N	3	3	3	3
		平均	266.1	37.2	4617.9	5369.0
		STD	73.1	2.3	2109.8	2496.1
	10	N	3	3	3	3
		平均	254.9	147.5	23906.5	28621.7
		STD	39.2	13.2	4369.8	6314.1
大鼠	10	N	3	3	3	3
		平均	400.8	243.4	26032.3	53767.1
		STD	75.9	19.1	895.8	5362.6

[0980] 在毒性研究中,以1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg,通过静脉内注射,给三只幼稚小鼠施用单剂量的ABTIM3-hum11。在28天以后,没有观察到不利事件,这指示在小鼠模型中ABTIM3抗体是可容忍的。

[0981] 通过引用并入

[0982] 在此通过全文引用并入在本文中提到的所有公开、专利和登录号,恰如指示将要通过引用掺入每个单独的公开或专利。

[0983] 同等物

[0984] 虽然已经在本文中讨论了组合物和方法的具体的实施方案,但是上述说明书是举例说明的而非限制的。当审视本说明书和下面权利要求书时,本发明的许多变化对于本领域技术人员来说将会变成显而易见的。应该参考权利要求书以及其等同物的全部保护范围和说明书以及这样的变化,来确定本发明全部保护范围。

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.)
 儿童医疗中心有限公司 (CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION)
 <120> 针对 TIM-3 的抗体分子及其用途
 <130> C2160-7002W0
 <140>
 <141>
 <150> 62/094, 912
 <151> 2014-12-19
 <150> 61/934, 469
 <151> 2014-01-31
 <160> 142
 <170> PatentIn 版本 3.5
 <210> 1
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 1
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Ile Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 2
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 2
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Ile Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95
 Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 3

[0001]

[0002]

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"
<400> 3
Ser Tyr Asn Met His
1 5
<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"
<400> 4
Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"
<400> 5
Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr
1 5
<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"
<400> 6
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15
<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"
<400> 7
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5
<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的肽"

肽"
 <400> 8
 Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr
 1 5
 <210> 9
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"
 <400> 9
 Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 1 5
 <210> 10
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"
 <400> 10
 Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
 1 5
 <210> 11
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 [0003] <223> 人工序列的描述: 合成的多核苷酸
 <400> 11
 caggtgcaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg cttctggcta cacatttacc agttacaata tgcactggat aaagcagaca 120
 cctggacagg gcectggaatg gattggagat attatccag gaaatggtga tacttctac 180
 aatcagaaat tcaaaggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagtctac 240
 atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagtgggg 300
 ggtgcctttc ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354
 <210> 12
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"
 <400> 12
 Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
 1 5 10
 <210> 13
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"
 <400> 13
 Ala Ala Ser
 1
 <210> 14
 <211> 6

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"
 <400> 14
 Ser Arg Lys Asp Pro Ser
 1 5
 <210> 15
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 15
 gacattgtgc tcaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggcca gagagccacc 60
 atctcctgca gagccagtga aagtgttgaa tattatggca caagttaaat gcagtgggtac 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaacct ctcactatg ctgcatccaa cgtagaatct 180
 ggggtccctg ccaggttttag tggcagtgagg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240
 cctgtggagg aggatgatat tgcaatatat tctgtcagc aaagtaggaa ggatccttcg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggagatc aaa 333
 <210> 16
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 16
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 17
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 17
 caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60
 tcttgtaaag ctagtggcta cacccttcaat agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
 ccagggcagg gctcagtgat gatcgccgat atctaccgcc ggaacggcga cactagtatt 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
 atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354
 <210> 18

[0004]

<211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 18
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

[0005]

	435	440	
	<210> 19		
	<211> 1332		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
	<400> 19		
	caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc	60	
	tcttgtaaag ctagtggcta cacccttact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc	120	
	ccagggcagg gcctcgagtg gatcgccgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat	180	
	aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat	240	
	atggaactga gttccctgag gtcctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc	300	
	ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc	360	
	actaagggcc cgtccgtgtt cccctggca cctttagtcc ggagcactag cgaatccacc	420	
	gtgcccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480	
	agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccgtctg tgcgcagag ctccgggctg	540	
	tactcgctgt cgtcggtggt caggtgcct tcacttagcc tgggtacca gacctacact	600	
	tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac	660	
	ggcccaccgt gccgccttg tccgcgcgcg gatttcctcg gcggtccctc ggtctttctg	720	
	ttccaccca caccacaagga cactttgatg atttccgca cccctgaagt gacatgcgtg	780	
	gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtactg ggaatggcgtc	840	
	gaggtgcaca acgcaaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc	900	
	gtgtccgtgc tgacgggtgct gcatcaggac tggetgaacg ggaaggagta caagtcaaaa	960	
	gtgtccaaca agggacttcc tagetcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag	1020	
	ccccgggaac cccaagtgt taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa	1080	
	gtctcattga ctgacctgt gaagggttc taccatcggt atatcgccgt ggaatgggag	1140	
	tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cggtgctgga ctacagcgga	1200	
	tcttcttcc tctactcgc gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg	1260	
	ttcagctgt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact aactcagaa gtcctgttcc	1320	
[0006]	ctctccctgg ga	1332	
	<210> 20		
	<211> 111		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"		
	<400> 20		
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		
	1 5 10 15		
	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr		
	20 25 30		
	Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro		
	35 40 45		
	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp		
	50 55 60		
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
	65 70 75 80		
	Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg		
	85 90 95		
	Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
	100 105 110		
	<210> 21		
	<211> 333		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		

<400> 21	
gatacgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcca gcgggctact	60
attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat	120
cagcagaagc cgggtcaacc ccctaagctg ctgactacg cgcctctaa cgtggaatca	180
ggcgtgcccg ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt	240
agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc	300
accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag	333
<210> 22	
<211> 218	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 22	
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
115 120 125	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	
130 135 140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser	
145 150 155 160	
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	
165 170 175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	
180 185 190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro	
195 200 205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
210 215	
<210> 23	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 23	
gatacgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcca gcgggctact	60
attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat	120
cagcagaagc cgggtcaacc ccctaagctg ctgactacg cgcctctaa cgtggaatca	180
ggcgtgcccg ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt	240
agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac tactgtcagc agtctaggaa ggaccctagc	300
accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgtcc cagcgtgttc	360
atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg	420
aacaacttct acccccggga ggccaagggt cagtgggaagg tggacaacgc cctgcagagc	480
ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc	540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg	600
accaccagg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca acaggggcca gtgc	654

[0007]

[0008]

<210> 24
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"
 <400> 24
 Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 25
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"
 <400> 25
 Tyr Pro Gly Ser Gly Asp
 1 5

<210> 26
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 26
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 27
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 27
 caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
 agctgtaaaag ctagtggtcta cacccttcaact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
 ccagggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtacggcgga cactagttat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
 atggaactga gttccctgag gtctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300

ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354
 <210> 28
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 28
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415

[0009]

	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn	
	420 425 430	
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly	
	435 440	
	<210> 29	
	<211> 1332	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 29	
	cagggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt	60
	agctgtaaag ctagtggcta cacccttcaact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc	120
	ccagggtcaag gcctcgagtg gatcgccgat atctaccccg gtagcggcga cactagtatt	180
	aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctactag caccgtctat	240
	atggaactga gttccctgag gttctgaagat accgccgtct actactgcgc tagagtgggc	300
	ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc	360
	actaagggcc cgtccgtgtt ccccttgca cctttagcc ggagcactag cgaatccacc	420
	gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480
	agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccctgtg tgcagagag ctccgggctg	540
	tactcgctgt cgtcgtggt caggtgcct tcacttagcc tgggtacca gacctacact	600
	tgcaacgttg accacaagcc ttccaact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac	660
	ggcccaccgt gcccgcttg tcccgcccg gatttctcg gcggtccctc ggtctttctg	720
	ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg	780
	gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc	840
	gagggtgcaca acgcaaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc	900
	gtgtccgtgc tgacgggtgt gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtcaaaa	960
	gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaagc caaggacag	1020
	ccccgggaac cccaagtga taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa	1080
	gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatgccgt ggaatgggag	1140
	tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cggtgctgga ctcagacgga	1200
	tccttcttcc tctactcgc gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg	1260
	ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc	1320
	ctctccctgg ga	1332
	<210> 30	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"	
	<400> 30	
	Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys	
	1 5 10 15	
	Gly	
	<210> 31	
	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的肽"	
	<400> 31	
	Tyr Pro Gly Gln Gly Asp	
	1 5	
	<210> 32	
	<211> 118	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

[0011]

<220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 32
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 33
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 33
 cagggtgcagc tgggtgcagtc aggcgcgcgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
 agctgtaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120
 ccaggtcaag gcctcgagtg gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240
 atgggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc caatggacta ctgggggtcaa ggacacctgg tcaccgtgtc tagc 354
 <210> 34
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 34
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

[0012]

145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr	Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
	165	170	175
Ser Ser Gly Leu Tyr	Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser		
	180	185	190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr	Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser		
	195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys			
	210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
	225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
	245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln			
	260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
	275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	305	310	315
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
	385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
	435	440	

<210> 35
 <211> 1332
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 35
 caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
 agctgtaaaag ctagtggcta tactttcact tcttataata tgcactgggt ccgccaggcc 120
 ccaggtcaag gcctcgagtg gatcgccgat atctaccccg gtcaaggcga cacttcctat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctactatg accgccgata agtctacttc taccgtctat 240
 atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc caatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360
 actaagggcc cgtccgtgtt cccctggca cettgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420
 gctgccctcg gctgccgtgt caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 480
 agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccgctg tgtgcagag ctccgggctg 540
 tactcgtgt cgtcgtgtgt cacggtgcct tcatctagcc tgggtacca gacctacact 600
 tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660
 ggcccaccgt gcccgcttg tcccgcccg gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720
 ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780
 gtcgtggacg gtgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840
 gaggtgcaca acgccaagaa caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900
 gtgtccgtgc tgacggtgct gcatacaggac tggtgaacg ggaaggagta caagtcaaaa 960
 gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caaggacag 1020
 ccccggaac cccaagtgtg tactctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080

```

gtctcattga cttgccttgt gaagggttc tacccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140
tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cggtgctgga ctgagacgga 1200
tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260
ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtcctgttcc 1320
ctctccctgg ga 1332

```

<210> 36

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 36

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30
Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 37

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 37

```

caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt 60
tcttgtaaag ctagtggcta cacccttcaat agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
ccagggcagg gcctcgagtg gatcgccgat atctaccccg ggaacggcga cactagttaa 180
aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354

```

<210> 38

<211> 444

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 38

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30
Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80

```

[0013]

[0014]

```

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
      100            105            110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
      115            120            125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
      130            135            140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
      145            150            155            160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
      165            170            175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
      180            185            190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
      195            200            205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
      210            215            220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
      225            230            235            240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
      245            250            255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
      260            265            270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
      275            280            285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
      290            295            300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
      305            310            315            320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
      325            330            335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
      340            345            350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
      355            360            365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
      370            375            380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
      385            390            395            400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
      405            410            415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
      420            425            430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
      435            440

<210> 39
<211> 1332
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
<400> 39
cagggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtt      60
tcttgtaaag ctagtggcta cacccttcaact agctataata tgcactggat tagacaggcc      120
ccagggcagg gctcgcagtg gatcgcgcat atctaccctg ggaacggcga cactagttat      180
aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat      240

atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc      300
ggagccttcc ctatggacta ctgggggcag ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc      360
actaagggcc cgctcgtgtt ccccttgcca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc      420

```

	gctgccctcg gctgcctggt caaggattac ttcccgaggc cgtgaccgt gtcctggaac	480
	agcggagccc tgacctcgg agtgcacacc ttcccctgt tgcgcagag ctccgggctg	540
	tactcgtgt cgtcgggtgt caccgtgcct tcacttagcc tgggtaccaa gacctacact	600
	tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aagggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac	660
	ggcccaccgt gcccgcttg tcccgcgcg gatttctcg gcggtccctc ggtctttctg	720
	ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg	780
	gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc	840
	gagggtgaca acgccaacac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc	900
	gtgtccgtgc tgacgggtgt gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtcaaaa	960
	gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caaggacag	1020
	ccccgggaac cccaagtgtg taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa	1080
	gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatcgccgt ggaatgggag	1140
	tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cgggtgctgga ctcagacgga	1200
	tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg	1260
	ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtccctgtcc	1320
	ctctccctgg ga	1332
	<210> 40	
	<211> 111	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
	<400> 40	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
	1 5 10 15	
	Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
	20 25 30	
	Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
	35 40 45	
[0015]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp	
	50 55 60	
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
	65 70 75 80	
	Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
	85 90 95	
	Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 41	
	<211> 333	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 41	
	gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact	60
	attaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat	120
	cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgactacg ccgcctctaa cgtggaatca	180
	ggcgtgcccg ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt	240
	agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc	300
	accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aag	333
	<210> 42	
	<211> 218	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
	<400> 42	
	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	

1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95
 Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 115 120 125
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
 145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 43

<211> 654

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 43

gatatcgtcc tgactcagtc acccgatagc ctggccgtca gcctgggcga gcgggctact 60
 attaaactgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggtat 120
 cagcagaagc ccggtcaacc ccctaagctg ctgactctac ccgcctctaa cgtggaatca 180
 ggcggtcccg ataggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactattagt 240
 agcctgcagg ccgaggacgt ggccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300
 accttcggcg gaggcactaa ggctgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360
 atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420
 aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 44

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

```

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
<210> 45
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
<400> 45
caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cggcgcaag cgttaaagtc      60
tcatgtaaag ctagtggcta cacccttact agctataata tgcactggat tagacaggcc      120
ccagggaag gcctggagtg gatcgcgat atctacccg gtagcggcga cactagttag      180
aatcagaagt ttaaggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat      240
atggaactga gttccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc      300
ggagccttc ctatggacta ctggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagc          354
<210> 46
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"
<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30
Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
          115          120          125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
          130          135          140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145          150          155          160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
          165          170          175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
          180          185          190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
          195          200          205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210          215          220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225          230          235          240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
          245          250          255

```

[0017]

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 47

<211> 1332

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 47

caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcaag cgttaaagtc 60
 tcatgtaaag ctagtggcta cacccttact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
 ccagggcaag gcctggagtg gatcggcgat atctaccccg gtacggcgca cactagttat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
 atgggaactga gtccctgag gagtgaagac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatgacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc aagcgctagc 360
 actaagggcc cgtccgtgtt ccccttgcca cctttagacc ggagcactag cgaatccacc 420
 gctgcctcgc gctgccttgt caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtccctggaac 480
 agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccgctg tgcgcagag ctccgggctg 540
 tactcgtgt cgtcgggtgt caccgtgct tcacttagcc tgggtacca gacctacact 600
 tgcaactgag accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660
 ggcccaacct gcccgcttg tcccgcccg gagttcctc gcggtccctc ggtctttctg 720
 ttcccaaccga agcccaagga cactttgatg atttccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780
 gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840
 gaggtgcaca acgcaaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900
 gtgtccgtgc tgacgggtgt gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtcaaaa 960
 gtgtccaaca agggacttcc tagetcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag 1020
 ccccggaac cccaagtgt taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa 1080
 gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatcgccgt ggaatgggag 1140
 tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cgggtgtgga ctgagacgga 1200
 tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260
 ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact aactcagaa gtccctgtcc 1320
 ctctccctgg ga 1332

<210> 48

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"

[0018]

<400> 48
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 49
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 49
 cagggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60
 tcttgtaaag ctagtggcta cacccttact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
 ccaggtaag gcctcgagtg gatcgccgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctaccctg accgccgata agtctactag caccgtctat 240
 atggaaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagc 354
 <210> 50
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 50
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

[0019]

[0020]

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440
 <210> 51
 <211> 1332
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 51
 caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctag tgtgaaagtc 60
 ttctgttaaag ctagtggtcta cacccttact agctataata tgcactggat tagacaggcc 120
 ccaggtcaag gcctcgagtgc gatcggcgat atctaccccg gtcaaggcga cactagttat 180
 aatcagaagt ttaagggtag agctacctgc accgccgata agtctactag caccgtctat 240
 atggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaccctgg tcaccgtgtc tagcgctagc 360
 actaagggcc cgtccgtgtt ccccttgcca ccttgtagcc ggagcactag cgaatccacc 420
 getgccctcg getgcctggt caaggattac ttcccgagc cegtaccgt gtccctggaac 480
 agcggagccc tgacctcgg agtgacacac ttcccgctg tctgcagag ctccggcgtg 540
 tactcgctgt cgtcgtgtgt caggtgcct tcactagcc tgggtacca gacctacact 600
 tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aagggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac 660
 ggcccaccgt gccgccttg tcccgccgc gagttcctcg gcggtccctc ggtctttctg 720
 ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttccgca cccctgaagt gacatgcgtg 780
 gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacgt ggatggcgtc 840
 gaggtgcaca acgccccaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc 900
 gtgtccgtgc tgacgtgtgt gcatcaggac tggtgaacg ggaaggagta caagtgcaca 960
 gtgtccaaca agggacttcc tagctcaatc gaaaagacca tctcgaagc caaggacag 1020
 ccccggaac cccaagtgt taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccac 1080
 gtctcattga cttgcctgt gaagggttc taccatcgg atatgccgt ggaatgggag 1140
 tccaacggcc agccgaaaa caactacaag accaccctc cggtgctgga ctcagacgga 1200
 tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg 1260

[0021]

