(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109415439 B
(45)授权公告日 2022.10.04

(21)申请号 201780030891.7
(22)申请日 2017.05.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109415439 A
(43)申请公布日 2019.03.01
(30)优先权数据
EP16170174.3 2016.05.18 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/061901 2017.05.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/198741 EN 2017.11.23
(73)专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰

(72)发明人 M·泽特尔 I·洛伦兹 O·沙夫
M·伍姆 J-F·富廷
S·布洛德尔 K·A·卡纳迪
L·奇勒韦茨基 W·C·戴维森
潘卡杰·古普塔
普里扬卡·古普塔 R·K·佩雷斯
小约瑟夫·R·沃斯卡 肖海光
杨丹琳

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
*C07K 16/28*(2006.01)
*A61K 39/00*(2006.01)

审查员 程呈

权利要求书5页 说明书81页
序列表76页 附图23页

(54)发明名称

用于癌症治疗的抗PD-1和抗-LAG3抗体

(57)摘要

本公开涉及新的抗-PD1抗体和抗-LAG3抗体分子。还请求保护包含此类抗体分子的组合物，特别是用于癌症疾病领域中的治疗目的。

CN 109415439 B

1.一种抗PD1抗体分子,其包含:

(a)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:1、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:2和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:3的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:4、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:5和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:6的氨基酸序列组成的轻链CDR;或,

(b)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:7、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:8和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:9的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:10、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:11和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的轻链CDR;或,

(c)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:13、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:14和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:15的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:16、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:17和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:18的氨基酸序列组成的轻链CDR。

2.权利要求1的抗PD1抗体分子,其中所述抗体分子是人源化抗体分子。

3.权利要求1或2的抗PD1抗体分子,其中所述抗体分子是单克隆抗体分子、Fab、$F(ab')_2$、Fv或scFv。

4.权利要求1或2的抗PD1抗体分子,其包含选自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA和IgE恒定区组成的组的重链恒定区。

5.权利要求4的抗PD1抗体分子,其中该重链恒定区是IgG4。

6.权利要求5的抗PD1抗体分子,其中该重链恒定区是具有S241P突变的IgG4。

7.权利要求1或2的抗PD1抗体分子,其中该轻链恒定区是κ或λ。

8.权利要求1或2的抗PD1抗体分子,其中所述抗体分子具有包含SEQ ID NO: 19的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO: 20的氨基酸序列的轻链可变域,或包含SEQ ID NO: 21的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO: 22的氨基酸序列的轻链可变域,或包含SEQ ID NO: 23的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO: 24的氨基酸序列的轻链可变域,或包含SEQ ID NO: 25的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO: 26的氨基酸序列的轻链可变域,或包含SEQ ID NO: 27的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO: 28的氨基酸序列的轻链可变域。

9.权利要求1或2的抗PD1抗体分子,其中所述抗体分子具有包含SEQ ID NO: 29的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO: 30的氨基酸序列的轻链,或包含SEQ ID NO: 31的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO: 32的氨基酸序列的轻链,或包含SEQ ID NO: 33的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链,或包含SEQ ID NO: 35的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO: 36的氨基酸序列的轻链,或包含SEQ ID NO: 37的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO: 38的氨基酸序列的轻链。

10.一种分离的核酸分子,其编码权利要求1至9中任一项的抗体分子的重链可变域和轻链可变域。

11.一种表达载体,其含有如下核酸分子:所述核酸分子包含编码权利要求1至9中任一项的抗体分子的重链可变域和轻链可变域的核苷酸序列。

12.权利要求11的表达载体,其含有如下核酸分子:所述核酸分子包含SEQ ID NO: 71和SEQ ID NO: 72的核苷酸序列,或包含SEQ ID NO: 73和SEQ ID NO: 74的核苷酸序列,或包含SEQ ID NO: 75和SEQ ID NO: 76的核苷酸序列,或包含SEQ ID NO: 77和SEQ ID NO: 78的核苷酸序列,或包含SEQ ID NO: 79和SEQ ID NO: 80的核苷酸序列。

13.权利要求11或12的表达载体,其还包含分别编码重链恒定域和轻链恒定域的核酸分子,此核酸分子连接至前述分别编码重链可变域和轻链可变域的核酸分子。

14.一种宿主细胞,其具有编码权利要求1至9中任一项的抗体分子的重链的表达载体,和编码权利要求1至9中任一项的抗体分子的轻链的表达载体。

15.权利要求14的宿主细胞,其中该细胞是哺乳动物细胞。

16.一种制造权利要求1至9中任一项的抗体分子的方法,其包含以下步骤:

-在允许形成根据权利要求1至9中任一项的抗体分子的条件下培养根据权利要求14或15的宿主细胞;和,

-回收所述抗体分子。

17.权利要求16的方法,其还包含纯化所述抗体分子的步骤。

18.权利要求16或17的方法,其还包含将所述抗体分子配制成药物组合物的步骤。

19.一种药物组合物,其包含权利要求1至9中任一项的抗PD1抗体和药学上可接受的载剂。

20.权利要求19的药物组合物,其进一步包含抗LAG3抗体分子。

21.权利要求20的药物组合物,其中所述抗LAG3抗体分子结合包含氨基酸序列LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111)和/或YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112)的人LAG3表位。