```

ttcagctgtt ctgtgatga tgaagccctg cacaaccact acactcagaa gtcctgtgcc 1320
ctctccctgg ga 1332
<210> 52
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"
<400> 52
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 53
<211> 354
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
<400> 53
caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggtcttag cgtgaaagtt 60
tcttgtaaag ctagtggcta cacccttact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc 120
ccaggccaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat 180
aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat 240
atggaactga gtccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc 300
ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354
<210> 54
<211> 444
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"
<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

```

		100						105							110
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115						120					125		
Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
		130					135				140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
		145				150				155				160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165						170					175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser
		195					200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys
		210				215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
		225			230					235				240	
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245					250						255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln
		260					265					270			
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
		275				280						285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
		290				295					300				
Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
		305			310					315				320	
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			325					330						335	
Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
			340					345					350		
Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
		355				360						365			
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln
		370				375					380				
Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly
			385		390					395				400	
Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln
			405					410						415	
Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn
			420					425					430		
His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly				
		435				440									
<210> 55															
<211> 1332															
<212> DNA															
<213> 人工序列															
<220>															
<221> 源															
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"															
<400> 55															
caggtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac cggctctag cgtgaaagt															
tcttgtaaag ctagtggcta caccctcact agctataata tgcactgggt tcgccaggcc															
ccaggccaag gcctcgagtg gatggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttat															
aatcagaagt ttaagggtag agtcactatc accgccgata agtctactag caccgtctat															
atgggaactga gttccctgag gtctgaggac accgccgtct actactgcgc tagagtgggc															
ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagcgctagc															
actaagggcc cgtccgtgtt ccccttgcca cctttagacc ggagcactag cgaatccacc															
gtgcctctcg gtgcctgggt caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtctggaac															
agcggagccc tgacctcgg agtcacacac ttcccgctg tgctgcagag ctccgggtg															
tactcgtgt cgtcgtgtgt caggtgcct tcatttagcc tgggtacca gacctacact															
tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacact aaggtggaca agcgcgtcga atcgaagtac															
ggcccaccgt gccgccttg tccegcgcgc gaggttctcg gcggtccctc ggtctttctg															

ttcccaccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg	780
gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagtca attggtacgt ggatggcgtc	840
gaggtgcaca acgcaaaaac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc	900
gtgtccgtgc tgacgggtgt gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaaa	960
gtgtccaaca agggacttcc tagetcaatc gaaaagacca tctcgaaagc caagggacag	1020
ccccgggaac cccaagtgtg taccctgccg ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa	1080
gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatgccgt ggaatgggag	1140
tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cggctgtgga ctgagacgga	1200
tccttcttcc tctactcgcg gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg	1260
ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact aactcagaa gtcctgtcc	1320
ctctccctgg ga	1332
<210> 56	
<211> 111	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 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 Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro	
35 40 45	
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	
<210> 57	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 57	
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca	60
ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat	120
cagcagaagc ccggtcaagc cctagactg ctgactctac ccgctctaa cgtggaatca	180
gggatccccc ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcacct gactatctct	240
agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc	300
accttcggcg gaggcactaa ggctcgagatt aag	333
<210> 58	
<211> 218	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 58	
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro	
35 40 45	

[0024]

```

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
 50              55              60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65              70              75              80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
              85              90              95
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100              105              110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
      115              120              125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
      130              135              140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
      145              150              155              160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
              165              170              175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
              180              185              190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
      195              200              205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      210              215
<210> 59
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"
<400> 59
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gagagctaca      60
ctgagctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagectgat gcagtggatat      120
cagcagaage ccggtcaage ccctagactg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca      180
gggatccccg ctaggttttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactatctct      240
agcctggaac ccgaggatat cgccgtctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc      300
accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc      360
atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtccctgctg      420
aacaacttct acccccgga ggccaagtg cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc      480
ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc      540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg      600
accaccaggg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca acaggggcga gtgc      654
<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
多肽"
<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1              5              10              15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
      20              25              30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
      35              40              45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
      50              55              60
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
      65              70              75              80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
      85              90              95

```

[0025]

Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 61
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 61
 gaagtgcagc tgggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt 60
 agctgtaaag gttcagagta cacccttcaact agctataata tgcactgggt ccgccagatg 120
 ccggggaag gcctcgagtg gatgggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagttag 180
 aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgcgcgata agtctattag caccgtctac 240
 ctgcagtggg ctagcctgaa ggctagtgcac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc 300
 ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcactaccg tgaccgtgtc tagc 354
 <210> 62
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 62
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

	275	280	285	
	Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu			
	290	295	300	
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
	305	310	315	320
	Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
	325	330	335	
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350	
	Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365	
	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380	
	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
	385	390	395	400
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415	
	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430	
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Gly			
	435	440		
<210>	63			
<211>	1332			
<212>	DNA			
<213>	人工序列			
<220>				
<221>	源			
<223>	/注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"			
<400>	63			
[0026]	gaagtcagc tggtcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgaagatt	60		
	agctgtaaag gttcagacta cacccttact agctataata tgcactgggt ccgccagatg	120		
	cccggaagag gcctcgagtg gatggcgat atctaccccg ggaacggcga cactagtatt	180		
	aatcagaagt ttaaggggca agtcacaatt agcgccgata agtctattag caccgtctac	240		
	ctgcagtggg ctacgcctgaa ggctagtgac accgctatgt actactgcgc tagagtgggc	300		
	ggagccttcc ctatggacta ctgggggtcaa ggcaactacc tgaccgtgtc tagcgttagc	360		
	actaagggcc cgtccgtgtt ccccttgcca cctttagacc ggagcactag cgaatccacc	420		
	gctgcctcgc gctgcctggg caaggattac ttcccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480		
	agcggagccc tgacctccgg agtgcacacc ttcccgctg tgcgtcagag ctccgggctg	540		
	tactcgtgt cgtcggtggg cagggtgcct tcacttagcc tgggtacca gacctacct	600		
	tgcaacgtgg accacaagcc ttccaacct aaggtggaca agcgctcga atcgaagtac	660		
	ggccacccgt gcccgcttg tccccgcccg gaggctctcg gcggtccctc ggtctttctg	720		
	ttccacccga agcccaagga cactttgatg atttcccgca cccctgaagt gacatgcgtg	780		
	gtcgtggacg tgtcacagga agatccggag gtgcagttca attggtacct ggatggcgtc	840		
	gaggtgcaca acgccaagac caagccgagg gaggagcagt tcaactccac ttaccgcgtc	900		
	gtgtccgtgc tgacgggtgt gcatcaggac tggctgaacg ggaaggagta caagtgcaca	960		
	gtgtccaaca agggacttcc tagetcaate gaaaagacca tctcgaaagc caaggagacg	1020		
	ccccgggaac cccaagtgt taccctgcca ccgagccagg aagaaatgac taagaaccaa	1080		
	gtctcattga cttgccttgt gaagggttc taccatcgg atatcgccgt ggaatgggag	1140		
	tccaacggcc agccggaaaa caactacaag accaccctc cgggtgctgga ctgagacgga	1200		
	tccttcttcc tctactcgc gctgaccgtg gataagagca gatggcagga gggaaatgtg	1260		
	ttcagctgtt ctgtgatgca tgaagccctg cacaaccact aactcagaa gtccctgtcc	1320		
	ctctccctgg ga	1332		
<210>	64			
<211>	111			
<212>	PRT			
<213>	人工序列			
<220>				
<221>	源			
<223>	/注释="人工序列的描述: 合成的多肽"			
<400>	64			
	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
	1 5 10 15			

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	
<210> 65	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 65	
getattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact	60
atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagectgat gcagtggat	120
cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgactctacg ccgcctctaa cgtggaatca	180
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactatctct	240
agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc	300
accttcggcg gaggcactaa ggctcgagatt aag	333
<210> 66	
<211> 218	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 66	
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
1 5 10 15	
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
115 120 125	
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	
130 135 140	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser	
145 150 155 160	
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	
165 170 175	
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	
180 185 190	
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro	
195 200 205	
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
210 215	

[0027]

[0028]

<210> 67
 <211> 654
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 67
 gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtggcgca tagagtgact 60
 atcacctgta gagctagtga atcagtcgag tactacggca ctagcctgat gcagtggat 120
 cagcagaagc ccgggaaagc ccctaagctg ctgatctacg ccgcctctaa cgtggaatca 180
 ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggg agtggcaccg acttcaccct gactatctct 240
 agcctgcagc ccgaggactt cgctacctac ttctgtcagc agtctaggaa ggaccctagc 300
 accttcggcg gaggcactaa ggtcgagatt aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc 360
 atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420
 aacaacttct acccccggga ggccaagggt cagtggagg tggacaacgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcacctga ccttgagcaa gcccactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgagggtg 600
 acccaccagg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca acagggcgca gtgc 654
 <210> 68
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 68
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 69
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 69
 caggtgcaat tggttcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtaagggtg 60
 tcctgcaaag catctggcta caccctcacc agctacaata tgcaactgggt ccgacaagcc 120
 cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac attaccccg gcagtgtgta cacttcctat 180
 aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgctgaca agtcacctc cacagtctac 240
 atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300
 ggtgetttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccc tgaccgtcag ctea 354
 <210> 70
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"

<400> 70

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 405 410 415
 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 420 425 430
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

[0029]

<213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 71
 caggtgcaat tgggtcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60
 tcctgcaaag catctggcta caccctcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120
 cctgggcagg gcttggagtg gatgggagac atttaccgcc gcagtggtga cacttctat 180
 aaccagaagt tcaagggccg agtcaattt accgtgaca agtccacctc cacagtctac 240
 atggaactct cttctctgag atccgaggac actgcccgtt attactgcgc tcgctgggac 300
 ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctcagcctct 360
 acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact 420
 gccgtctctg gttgcctggc caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac 480
 agtggggccc tgacatcccg cgttcatacc ttcccgcag tctccagtc ctcaggcctg 540
 tattccctga gcagcgttgt cacagtccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca 600
 tgcaacgttg atcaatgcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtga gagcaagtac 660
 ggcccaccct gccgccttg cccagctcgc gatttctgg gcggaccatc cgtttcttg 720
 ttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttccgaa cccctgaagt gacttgcgtt 780
 gtgtggcagc tctccagga ggaccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg 840
 gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt 900
 gtgtctgtgc tgacggttct gcactcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgaag 960
 gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaaggc caaggacaa 1020
 cctagagagc cccaagtta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaatcag 1080
 gtgagcttga catgcctggt gaaggcttc taccctagcg atattgcgtt tgagtgggag 1140
 tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactctc ccgtgctgga ctccgacggg 1200
 agctttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg 1260
 ttttctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct 1320
 ctgtcactgg gcaaa 1335

[0030]

<210> 72
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"
 <400> 72
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 73
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 73
 caggtgcaat tgggtcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaaggtg 60
 tcctgcaaag catctggcta caccctcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc 120

```

ctggggcagg gcttggagt gatgggagac attaccccg gccagggtga cacttcctat 180
aaccagaagt tcaagggccg agtcactatt accgtgaca agtccacetc cacagtctac 240
atggaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgcgtgggc 300
ggtgctttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctca 354
<210> 74
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的
多肽"
<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

```

[0031]

	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln	
	405 410 415	
	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn	
	420 425 430	
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
	435 440 445	
	<210> 75	
	<211> 1335	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 75	
	cagggtgcaat tgggtcagtc aggagcagaa gttaagaagc caggatcatc cgtcaagggtg	60
	tcctgcaaag catctgcta caccctcacc agctacaata tgcactgggt ccgacaagcc	120
	cctgggcagg gcttggagt gatgggagac attaccccg gccagggtga cacttcctat	180
	aaccagaagt tcaaggccg agtcactatt accgtgaca agtccacctc cacagtctac	240
	atggaaactct cttctctgag atccgaggac actgccgtct attactgcgc tcgctgggc	300
	ggtgtcttcc caatggacta ttggggacag ggcacaaccg tgaccgtcag ctacgcctct	360
	acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact	420
	gccgctctgg gttgcctgg caaggactac ttcccagagc cggtgacagt gagctggaac	480
	agtggggccc ttgacatccg cgttcatacc ttcccgcag tctccagtc ctacggcctg	540
	tattccctga gcagcgtgt cacagtgcc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca	600
	tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtga gagcaagtac	660
	ggcccaccct gcccgcttg cccagctcgg gaggctctgg gcggaccatc cgttttcttg	720
	tttccacca aacctaaaga cactctgatg atttccgaa cccctgaagt gacttgcgtt	780
	gtggtggacg tctcccagga ggaccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacggggtg	840
	gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt	900
	gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgaag	960
	gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tctctaagc caaggacaa	1020
	cctagagagc ccaagtta caccctgcc ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag	1080
	gtgagcttga catgcctgt gaaggcttc taccctagcg atattgcgtt tgagtgggag	1140
	tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactctc ccgtgctgga ctccgacggg	1200
	agctttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg	1260
	ttttctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct	1320
	ctgtcactgg gcaaa	1335
	<210> 76	
	<211> 118	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
	<400> 76	
	Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
	20 25 30	
	Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
	50 55 60	
	Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
	100 105 110	
	Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115	
	<210> 77	

<211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 77
 gaagttcaat tggtagctc tggcgagaa gtaaagaaac caggagagag ttgaaaatt 60
 tcctgcaagg gcagtgggtg cacattcacg tctacaata tgcactgggt gagacagatg 120
 ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atataccag gcagtggaga cacaagctat 180
 aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgagaca aatccatatac tacggtctac 240
 ctccagtggc cctcacttaa agcctccgac accgcatgt actattgcgc tcgggtaggt 300
 ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca 354
 <210> 78
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 78
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

[0033]

	325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
	340	345	350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
	355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
	370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
385	390	395	400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln			
	405	410	415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn			
	420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
	435	440	445
<210> 79			
<211> 1335			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 源			
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"			
<400> 79			
gaagttcaat tggtagcagtc tggcgagcaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt	60		
tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tectacaata tgcactgggt gagacagatg	120		
ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atataccagc gcagtggaga cacaagctat	180		
aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgcagaca aatccatatac tacggtctac	240		
ctccagtggc cctcacttaa agcctccgac accgcatgt actattgcgc tcgggttaggt	300		
ggcgcgttcc caatggacta ttggggccea gggaccacag taaccgtcag ctcagcctct	360		
acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact	420		
gccgctctgg gttgcctggc caaggactac ttcccagagc cggtagacgt gagctggaac	480		
agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttcccgcagc tcctccagtc ctcaggcctg	540		
tattccctga gcagcgttgt cacagtgcgc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca	600		
tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtgga gagcaagtac	660		
ggcccaccct gcccgcttg cccagctcgc gaggttcctgg gcggaccatc cgttttcttg	720		
tttccacca aacctaaaga cactctgatg atttcccgaa cccctgaagt gacttgcgtt	780		
gtggtggacg tctcccagga ggaccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacgggggtg	840		
gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt	900		
gtgtctgtgc tgacggttct gcatcaggac tggctgaacg gaaaggaata caagtgcag	960		
gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tcttaaggc caaggacaa	1020		
cctagagagc ccaagtta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag	1080		
gtgagcttga catgcctggc gaagggttc tacctagcg atattgcgtg tgagtgagg	1140		
tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactctc ccgtgctgga ctcgacggg	1200		
agctttttcc tgtattccag gtttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg	1260		
ttttcctgct ccgtgatgca cgaggctctc cataaccatt atactcagaa aagtctctct	1320		
ctgtcactgg gcaaa	1335		
<210> 80			
<211> 118			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<221> 源			
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"			
<400> 80			
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu			
1 5 10 15			
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
20 25 30			
Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met			
35 40 45			
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe			
50 55 60			

Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 81
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 81
 gaagttcaat tgggtacagtc tggcgacagaa gtaaagaaac caggagagag ttgaaaatt 60
 tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tcctacaata tgcactgggt gagacagatg 120
 ccaggcaagg gcctggagtg gatgggagac atataccag gccagggaga cacaagctat 180
 aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgcagaca aatccatatt tacggtctac 240
 ctccagtggc cctcacttaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggc 300
 ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca 354
 <210> 82
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 82
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

[0035]

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val	Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln	245	250	255
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val	Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	260	265	270
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr	Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	275	280	285
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	290	295	300
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser	Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys	305	310	315
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser	320	325	330
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val	Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys	335	340	345
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln	350	355	360
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly	365	370	375
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr	Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln	380	385	390
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	Met His Glu Ala Leu His Asn	395	400	405
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu	Ser Leu Gly Lys	410	415	420
		425	430	435
		440	445	

<210> 83

<211> 1335

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

[0036]

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"

<400> 83

gaagtccaat tggtagcagtc tggcgacagaa gtaaagaaac caggagagag tttgaaaatt	60
tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tctacaata tgcactgggt gagacagatg	120
ccaggcaagg gcttggagtg gatgggagac atataccag gccagggaga cacaagctat	180
aatcagaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgagaca aatccatate tacggtctac	240
ctccagtggc cctcacttaa agcctccgac accgcatgt actattgcgc tcgggtaggt	300
ggcgcggttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctccagcctc	360
acaaagggcc cctccgtctt tccactcgcg ccgtgctctc gctccacctc agagtcaact	420
gccgctcttg gttgcctggg caaggactac ttccagagc cggtagcagt gagctggaac	480
agtggggccc tgacatccgg cgttcatacc ttcccgagc tctccagtc ctccagcctg	540
tattccctga gcagcgttgt cacagtcccc tccagctctc ttggcacgaa aacctacaca	600
tgcaacgttg atcataagcc gtctaatacc aaggtggata aaagagtga gagcaagtac	660
ggcccacccct gccgccttg cccagctccg gatttctgg gcggaccatc cgttttcttg	720
tttccaccca aacctaaaga cactctgatg atttccgaa cccctgaagt gacttgcgtt	780
gtggtggacg tctccagga ggaccagaa gtgcaattca actggtacgt ggacgggggtg	840
gaggtgcaca atgcaaaaac caaaccaagg gaggaacagt ttaattcaac atatagggtt	900
gtgtctgtgc tgacggttct gcatacagac tggctgaacg gaaaggaata caagtcaag	960
gtgtccaaca aaggactgcc aagctctatc gagaaaacaa tcttaaggc caaggacaa	1020
cctagagagc ccaagttta caccctgcca ccatcacagg aagagatgac caaaaatcag	1080
gtgagcttga catgcctggg gaaggcttc taccctagcg atattgcgtt tgagtgggag	1140
tcaaatggcc agcctgagaa caactataag actactctc ccgtgctgga ctccgacggg	1200
agctttttcc tgtattccag gcttacagtc gataagagca gatggcaaga ggggaatgtg	1260
ttttctgct ccgtgatgca cgaggtcttc cataaccatt atactcagaa aagtctctct	1320
ctgtcactgg gcaaa	1335

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 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 Ser Tyr	
20 25 30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
100 105 110	
Leu Val Thr Val Ser Ser	
115	
<210> 85	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释=“人工序列的描述：合成的多核苷酸”	
<400> 85	
caggtgcaat tgggtgcagag cggagcagag gtcaaaaagc cggagcaag cgtgaaggtc	60
tcatacaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct	120
ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat	180
aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat	240
atgggaactga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg	300
ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcaactgcag ctca	354
<210> 86	
<211> 448	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释=“人工序列的描述：合成的多肽”	
<400> 86	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
100 105 110	
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro	
115 120 125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly	
130 135 140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn	
145 150 155 160	
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln	
165 170 175	

[0038]

```

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
      180              185              190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
      195              200              205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
      210              215              220
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
      225              230              235              240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
      245              250              255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
      260              265              270
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
      275              280              285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
      290              295              300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
      305              310              315              320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
      325              330              335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
      340              345              350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
      355              360              365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
      370              375              380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
      385              390              395              400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
      405              410              415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
      420              425              430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
      435              440              445
<210> 87
<211> 1344
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"
<400> 87
caggtgcaat tgggtcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc      60
tcatgcaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct      120
ccaggacagag gactggagtg gatcggggac atctaccctg gacagggcga tactagctat      180
aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat      240
atggaactga gtcacctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg      300
ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtcag ctcagctagc      360
accaagggcc ccagcgtgtt cccctggccc ccagcagca agagcaccag cggcggcaca      420
gcccctctgg gctgcctggt gaaggactac ttcccgcgag ccgtgaccgt gtcctggaac      480
agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttcccgcgag tctgcagag cagcggcctg      540
tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgcgc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc      600
tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagagtgga gcccaagagc      660
tgcgacaaga cccacacctg cccccctgac ccagccccag agctgctggg cggaccctcc      720
gtgttctctg tcccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccagggtg      780
acctgcgtgg tgggtggcgt gageccagag gaccagagg tgaagttaa ctggtacgtg      840
gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc      900
tacagggtgg tgtccgtgct gacctgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac      960
aagtgcaagg tctccaacaa ggccctggca gccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc      1020
aagggccagc cacgggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccgga ggagatgacc      1080
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctgttg aagggttctt accccagcga catgccctg      1140
gagtgaggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc agtgctggac      1200
agcgacgcga gcttttctct gtacagaag ctgacctgg acaagtcag gtggcagcag      1260

```

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggecctgc acaaccacta caccagaag	1320
agcctgagcc tgtcccccg caag	1344
<210> 88	
<211> 111	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 88	
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
100 105 110	
<210> 89	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 89	
gacatcgctc tgacacagtc tctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60
attaattgta gagcttcgca gtcgctcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120
cagcagaagc cagggcagcc ccctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc	180
ggagtccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttacct gacaattagc	240
tcctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300
acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aag	333
<210> 90	
<211> 218	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 90	
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly	
1 5 10 15	
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
20 25 30	
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro	
35 40 45	
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp	
50 55 60	
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
65 70 75 80	
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg	
85 90 95	
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
100 105 110	
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	

	115	120	125
	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
	130	135	140
	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
	145	150	155
	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
	165	170	175
	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
	180	185	190
	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
	195	200	205
	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
	210	215	
	<210> 91		
	<211> 654		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
	<400> 91		
	gacatcgtcc tgacacagtc tcctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60	
	attaattgta gagcttcga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120	
	cagcagaagc cagggcagcc cctaaactg ctgactatg cagctagcaa cgtggagtcc	180	
	ggagtccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc	240	
	tccttcgagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300	
	acattcgag gggggaccaa agtggaaatc aagcgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc	360	
	atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg	420	
	aacaacttct acccccggga ggccaagtg cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc	480	
	ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc	540	
	agcaccctga ccttgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg	600	
	accaccaggg gcctgtccag ccccgtagcc aagagcttca acaggggcga gtgc	654	
	<210> 92		
	<211> 118		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"		
	<400> 92		
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
	1 5 10 15		
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
	20 25 30		
	Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35 40 45		
	Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe		
	50 55 60		
	Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr		
	65 70 75 80		
	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85 90 95		
	Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	100 105 110		
	Thr Val Thr Val Ser Ser		
	115		
	<210> 93		
	<211> 354		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"

<400> 93

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaaggtg      60
tcctgaagg ccagcggtta cacccttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc      120
cctggacagg gactggaatg gatggggcag atctaccccg gccagggcga caccctctac      180
aaccagaaat tcaagggcag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac      240
atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgcccgtg actactgtgc tagagtgggc      300
ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctca          354
```

<210> 94

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述：合成的多肽"

<400> 94

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20         25         30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35         40         45
```

```
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50          55          60
```

```
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65          70          75          80
```

```
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
```

```
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100         105         110
```

```
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115         120         125
```

```
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130         135         140
```

```
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145         150         155         160
```

```
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165         170         175
```

```
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180         185         190
```

```
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195         200         205
```

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210         215         220
```

```
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225         230         235         240
```

```
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245         250         255
```

```
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro
260         265         270
```

```
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275         280         285
```

```
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290         295         300
```

```
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305         310         315         320
```

```
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325         330         335
```

```
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340         345         350
```

```
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
```

[0041]

	355	360	365
	Leu Val Lys Gly Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala Val	Glu Trp Glu Ser
	370	375	380
	Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr	Pro Pro Val Leu Asp	
	385	390	395
	Ser Asp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		400
		405	410
	Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		415
		420	425
	Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		430
	435	440	445
	<210> 95		
	<211> 1344		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"		
	<400> 95		
	cagggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac caggcgccag cgtgaagggtg	60	
	tcctgcaagg ccagcggeta caccctttacc agctacaaca tgcactgggt gcgccaggcc	120	
	cctggacagg gactggaatg gatgggcgac atctaccccg gccagggcga caccctctac	180	
	aaccagaaat tcaaggcgag agtgaccatg acccgggaca ccagcacctc caccgtgtac	240	
	atggaaactga gcagcctgcg gagecaggac accgcccgtgt actactgtgc tagagtgggc	300	
	ggagccttcc ccatggacta ttggggccag ggcaccaccg tgaccgtgag ctcagctagc	360	
	accaagggcc ccagcgtgtt ccccttgccc ccagcagca agagcaccag cggcggcaca	420	
	gccgccctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcctggaac	480	
	agcggagccc tgacctccgg cgtgcacacc ttccccgccc tgcgtcagag cagcggcctg	540	
	tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc	600	
	tgcacagtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gcccaagagc	660	
	tgcgacaaga ccacacactg cccccctgc ccagcccccag agctgctggg cggaccctcc	720	
	gtgttctctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac ccccagggtg	780	
	acctgcgtgg tgggtggcgt gageccagag gaccagagg tgaagttaa ctggtacgtg	840	
	gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagcacc	900	
	tacagggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac	960	
	aagtgcgaagg tctccaacaa ggcccttgcca gcccctatcg aaaagaccat cagcaaggcc	1020	
	aagggccagc caggggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccgga ggagatgacc	1080	
	aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtg aagggttctt accccagcga catcgccgtg	1140	
	gagtgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccccc agtgetggac	1200	
	agcgacggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag gtggcagcag	1260	
	ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggcctgc acaaccacta caccagaag	1320	
	agcctgagcc tgtcccccg caag	1344	
	<210> 96		
	<211> 111		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<221> 源		
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"		
	<400> 96		
	Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly		
	1 5 10 15		
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr		
	20 25 30		
	Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro		
	35 40 45		
	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser		
	50 55 60		
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
	65 70 75 80		
	Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg		
	85 90 95		

	Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 97	
	<211> 333	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 97	
	gccatcagac tgaccagag cccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc	60
	atcacctgta gagccagcga gacggtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggat	120
	cagcagaagc cggcaaggc ccccaagctg ctgactacg ccgccagcaa tgtggaaagc	180
	ggcgtgccca gcagattcag cggtctctgc agcggcaccg acttcacct gacaatcagc	240
	agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggacccagc	300
	acatttgcg gagcaccaa ggtggaaatc aag	333
	<210> 98	
	<211> 218	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
	<400> 98	
	Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Phe Ser Ala Ser Thr Gly	
	1 5 10 15	
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
	20 25 30	
	Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	
	35 40 45	
[0043]	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser	
	50 55 60	
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
	65 70 75 80	
	Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg	
	85 90 95	
	Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
	100 105 110	
	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln	
	115 120 125	
	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr	
	130 135 140	
	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser	
	145 150 155 160	
	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr	
	165 170 175	
	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys	
	180 185 190	
	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro	
	195 200 205	
	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys	
	210 215	
	<210> 99	
	<211> 654	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 99	
	gccatcagac tgaccagag cccagctcc tttagcgcca gcaccggcga cagagtgacc	60
	atcacctgta gagccagcga gacggtggaa tattacggca ccagcctgat gcagtggat	120

cagcagaagc cggcaaggc cccaagctg ctgactctac cgcagcaa tgtgaaagc	180
ggcgtgcca gcagattcag cgctcttgc agcggcaccg acttcacct gacaatcagc	240
agcctgcaga gcgaggactt cgccacctac tactgccagc agagccggaa ggacccagc	300
acatttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcgtacgg tggccgtcc cagcgtgttc	360
atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg	420
aacaacttct acccccggga ggccaaggtg cagtgaaggc tggacaacgc cctgcagagc	480
ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccacct cagcctgagc	540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg	600
accaccagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca acagggcgca gtgc	654
<210> 100	
<211> 118	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 100	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
100 105 110	
Thr Val Thr Val Ser Ser	
115	
<210> 101	
<211> 354	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 101	
caggtgcaat tggtagctc tggcgagaa gtaagaaac caggagagag ttgaaaatt	60
tcctgcaagg gcagtgggtg cacattcacg tctacaata tgcactgggt gagacagatg	120
ccaggcaagg ccctggagtg gatgggagac atataccag gcaatggaga cacaagctat	180
aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgagaca aatccatata tacggtctac	240
ctccagtggc cctcaactaa agcctccgac accgccatgt actattgcgc tcgggtaggt	300
ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctca	354
<210> 102	
<211> 448	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 102	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu	
1 5 10 15	
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met	
35 40 45	

[0045]

Gly	Asp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asn	Gly	Asp	Thr	Ser	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
50						55					60					
Lys	Gly	Gln	Val	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Val	Tyr	
65					70				75					80		
Leu	Gln	Trp	Ser	Ser	Leu	Lys	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Met	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Arg	Val	Gly	Gly	Ala	Phe	Pro	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100						105					110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	
			115					120						125		
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	
			130					135						140		
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
			145					150						155		
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
			165					170						175		
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180					185						190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
			195					200						205		
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
			210					215						220		
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	
			225					230						235		
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
			245					250						255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
			260					265						270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
			275					280						285		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
			290					295						300		
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
			305					310						315		
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Ala	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
			325					330						335		
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
			340					345						350		
Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
			355					360						365		
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
			370					375						380		
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
			385					390						395		
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	
			405					410						415		
Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	
			420					425						430		
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
			435					440						445		

<210> 103
 <211> 1344
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 103
 cagggtgcaat tggtagcagtc tggcgcagaa gtaaagaaac caggagagag ttgaaaaatt 60
 tcctgcaagg gcagtgggta cacattcacg tctacaata tgcactgggt gagacagatg 120
 ccaggcaagg gcttgagtg gatgggagac atataccag gcaatggaga cacaagctat 180
 aatcagaaat tcaaaggaca ggtgacgac tccgcagaca aatccatatt tacggtctac 240
 ctccagtggt cctcacttaa agcctccgac accgcatgt actattgcgc tcgggttaggt 300

	ggcgcgtttc caatggacta ttggggccaa gggaccacag taaccgtcag ctacgctagc	360
	accaagggcc ccagcgtgtt ccccttgcc cccagcagca agagcaccag cggcggcaca	420
	gcccgcctgg gctgcctggt gaaggactac ttccccgagc cctgaccgt gtcttgaac	480
	agcggagccc tgacctcgg cgtgcacacc ttccccgcc tgctgcagag cagcgccctg	540
	tacagcctgt ccagcgtggt gacagtgcc agcagcagcc tgggcacca gacctacatc	600
	tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtgga gccaagagc	660
	tgcgacaaga cccacacctg cccccctgc ccagcccgag agctgctggg cggaccctcc	720
	gtgttctgt tccccccaa gcccaaggac accctgatga tcagcaggac cccgagggtg	780
	acctgcgtgg tgggtggcgt gagecacgag gaccagagg tgaagttaa ctggtacgtg	840
	gacggcgtgg aggtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggagcagta caacagacc	900
	tacagggtgg tgtcctgtct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggaatac	960
	aagtgcagg tctccaacaa gcccttgca gccccatcg aaaagaccat cagcaaggcc	1020
	aagggccagc caggggagcc ccaggtgtac accctgcccc cctcccgga ggagatgacc	1080
	aagaaccagg tgtccctgac ctgtctgtg aaggcttct accccagcga catgccgtg	1140
	gagtgaggaga gcaacggcca gcccgagaa aactacaaga ccacccccc agtgcctggac	1200
	agcgacggca gcttcttct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagtccag tggcagcag	1260
	ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgca gaggecctgc acaaccaata caccagaag	1320
	agcctgagcc tgtccccg caag	1344
	<210> 104	
	<211> 111	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
	<400> 104	
	Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly	
	1 5 10 15	
	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr	
	20 25 30	
[0046]	Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro	
	35 40 45	
	Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser	
	50 55 60	
	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser	
	65 70 75 80	
	Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg	
	85 90 95	
	Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	
	100 105 110	
	<210> 105	
	<211> 333	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 105	
	gcaatacagt tgacacagag tcctcaagt ttgtccgtt ccgttggcga ccgagtgaca	60
	atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagcctgat gcagtgtat	120
	cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca	180
	ggggtgcat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct	240
	tcccttcage cagaggactt cgtacgtac ttttgcagc agtcacggaa agatccctct	300
	actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa	333
	<210> 106	
	<211> 218	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	

[0047]

```

<400> 106
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20          25          30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35          40          45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50          55          60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65          70          75          80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
85          90          95
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100         105         110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115        120        125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130        135        140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145        150        155        160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165        170        175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180        185        190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195        200        205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210        215

<210> 107
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"
<400> 107
gcaatacagt tgacacagag tcctcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca      60
atcacctgta gagcatccga gtcagtggag tattatggca ctagectgat gcagtggat      120
cagcaaaagc cagggaagc cccaaagctg ctgatatatg ccgcgagtaa cgtcgagtca      180
ggggtgcat caagattctc cggttccggg tccggaaccg actcacact gaccatctct      240
tccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttgccagc agtcacggaa agatecctct      300
actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggccgctcc cagcgtgttc      360
atcttcccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtccctgctg      420
aacaattct accccggga ggccaagtg cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc      480
ggcaacagcc aggagagcgt caccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc      540
agcaccctga cctgagcaa ggccgactac gagaagcata aggtgtacgc ctgcgaggtg      600
accacacagg gcctgtccag ccccgtagc aagagcttca acagggcgca gtgc      654

<210> 108
<211> 327
<212> PRT
<213> 人
<400> 108
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1           5           10           15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20          25          30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35          40          45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50          55          60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65          70          75          80

```

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

[0048]

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> 人

<400> 109

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 110

<211> 326

<212> PRT

<213> 人

<400> 110

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

[0049]

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 325

<210> 111

<211> 330

<212> PRT

<213> 人

<400> 111

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val 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> 112

<211> 330

<212> PRT

<213> 人

<400> 112

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

[0050]

[0051]

```

      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> 113
<211> 330
<212> PRT
<213> 人
<400> 113
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1          5          10          15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
      20          25          30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
      35          40          45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
      50          55          60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65          70          75          80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
      85          90          95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
      100         105         110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
      115         120         125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
      130         135         140
Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145         150         155         160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
      165         170         175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
      180         185         190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
      195         200         205
Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
      210         215         220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225         230         235         240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
      245         250         255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
      260         265         270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
      275         280         285
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> 114
<211> 330
<212> PRT
<213> 人
<400> 114
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

```


[0052]

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> 115
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"
 <400> 115
 caggtcacgc tggtcagag cggagcagag gtcaaaaagc cggagcaag cgtgaaggtc 60
 tcatgcaaag caagcgata cacatttaca tcatacaaca tgcactggat caggcaggct 120
 ccaggacagg gactggagtg gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat 180
 aatcagaagt tcaaagccg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat 240
 atggagctga gtcctctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg 300
 ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc 354
 <210> 116
 <211> 445
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 116
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

[0053]

```

      20      25      30
Asn Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
      35      40      45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
      50      55      60
Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
      65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
      100      105      110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
      115      120      125
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
      130      135      140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
      145      150      155      160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
      165      170      175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
      180      185      190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
      195      200      205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
      210      215      220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
      225      230      235      240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
      245      250      255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
      260      265      270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
      275      280      285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
      290      295      300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
      305      310      315      320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
      325      330      335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
      340      345      350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
      355      360      365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
      370      375      380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
      385      390      395      400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
      405      410      415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
      420      425      430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
      435      440      445
<210> 117
<211> 1335
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述：合成的多核苷酸"
<400> 117
caggtcacgc tggtcacag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc
tcatgcaaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgactggat caggcaggct

```

60
120

	ccaggacagg gactggagt gacggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat	180
	aatcagaagt tcaaagggcg ggccaccctg acagctgaca agtctactag taccgtgtat	240
	atggagctga gctccctgcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg	300
	ggggcatttc ctatggatta ttggggcgag ggactctgg tcactgtctc ctccgctagc	360
	accaagggcc catccgtctt cccctggcg cctgtctca ggagcacctc cgagagcaca	420
	gcccgcctgg gctgcctggg caaggaactac ttcccgaac cggtgacggt gtcgtggaac	480
	tcagcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccgctg tctacagtc ctcaggactc	540
	tactccctca gcagcgtggg gaccgtgcc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc	600
	tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agagagtga gtccaaatat	660
	ggtcccccatt gccaccatg cccagcacct gatttctgg ggggaccatc agtcttctg	720
	ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccga cccctgaggt cagtgctgtg	780
	gtggtggacg tgaccagga agaccccgag gtccagtcca actggtacgt ggatggcgtg	840
	gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg	900
	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccagac tggtgaacg gcaaggagta caagtgaag	960
	gtctccaca aagcgttccc gtcttccatc gagaaaacca tctccaaagc caaaggcgag	1020
	ccccgagagc cacagggtga caccctgcc cctccagg aggagatgac caagaaccag	1080
	gtcagcctga cctgcctggg caaagcttc taccacagc acatgccgt ggagtgggag	1140
	agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc cgtgctgga ctccagcgcc	1200
	tccttcttcc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatgtc	1260
	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc	1320
	ctgtctctgg gtaaa	1335
	<210> 118	
	<211> 333	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 118	
	gacatcgtcc tgacacagtc tcttgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60
	attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120
[0054]	cagcagaagc caggcgagcc cctaaactg ctgactatg cagctagcaa cgtggagtcc	180
	ggagtccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc	240
	tccttcgagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300
	acattcggag gggggaccaa agtggaatc aag	333
	<210> 119	
	<211> 654	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 119	
	gacatcgtcc tgacacagtc tcttgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60
	attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120
	cagcagaagc caggcgagcc cctaaactg ctgactatg cagctagcaa cgtggagtcc	180
	ggagtccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc	240
	tccttcgagg cagaagacgt ggccgtctac tattgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300
	acattcggag gggggaccaa agtggaatc aagcggactg ttgtgcacc atctgtcttc	360
	atcttcccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
	aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtgaagg tgataacgc cctccaatcg	480
	ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
	agcaccctga cgtgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
	acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt	654
	<210> 120	
	<211> 354	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 120	
	caggtccagc tggtcagag cggagcagag gtcaaaaagc ccggagcaag cgtgaaggtc	60

tcatgcaaag caagcgata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct	120
ccaggacagg gactggagt gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat	180
aatcagaagt tcaaagccg gccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat	240
atggagctga gctccctcg gtctgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg	300
ggggcatttc ctatggatta ttgggggcag gggactctgg tcactgtctc ctcc	354
<210> 121	
<211> 445	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多肽"	
<400> 121	
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
65 70 75 80	
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
85 90 95	
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
100 105 110	
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro	
115 120 125	
Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly	
130 135 140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn	
145 150 155 160	
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln	
165 170 175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser	
180 185 190	
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser	
195 200 205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys	
210 215 220	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu	
225 230 235 240	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu	
245 250 255	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln	
260 265 270	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys	
275 280 285	
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu	
290 295 300	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys	
305 310 315 320	
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys	
325 330 335	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser	
340 345 350	
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys	
355 360 365	
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln	
370 375 380	

[0055]

	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly	
	385 390 395 400	
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln	
	405 410 415	
	Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn	
	420 425 430	
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys	
	435 440 445	
	<210> 122	
	<211> 1335	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 122	
	caggtccagc tggtcagag cggagcagag gtcaaaaagc cggagcaag cgtgaaggtc	60
	tcatgcaaaag caagcggata cacatttaca tcatacaaca tgcactgggt caggcaggct	120
	ccaggacagg gactggagt gatcggggac atctaccctg gaaacggcga tactagctat	180
	aatcagaagt tcaaaggccg ggccaccatg acagctgaca agtctactag taccgtgtat	240
	atggagctga gctccctgcg gcttgaagat accgcagtgt actattgcgc cagagtcggg	300
	ggggcatttc ctatggatta ttggggcag gggactctgg tcaactgtct ctcgctagc	360
	accaagggcc catcgtctt cccctggcg cctgtctca ggagcacctc cgagagcaca	420
	gcccgcctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtagcgtg gtcgtggaac	480
	tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggtg tctacagtc ctcaggactc	540
	tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tcagcagct tgggcacgaa gacctacacc	600
	tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtga gtccaaatat	660
	ggtccccat gccaccatg cccagcacct gatttcctgg ggggaccatc agtcttctc	720
	ttcccccaa aacccaagga cactctcatg atctcccgga cccctgaggt cactgctg	780
	gtggtggacg tgagccagga agaccccgag gtccagttca actggtagct ggatggcgtg	840
	gaggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt tcaacagcac gtaccgtgtg	900
[0056]	gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcag	960
	gtctccaaca aaggcctccc gtctccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag	1020
	ccccgagagc cacaggtgta caccctgccc ccattcccagg aggagatgac caagaaccag	1080
	gtcagcctga cctgcctggt caaaggettc taccccagcg acatcgccgt ggagtgggag	1140
	agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcctc ccgtgctgga ctccgacg	1200
	tccttcttc tctacagcag gctaaccgtg gacaagagca ggtggcagga ggggaatg	1260
	ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacacagaa gagcctctcc	1320
	ctgtctctgg gtaaa	1335
	<210> 123	
	<211> 333	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 123	
	gacatcgtcc tgacacagtc tctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60
	attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120
	cagcagaagc cagggcagcc cctaaactg ctgatctatg cagctagcaa cgtggagtcc	180
	ggagtccag accggttctc tggaagtggg tcaggaaccg attttaccct gacaattagc	240
	tccttcagg cagaagacgt ggccgtctac tttgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300
	acattcggag gggggaccaa agtggaatc aag	333
	<210> 124	
	<211> 654	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<221> 源	
	<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
	<400> 124	
	gacatcgtcc tgacacagtc tctgacagc ctggcagtga gcctgggcga aagggaacc	60
	attaattgta gagcttccga gtccgtcgag tactatggca ctagtctgat gcagtggtag	120

cagcagaagc cagggcagcc cctaaactg ctgactatg cagctagcaa cgtggagtcc	180
ggagtcaccag accggttctc tggaaagtg ttaggaaccg atttaccct gacaattagc	240
tcctgcagg cagaagacgt ggccgtctac tttgtcagc agagccgcaa ggaccaagc	300
acattcggag gggggaccaa agtggaaatc aagcggactg ttgctgcacc atctgtcttc	360
atcttccgc catctgatga gcagttgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg	420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaaag tggataacgc cctccaatcg	480
gtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc	540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc	600
acccatcagg gcctgagttc accggtgaca aagagcttca acaggggaga gtgt	654
<210> 125	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 125	
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca	60
atcacctgta gacatccga gtcagtggag tattatggca ctacccctgat gcagtggat	120
cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatacg ccgcgagtaa cgtcgagtca	180
ggggtgcat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct	240
tccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttccagc agtcacggaa agatccctct	300
actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaa	333
<210> 126	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 126	
gcaatacagt tgacacagag tccttcaagt ttgtccgctt ccgttggcga ccgagtgaca	60
atcacctgta gacatccga gtcagtggag tattatggca ctacccctgat gcagtggat	120
cagcaaaagc cagggaaagc cccaaagctg ctgatatacg ccgcgagtaa cgtcgagtca	180
ggggtgcat caagattctc cggttccggg tccggaaccg acttcacact gaccatctct	240
tccttcagc cagaggactt cgctacgtac ttttccagc agtcacggaa agatccctct	300
actttcggag gtgggacaaa agtcgaaatt aaacgtacgg tggcagctcc gtctgttttc	360
atctttcac ctacgcagca gcaactcaaa agtggtacag catccgttgt ttgtctgctg	420
aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct	480
ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc	540
tcacagctga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggta	600
acgcaccaag gactctctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt	654
<210> 127	
<211> 333	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	
<400> 127	
gagattgttc ttacgcaaag tcccgcaca cttagtittgt caccaggaga gcgcgccacc	60
ctgagctgca gagcttcaga gactgtggaa tactacggca catccctgat gcagtggat	120
cagcagaaac caggacagc tcttcgctg ctgactacg cagccagcaa cgtcgagtcc	180
ggcattccag ccagatttct tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc	240
agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat tttgtcaac agtcccggaa ggacccagc	300
acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aag	333
<210> 128	
<211> 654	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<221> 源	
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的多核苷酸"	

[0057]

<400> 128	
gagattgttc ttacgcaaag tcccgccaca cttagtttgt caccaggaga gcgcgccacc	60
ctgagctgca gagcttcaga gagtgtgaa tactacggca catcctgat gcagtggat	120
cagcagaac caggacaggc tctcggctg ctgactacg cagccagcaa cgtcgagtcc	180
ggcattccag ccagattttc tgggtcagga tctggaactg actttacact gacaatctcc	240
agcctggaac ccgaggacat tgctgtgtat tttgtcaac agtcccggaa ggacccagat	300
acctttggag gtggaaccaa ggtagagata aagcgtacgg tggcagctcc gtctgtttc	360
atctttccac ctacgcagca gcaactcaaa agtggtagc catcgtggt ttgtctgtg	420
aacaattttt accccaggga ggctaaggtc cagtggaaag tcgataacgc tcttcagtct	480
ggcaacagtc aggagagcgt cacagagcag gactctaagg atagcactta tagtctgtcc	540
tccacgtga cactgtctaa agcggattat gagaagcaca aggtttacgc ctgtgaggt	600
acgcaccaag gactctctc cccagttacc aaatctttca acagaggaga atgt	654
<210> 129	
<211> 301	
<212> PRT	
<213> 人	
<400> 129	
Met Phe Ser His Leu Pro Phe Asp Cys Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu	
1 5 10 15	
Leu Leu Thr Arg Ser Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln	
20 25 30	
Asn Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu	
35 40 45	
Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly	
50 55 60	
Asn Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser	
65 70 75 80	
Arg Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr	
85 90 95	
Ile Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile	
100 105 110	
Gln Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val	
115 120 125	
Ile Lys Pro Ala Lys Val Thr Pro Ala Pro Thr Arg Gln Arg Asp Phe	
130 135 140	
Thr Ala Ala Phe Pro Arg Met Leu Thr Thr Arg Gly His Gly Pro Ala	
145 150 155 160	
Glu Thr Gln Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Asn Leu Thr Gln Ile	
165 170 175	
Ser Thr Leu Ala Asn Glu Leu Arg Asp Ser Arg Leu Ala Asn Asp Leu	
180 185 190	
Arg Asp Ser Gly Ala Thr Ile Arg Ile Gly Ile Tyr Ile Gly Ala Gly	
195 200 205	
Ile Cys Ala Gly Leu Ala Leu Ala Leu Ile Phe Gly Ala Leu Ile Phe	
210 215 220	
Lys Trp Tyr Ser His Ser Lys Glu Lys Ile Gln Asn Leu Ser Leu Ile	
225 230 235 240	
Ser Leu Ala Asn Leu Pro Pro Ser Gly Leu Ala Asn Ala Val Ala Glu	
245 250 255	
Gly Ile Arg Ser Glu Glu Asn Ile Tyr Thr Ile Glu Glu Asn Val Tyr	
260 265 270	
Glu Val Glu Glu Pro Asn Glu Tyr Tyr Cys Tyr Val Ser Ser Arg Gln	
275 280 285	
Gln Pro Ser Gln Pro Leu Gly Cys Arg Phe Ala Met Pro	
290 295 300	
<210> 130	
<211> 135	
<212> PRT	
<213> 人	
<400> 130	
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro	
1 5 10 15	
Gly Ser Thr Gly Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn	

[0059]

20 25 30
Ala Tyr Leu Pro Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val
35 40 45
Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn
50 55 60
Val Val Leu Arg Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg
65 70 75 80
Tyr Trp Leu Asn Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile
85 90 95
Glu Asn Val Thr Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln
100 105 110
Ile Pro Gly Ile Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile
115 120 125
Lys His His His His His
130 135
<210> 131
<211> 225
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"
<400> 131
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220
His
225
<210> 132
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 源
<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"
<400> 132

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95
Lys Asp Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
6xHis 标签"

<400> 133

His His His His His His

1 5

<210> 134

<211> 98

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 源

<223> /注释="人工序列的描述: 合成的
多肽"

<400> 134

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 135

[0060]

<211> 111
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 多肽"
 <400> 135
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
 20 25 30
 Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95
 Lys Val Pro Ser Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 136
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"

[0061]

<400> 136
 Gly Ala Cys Pro Val Phe
 1 5
 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"
 <400> 137
 Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
 1 5

<210> 138
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <221> 源
 <223> /注释="人工序列的描述: 合成的
 肽"

<400> 138
 Ile Met Asn Asp
 1
 <210> 139
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人
 <400> 139
 Ser Glu Val Glu Tyr Arg Ala Glu Val Gly Gln Asn Ala Tyr Leu Pro
 1 5 10 15
 Cys Phe Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp

20 25 30
Gly Lys Gly Ala Cys Pro Val Phe Glu Cys Gly Asn Val Val Leu Arg
35 40 45
Thr Asp Glu Arg Asp Val Asn Tyr Trp Thr Ser Arg Tyr Trp Leu Asn
50 55 60
Gly Asp Phe Arg Lys Gly Asp Val Ser Leu Thr Ile Glu Asn Val Thr
65 70 75 80
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Tyr Cys Cys Arg Ile Gln Ile Pro Gly Ile
85 90 95
Met Asn Asp Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu Val Ile Lys Pro Ala Lys
100 105 110
Val Thr

<210> 140

<211> 21

<212> PRT

<213> 人

<400> 140

Thr Pro Ala Ala Pro Gly Asn Leu Val Pro Val Cys Trp Gly Lys Gly
1 5 10 15
Ala Cys Pro Val Phe
20

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> 人

<400> 141

Arg Asp Val Asn Tyr
1 5

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> 人

<400> 142

Glu Lys Phe Asn Leu Lys Leu
1 5

[0062]

鼠抗体ABTIM3的可变区序列

重链 (118 aa; SEQ ID NO: 1)

QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDTWGQ GTSVTVSS

轻链 (111 aa; SEQ ID NO: 2)

DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAAASNVES
 GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FSQQRKDPS TFGGGTKLEI K

图1A

鼠抗体ABTIM3针对鼠种系抗体序列的序列比对

重链 (118 aa)

V-基因: 与IGHV1-12*01F具有94.1%同一性 (271/288nt)

J-基因: 与IGHJ4*01F 90.57%相同 (48/53)

共10处氨基酸差异

ABTIM3 QVQLQQPGAE LVKPGASVKM SCKASGYTFT SYNMHWIKQT PGQGLEWIGD IYPGNGDTSY
 G1 -AY---S--- --R----- ----- -V--- -R----- A -----

ABTIM3 NQKFKGKATL TADKSSSTVY MQLSSLTSED SAVYYCARVG GAFPMDYWGQ GTSVTVSS
 G1 ----- -V-----A- ----- -F---

轻链 (111 aa)

V-基因: 与IGKV3-1*01F 99.66%相同 (290/291 nt)

J-基因: 与IGKJ1*01F 具有97.06%同一性

共2处氨基酸差异

ABTIM3 DIVLTQSPAS LAVSLGQRAT ISCRASESVE YYGTSLMQWY QQKPGQPPKL LIYAAASNVES
 g1 ----- -V-----A- ----- -F---

ABTIM3 GVPARFSGSG SGTDFSLNIH PVEEDDIAIY FCQQRKDPS TFGGGTKLEI K
 G1 ----- -M- -V-----

图1B

	BLAcore K_D (nM)	TIM-3-300.19 K_D (nM)	Cyno细胞 K_D (nM)
抗-TIM-3#2	0.459	1.57	7.4
ABTIM3	0.042	0.16	0.68

图2A

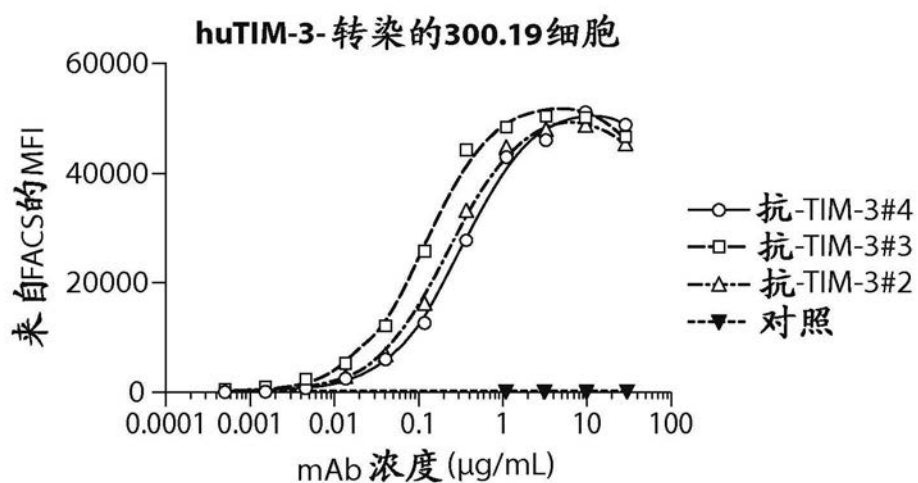


图2B

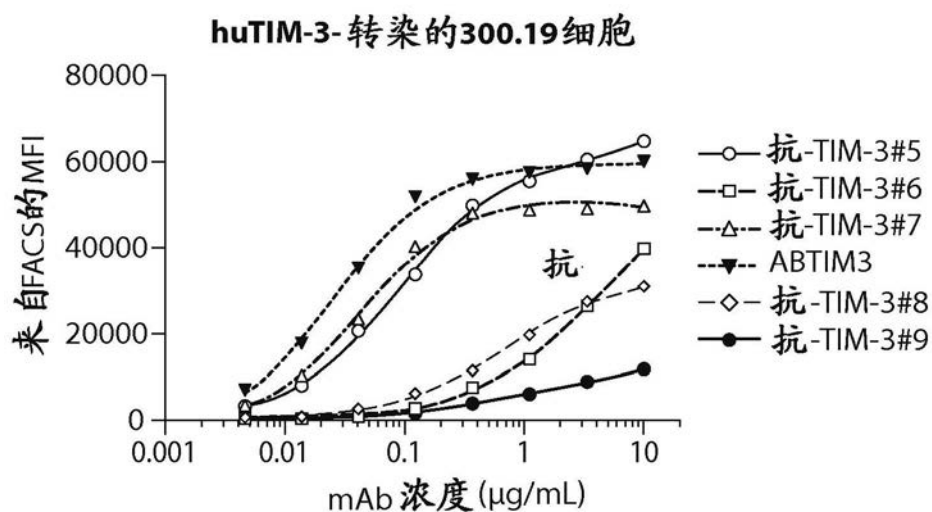


图2C

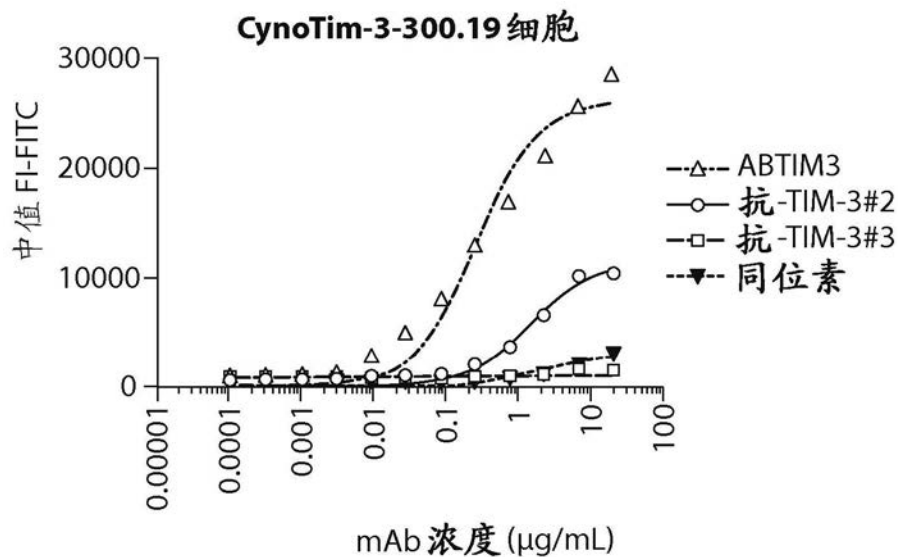


图2D

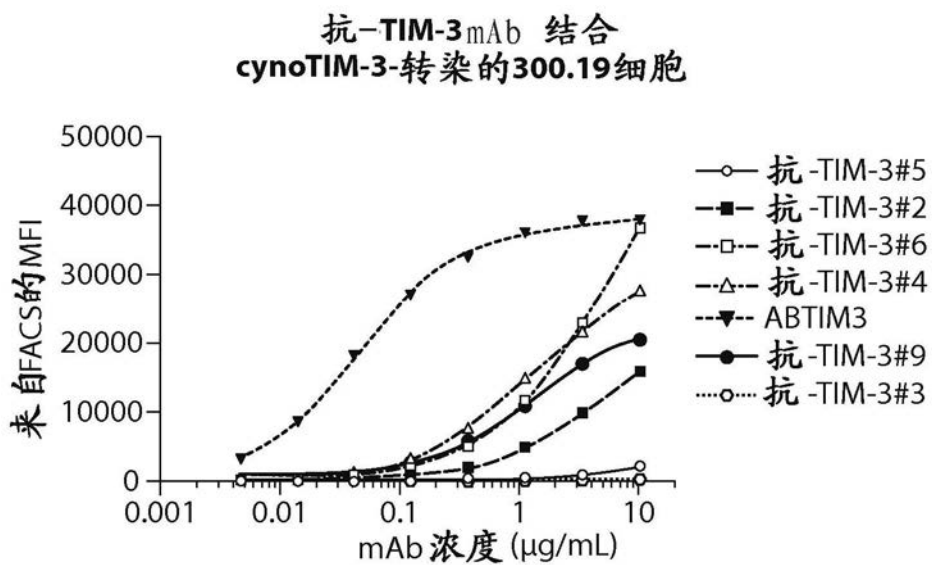


图2E

与嵌合蛋白质的
结合研究

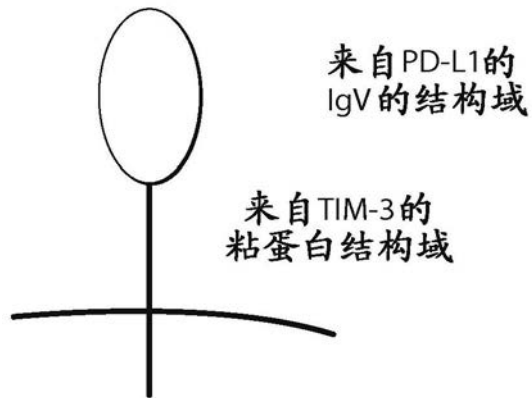


图3A

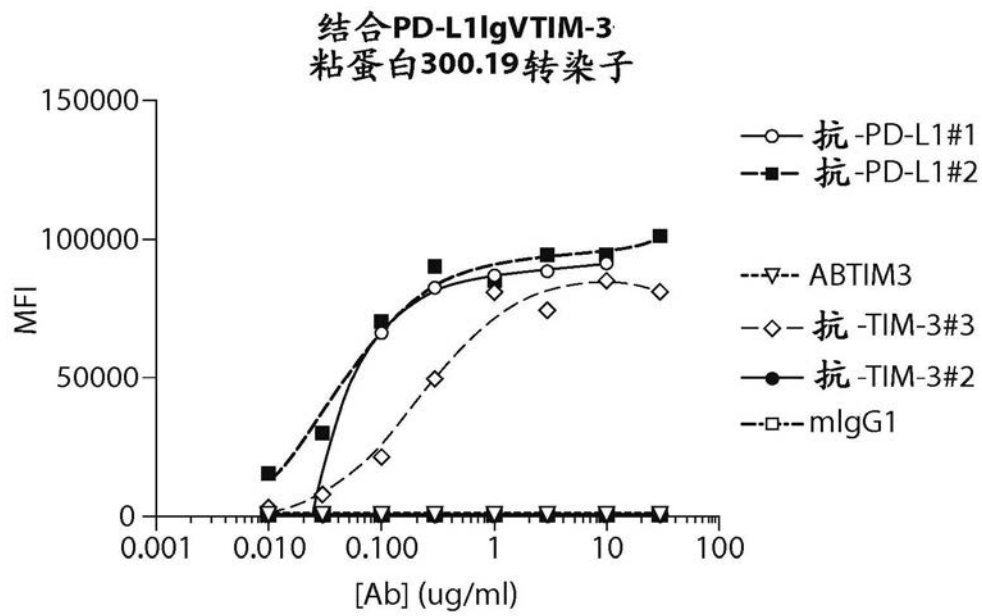


图3B

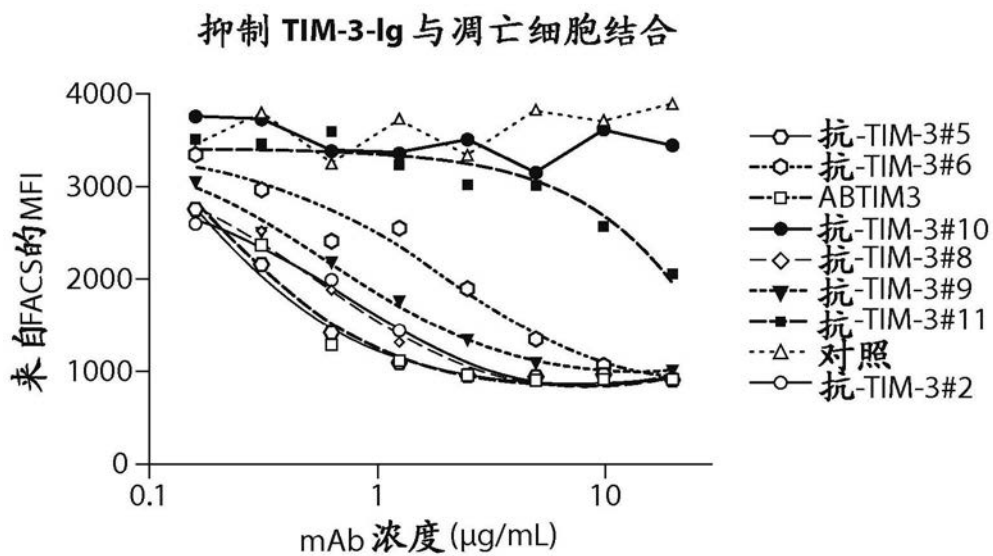


图4

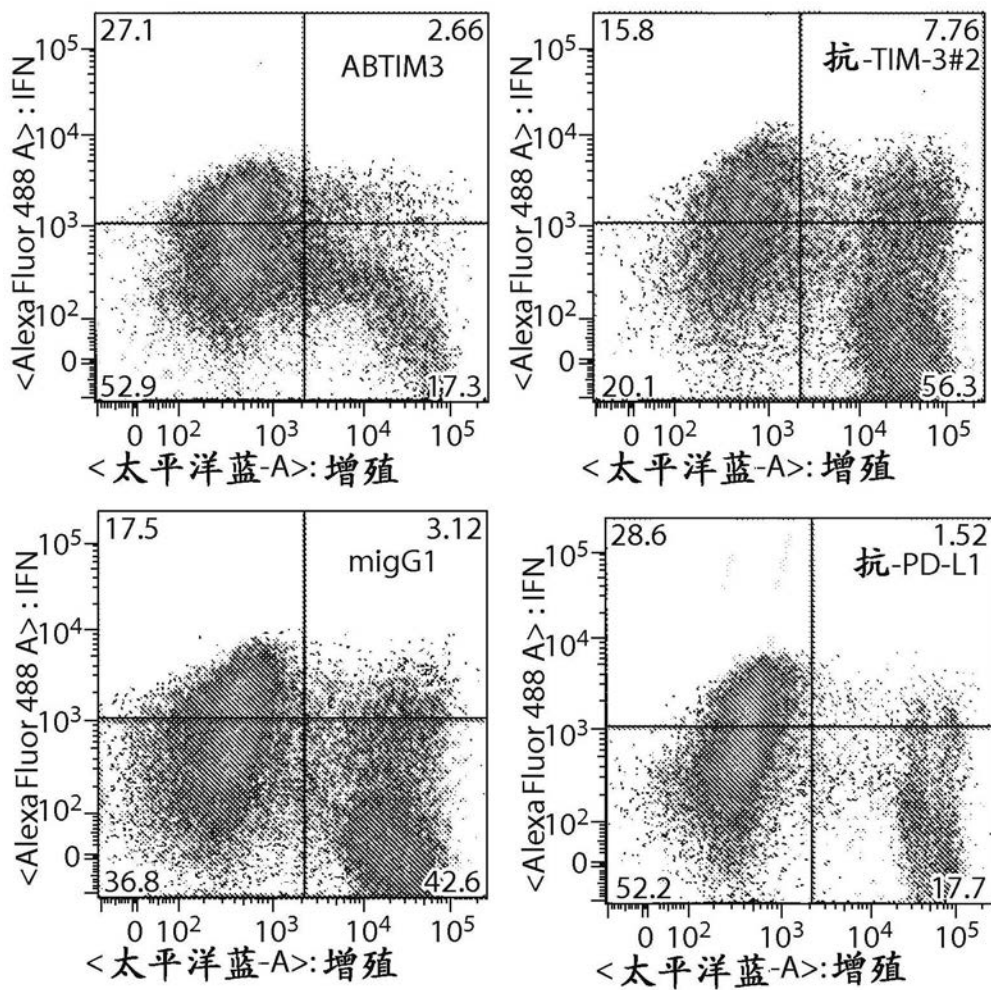


图5A

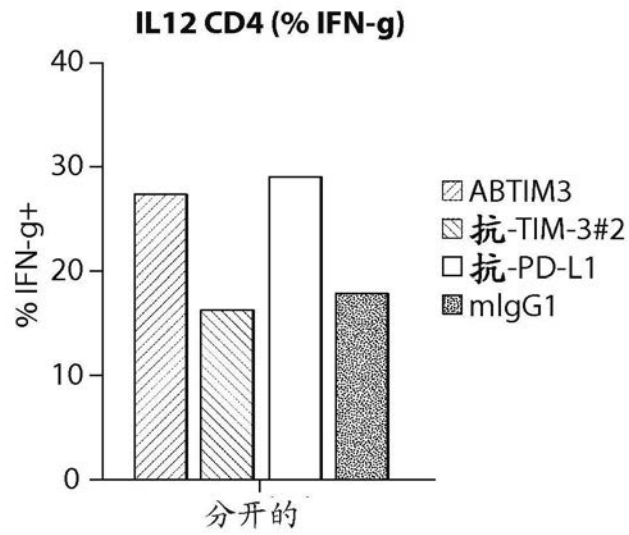


图5B

通过纯化的NK细胞的K562细胞杀伤的效果

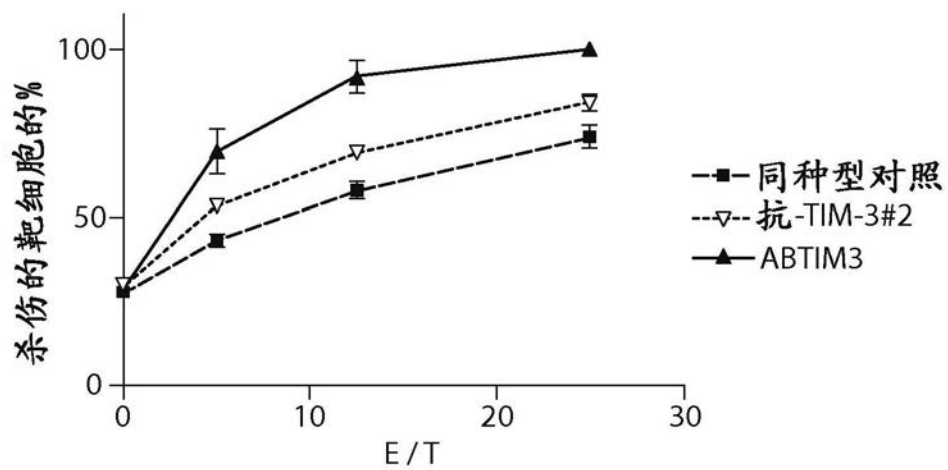


图6

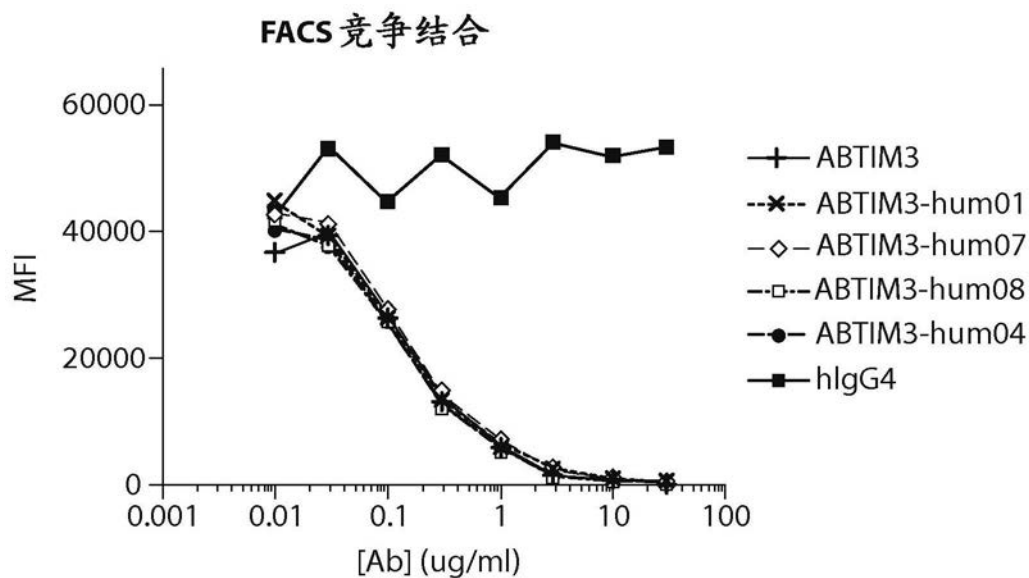


图7

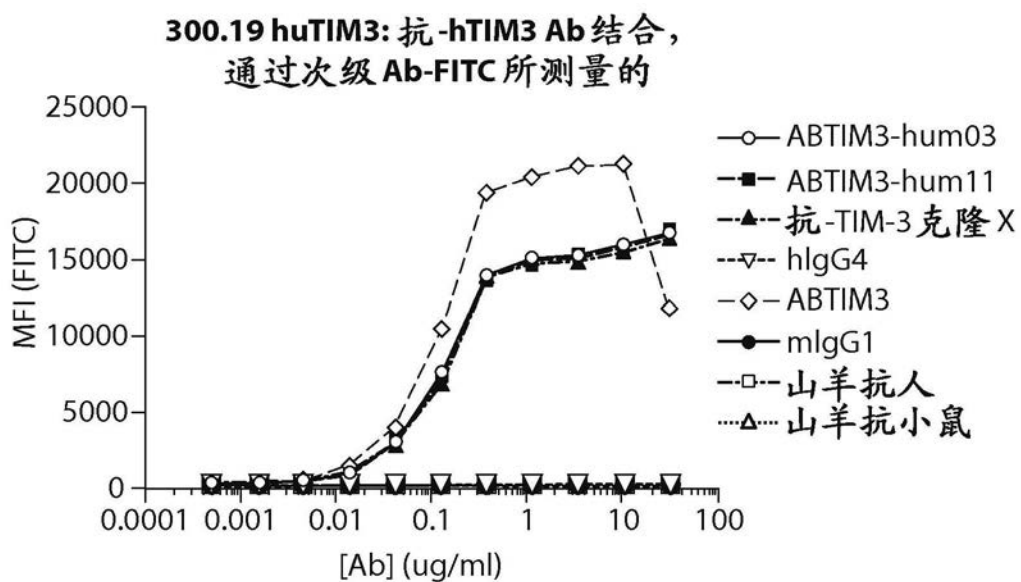


图8A

在ABTIM3存在时300.19 hTIM3: 抗-hTIM3 Ab竞争结合

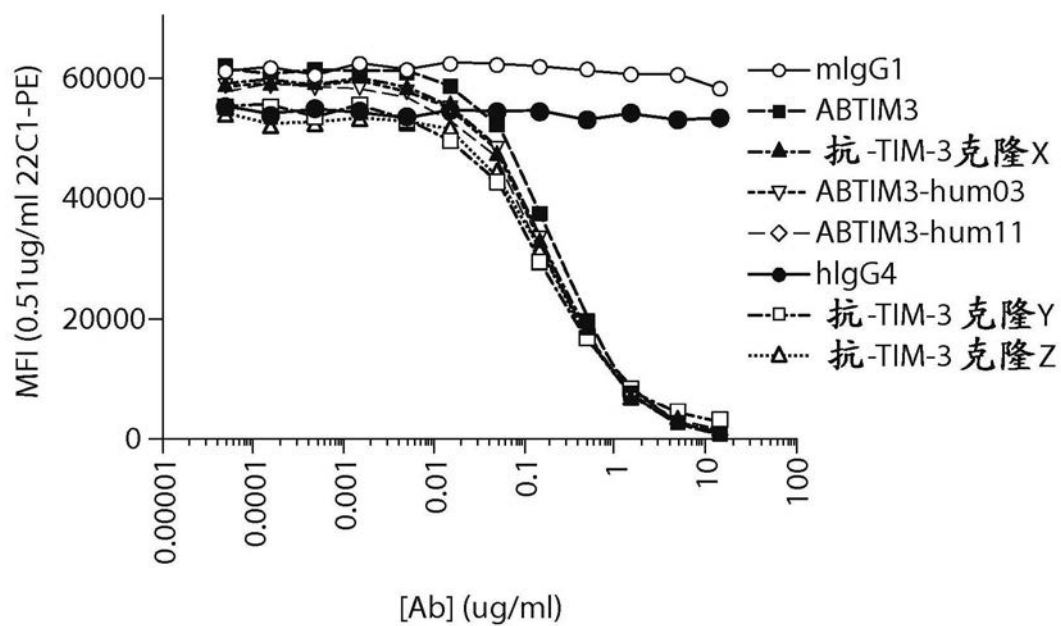


图8B

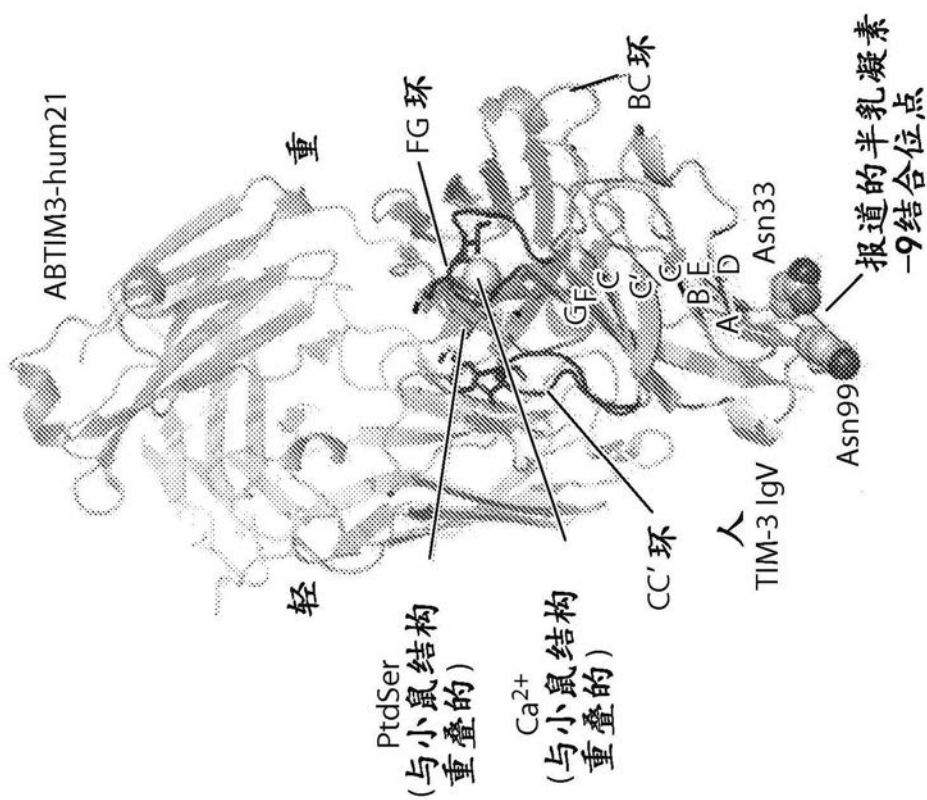


图9A

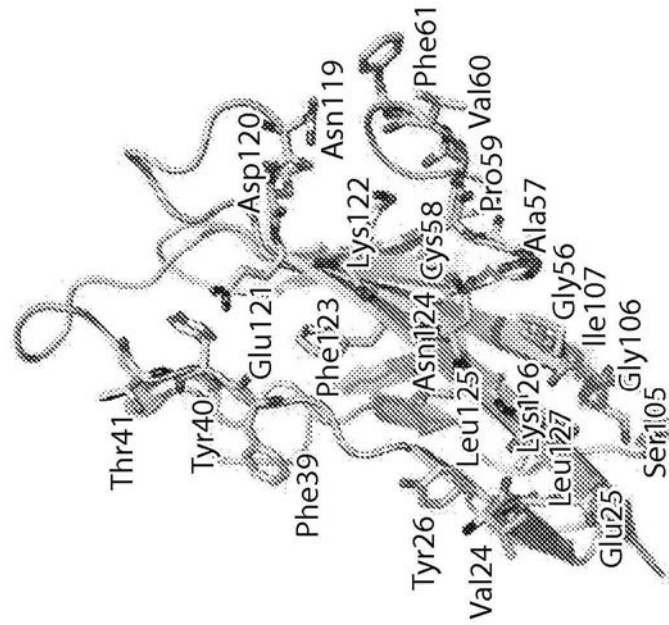


图9B

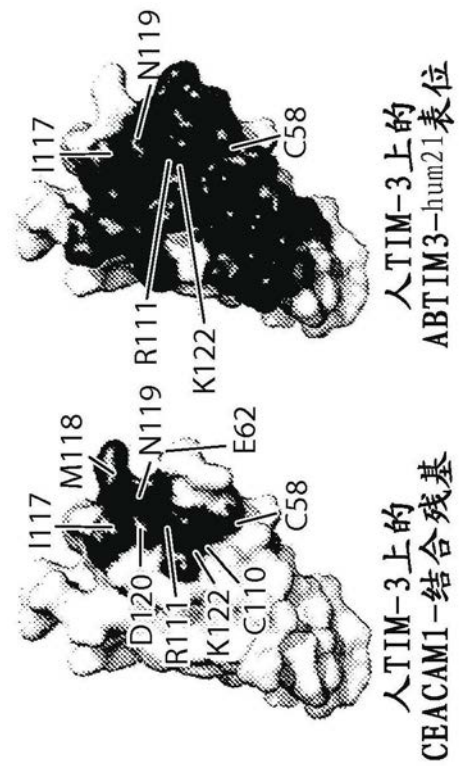


图10A

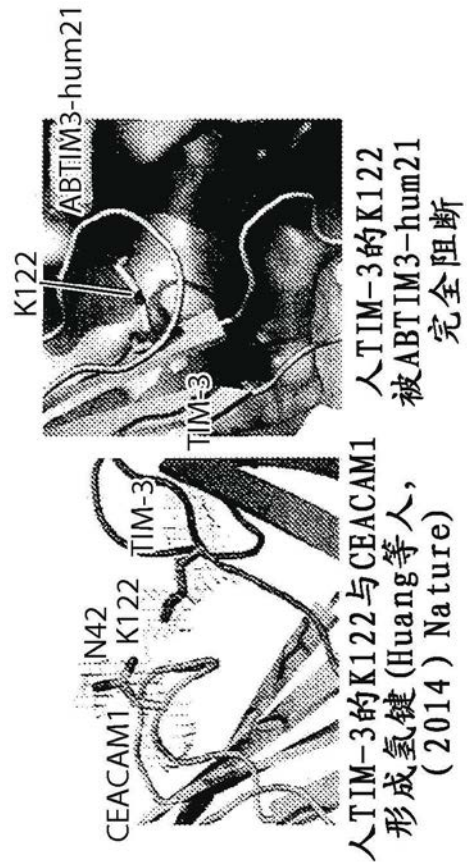
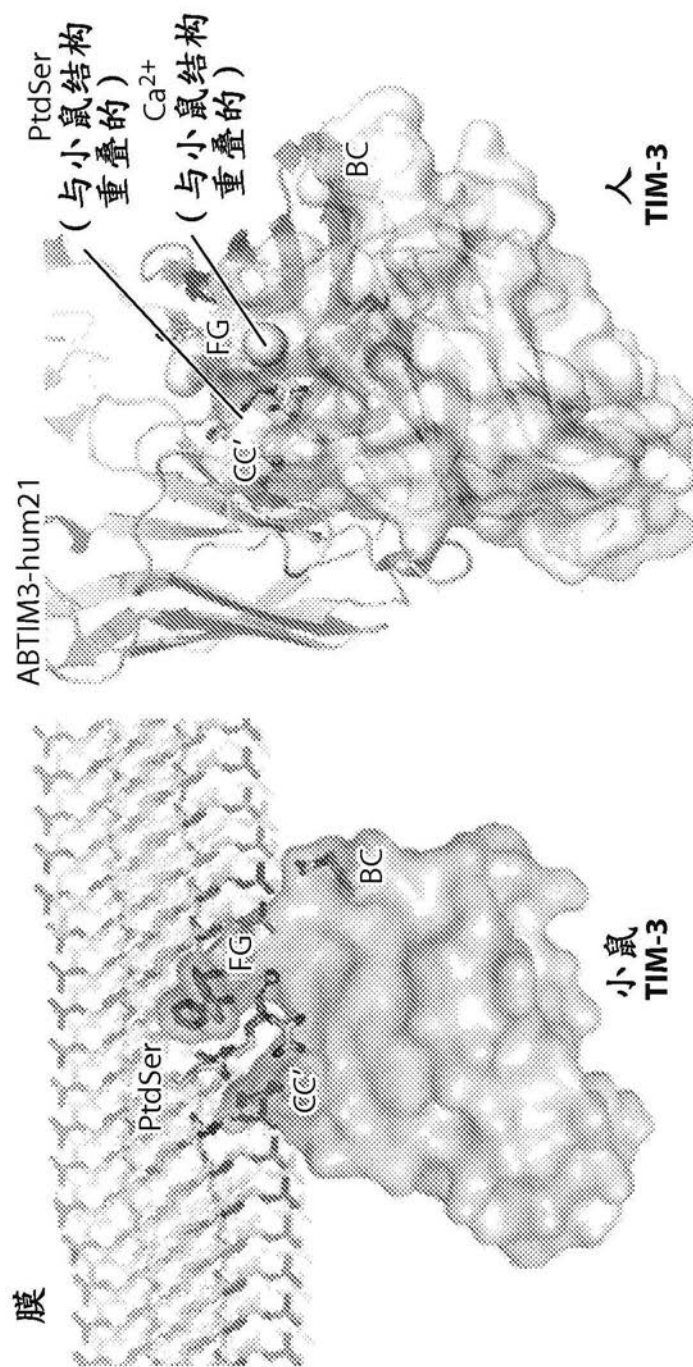


图10B



DeKruyff, 等人(2010) J Immunol. 184(4):1918-1930

图11

适应证

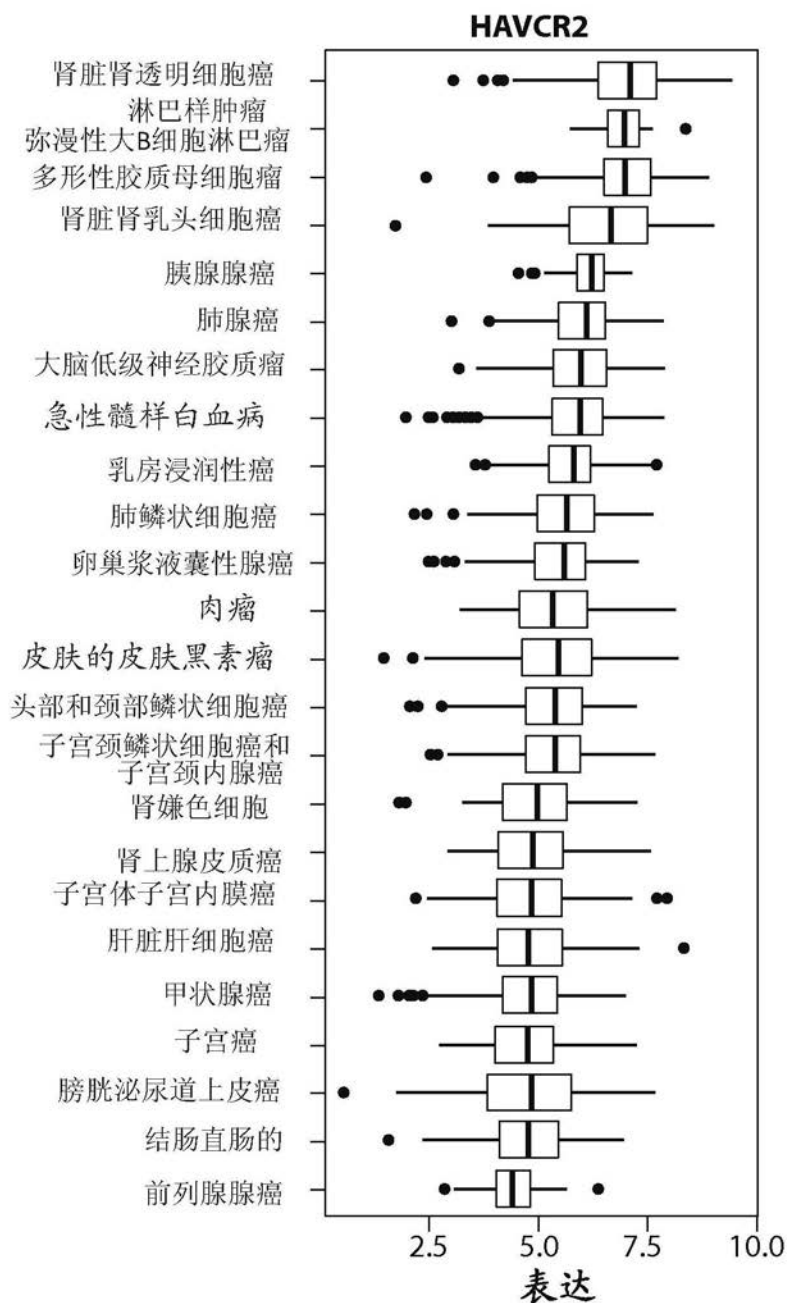


图12

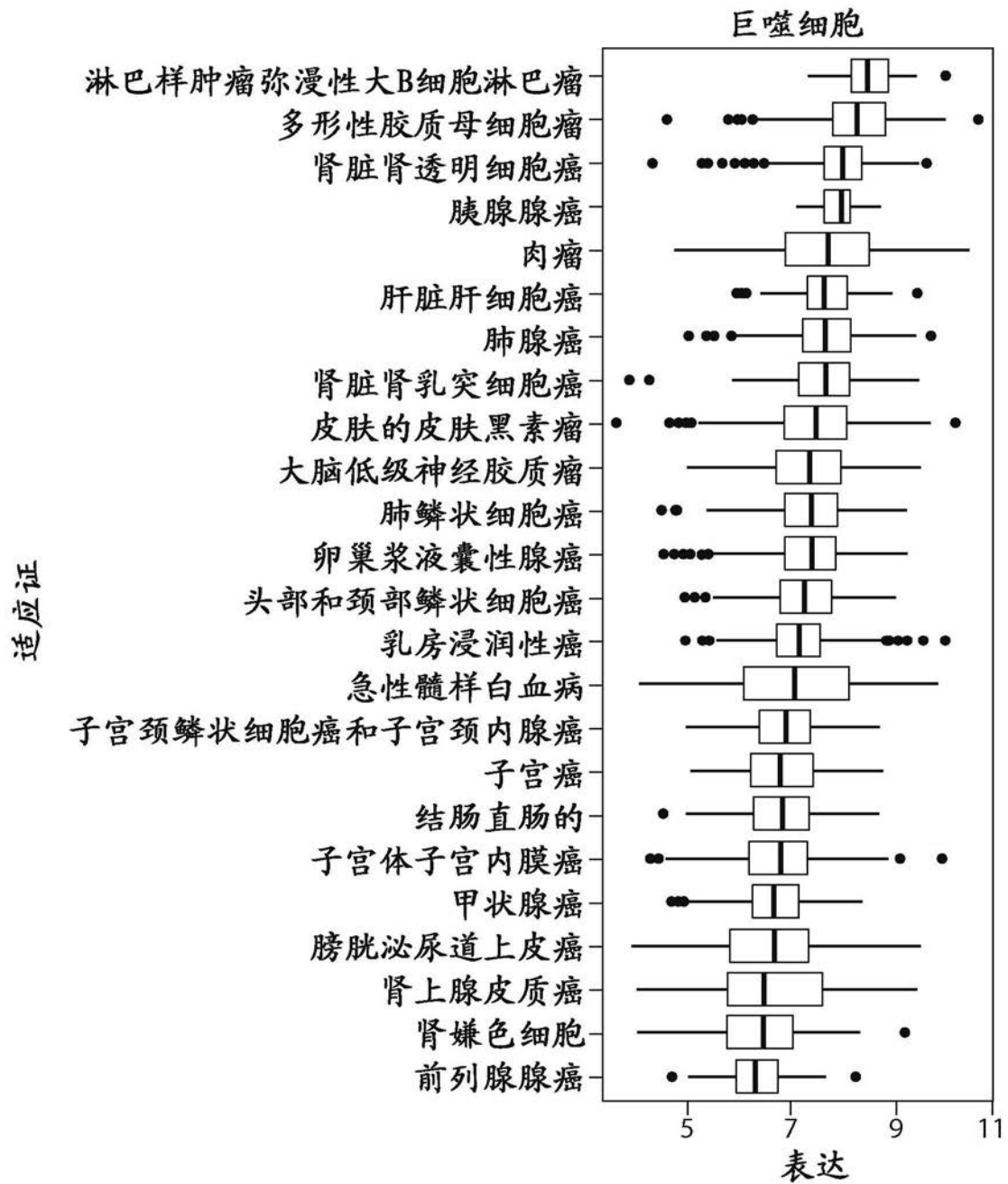


图13

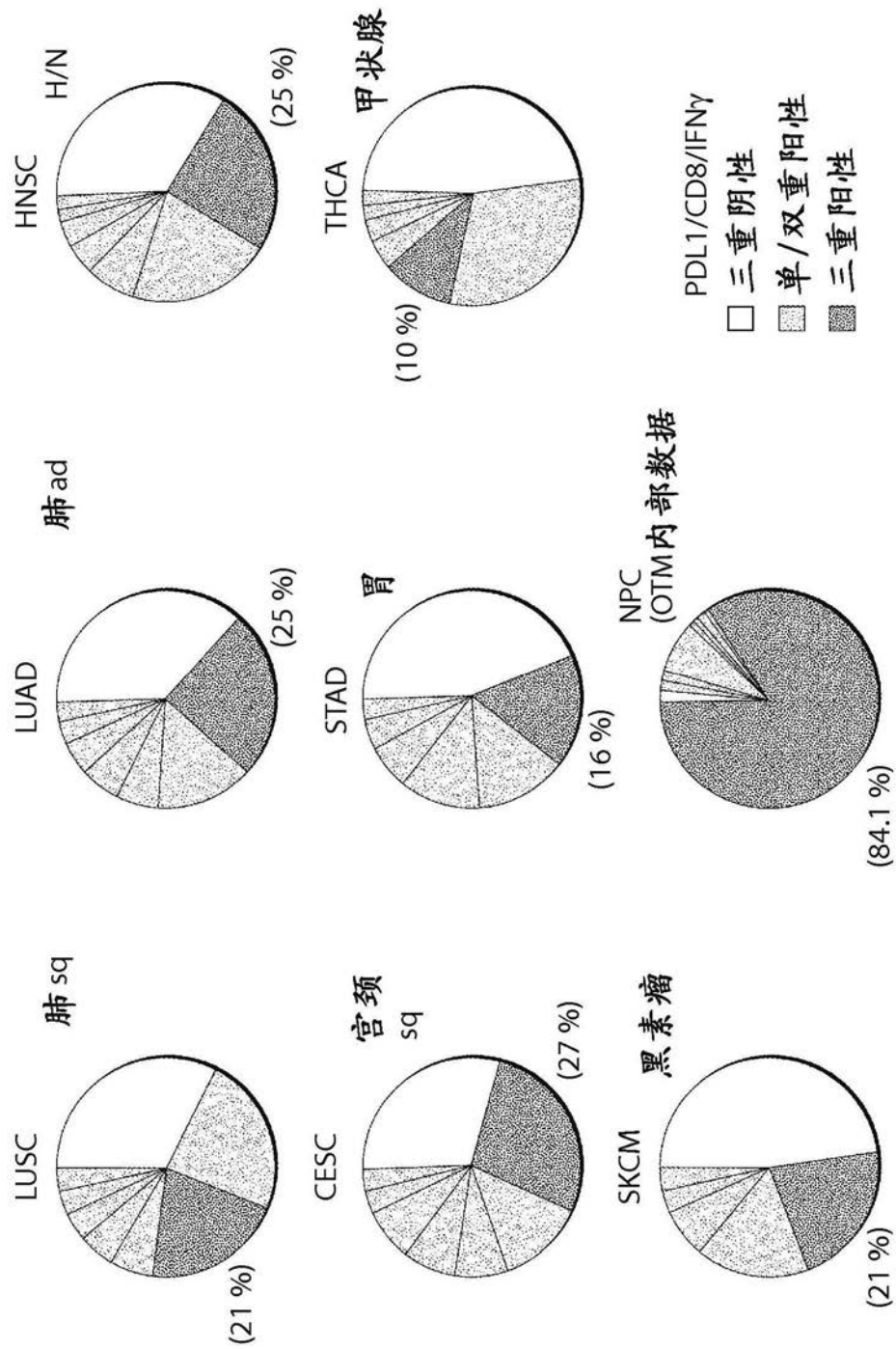


图14

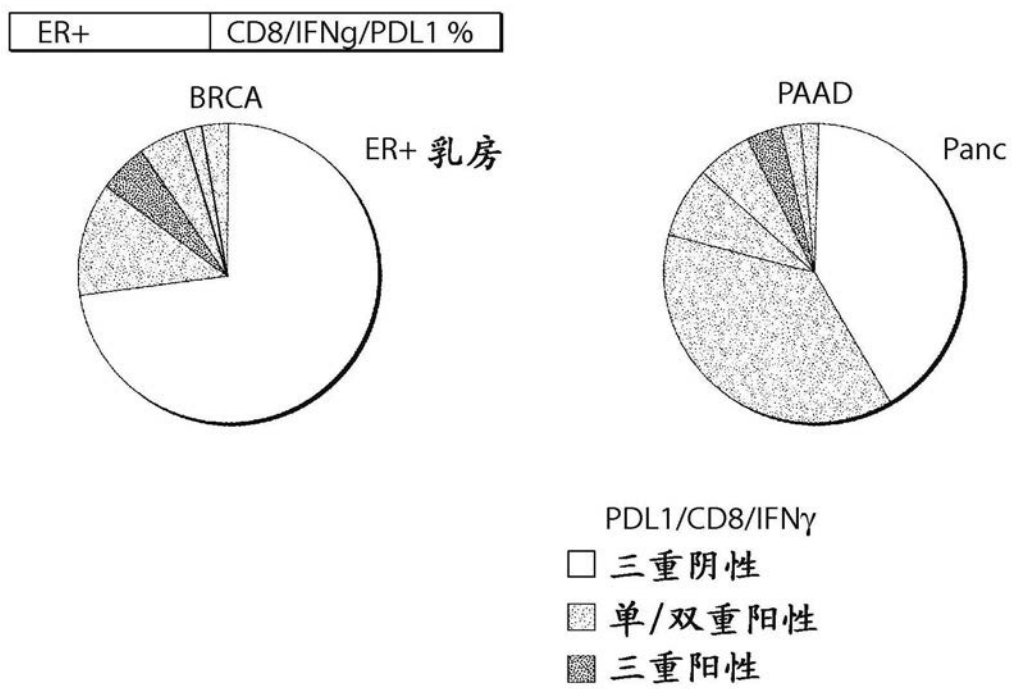


图15

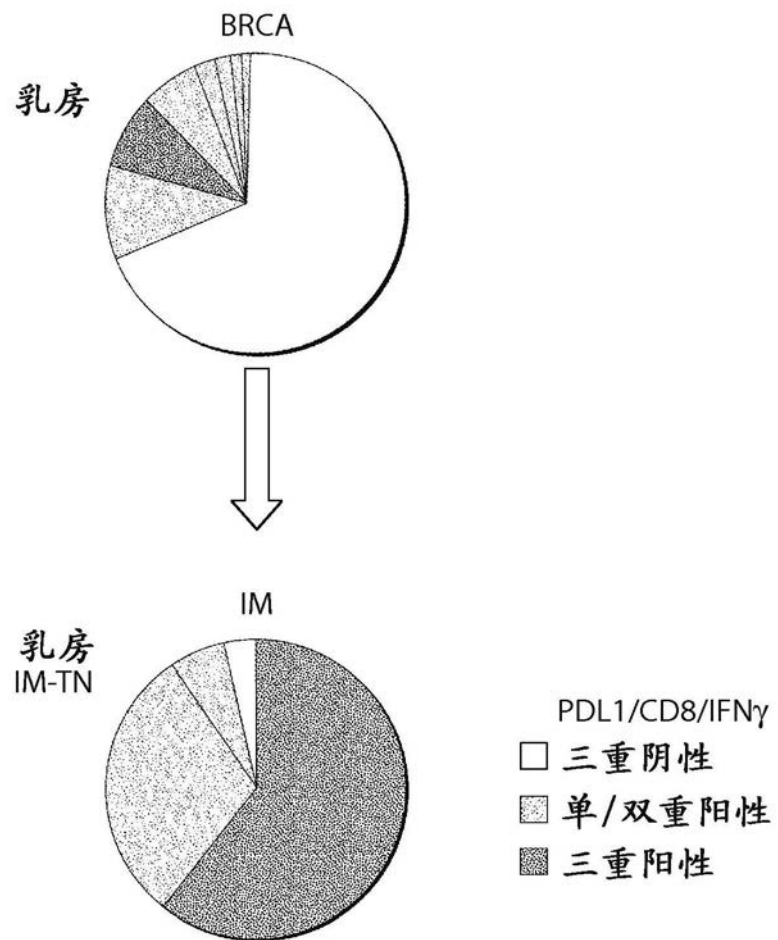


图16

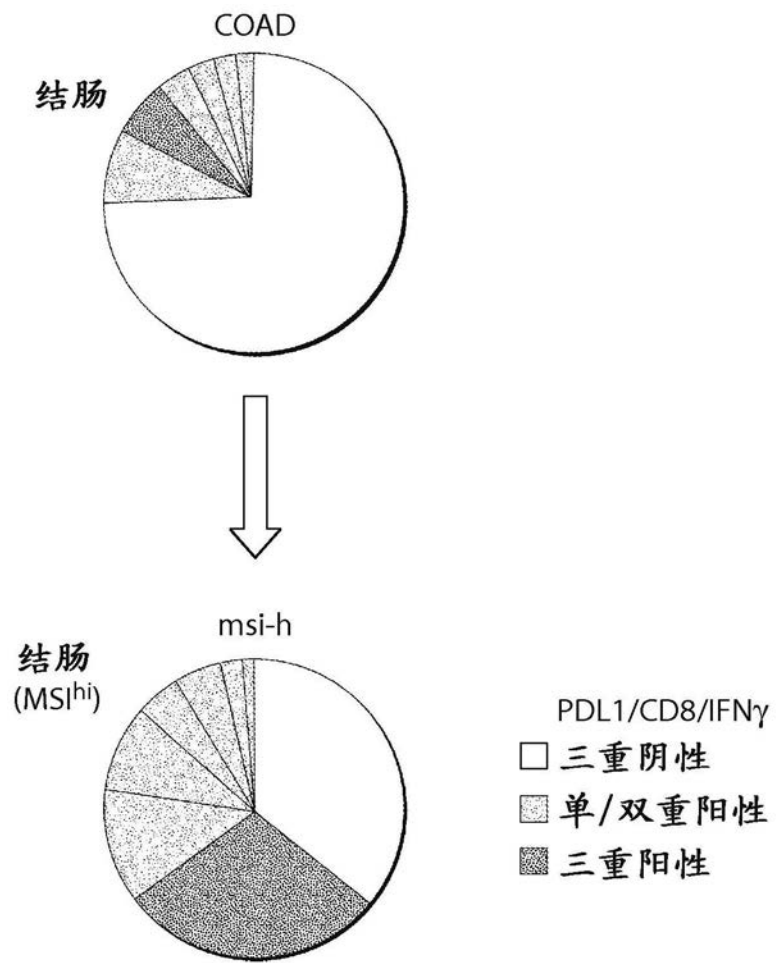


图17

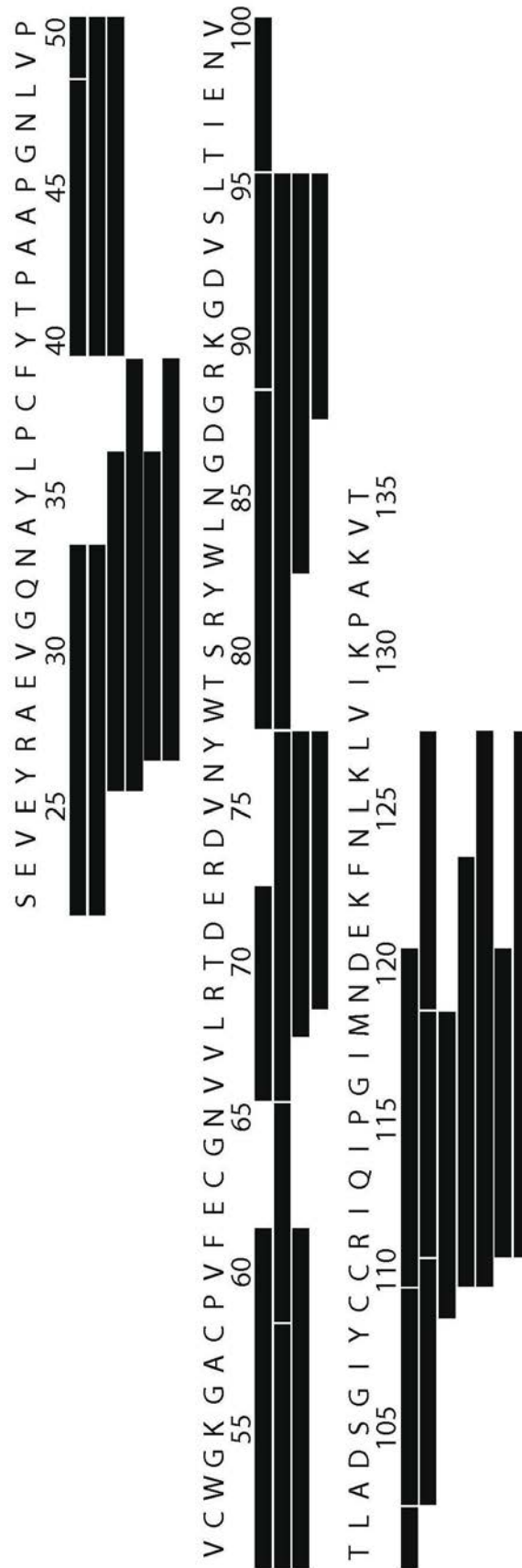


图18

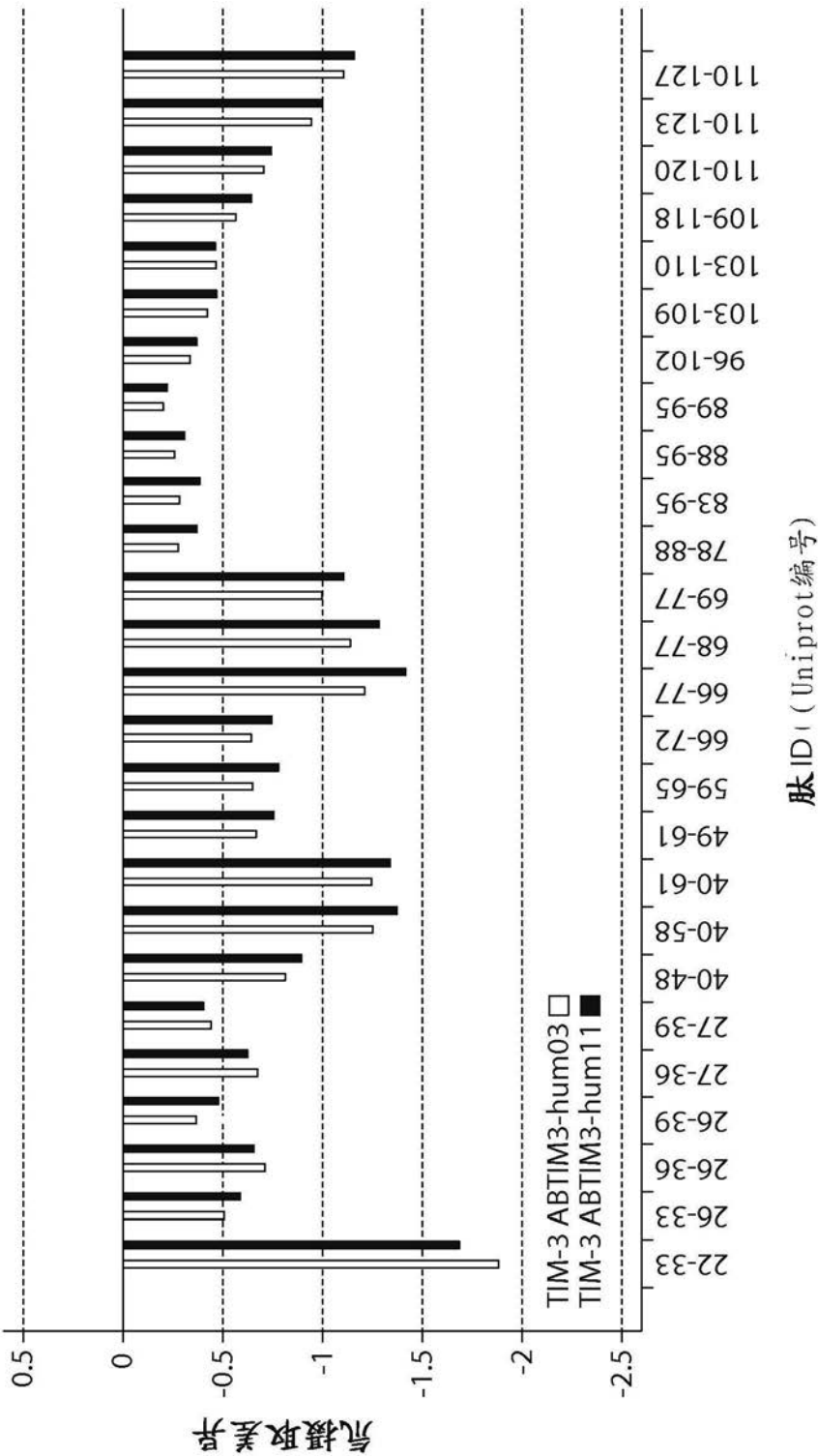


图19

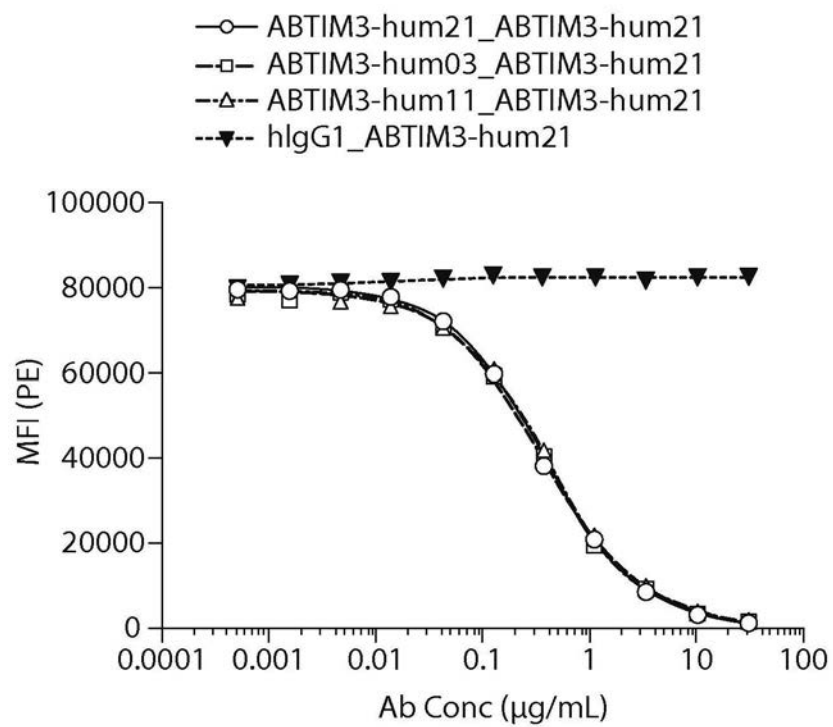


图20

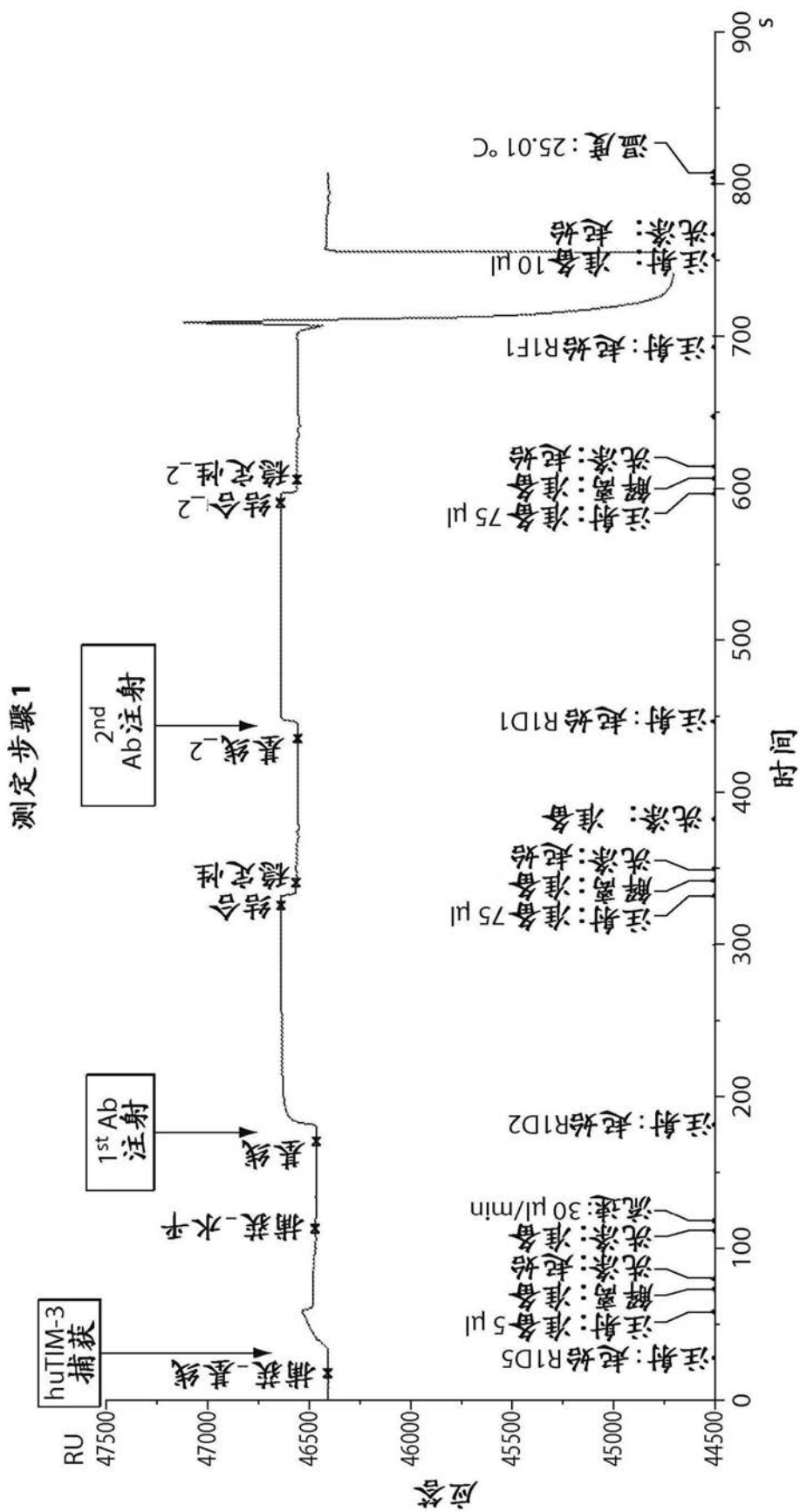


图21

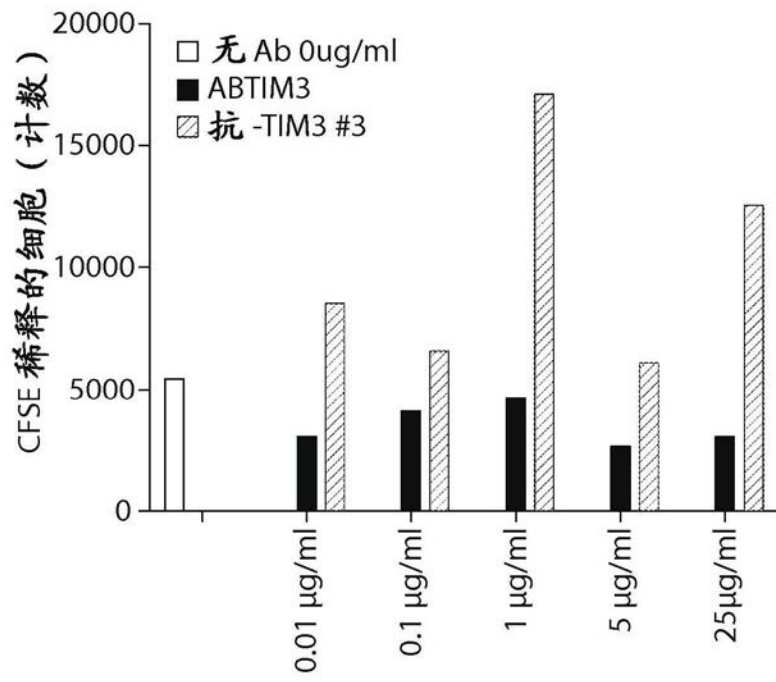


图22

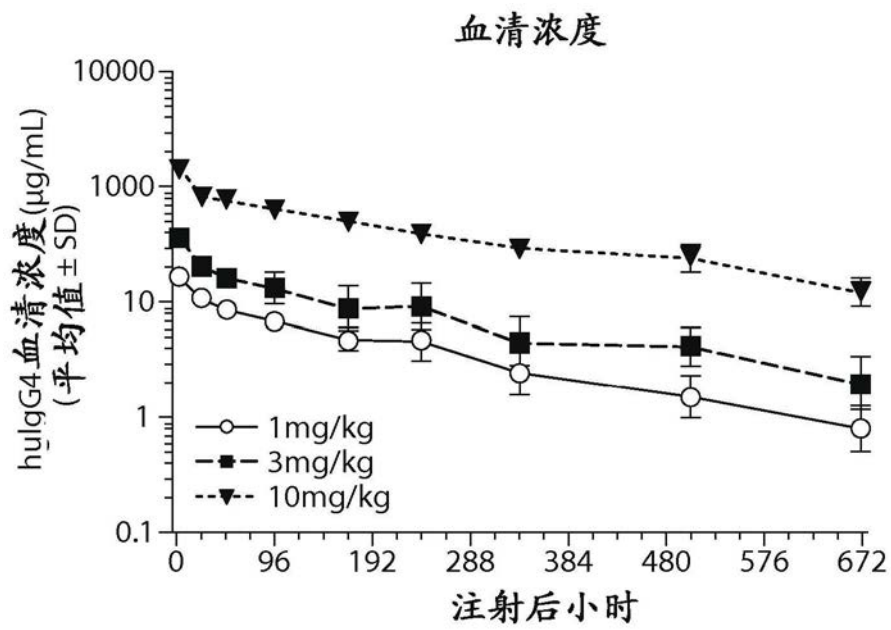


图23A

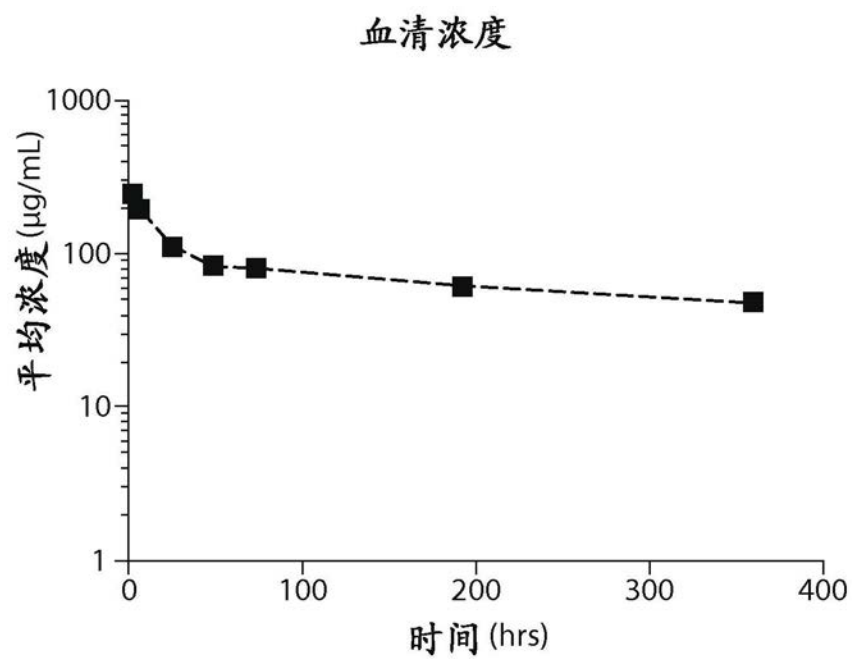


图23B