22.权利要求20的药物组合物,其中所述抗LAG3抗体分子包含:

(a)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:39、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:40和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:41的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:42、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:43和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:44的氨基酸序列组成的轻链CDR;或,

(b)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:45、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:46和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:47的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:48、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:49和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:50的氨基酸序列组成的轻链CDR。

23.权利要求20的药物组合物,其中所述抗LAG3抗体分子具有:

-包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 55的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 56的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的轻链可变域。

24.权利要求20的药物组合物,其中所述抗LAG3抗体分子具有

-包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 63的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 64的氨基酸序列的

轻链,或

-包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的轻链。

25.权利要求20的药物组合物,其进一步包含一种或多种额外的治疗剂。

26.一种药盒,其包含权利要求1至9中任一项的抗PD-1抗体和抗LAG3抗体分子。

27.权利要求26的药盒,其中所述抗LAG3抗体分子结合包含氨基酸序列LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111)和/或YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112)的人LAG3表位。

28.权利要求26的药盒,其中所述抗LAG3抗体分子包含:

(a)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:39、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:40和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:41的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:42、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:43和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:44的氨基酸序列组成的轻链CDR;或,

(b)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:45、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:46和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:47的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:48、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:49和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:50的氨基酸序列组成的轻链CDR。

29.权利要求26的药盒,其中所述抗LAG3抗体分子具有:

-包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 55的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 56的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的轻链可变域。

30.权利要求26的药盒,其中所述抗LAG3抗体分子具有

-包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 63的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 64的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的轻链。

31.权利要求26的药盒,其进一步包含一种或多种额外的治疗剂。

32.权利要求1至9中任一项的抗PD1抗体分子在制备用于治疗实体肿瘤的药物中的用途。

33.权利要求32的用途,其中所述实体肿瘤选自头颈部癌症;肺癌;纵膈肿瘤;胃肠道癌症;前列腺的癌症;睾丸的癌症;妇科癌症;乳房的癌症;内分泌系统的癌症;软组织的肉瘤;骨的肉瘤;间皮瘤;皮肤的癌症;以及中枢神经系统和脑的肿瘤。

34.权利要求32或33的用途,其中所述药物进一步包含抗LAG3抗体分子。

35.权利要求34的用途,其中抗PD1抗体分子与抗LAG3抗体分子同时地、交替地或分开地施用。

36.权利要求34的用途,其中所述LAG3抗体分子结合包含氨基酸序列LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111)和/或YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112)的人LAG3的表位。

37.权利要求34的用途,其中所述LAG3抗体分子包括:

(a) 由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:39、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:40和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:41的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:42、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:43和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:44的氨基酸序列组成的轻链CDR;或,

(b)由被称为hcCDR1的SEQ ID NO:45、被称为hcCDR2的SEQ ID NO:46和被称为hcCDR3的SEQ ID NO:47的氨基酸序列组成的重链CDR,以及由被称为lcCDR1的SEQ ID NO:48、被称为lcCDR2的SEQ ID NO:49和被称为lcCDR3的SEQ ID NO:50的氨基酸序列组成的轻链CDR。

38.权利要求34的用途,其中所述抗LAG3抗体分子具有:

-包含SEQ ID NO: 51的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 52的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 53的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 54的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 55的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 56的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 57的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 58的氨基酸序列的轻链可变域,或

-包含SEQ ID NO: 59的氨基酸序列的重链可变域,以及包含SEQ ID NO: 60的氨基酸序列的轻链可变域。

39.权利要求34的用途,其中所述抗LAG3抗体分子具有:

-包含SEQ ID NO: 61的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 62的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 63的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 64的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 65的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 66的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 67的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 68的氨基酸序列的轻链,或

-包含SEQ ID NO: 69的氨基酸序列的重链,以及包含SEQ ID NO: 70的氨基酸序列的轻链。

40.权利要求33的用途,其中所述实体肿瘤是非小细胞肺癌。

41.权利要求32或33的用途,其中该抗体分子与一种或多种其他治疗剂或方法组合施用。

42.权利要求41的用途,其中该一种或多种其他治疗剂或方法选自化学疗法、靶向抗癌疗法、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的疗法、细胞因子、手术方法、放射方法、共刺激分子的活化剂、抑制性分子的抑制剂或疫苗。

43.权利要求41的用途,其中该一种或多种其他治疗剂或方法选自细胞免疫疗法。

# 用于癌症治疗的抗PD-1和抗-LAG3抗体

## 发明领域

[0001] 本发明涉及新的抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子。本发明还涉及编码这种抗体分子的核酸;涉及用于制备这种抗体分子的方法;涉及表达或能够表达这种抗体分子的宿主细胞;涉及包含这种抗体分子的组合物;且涉及这种抗体分子或这种组合物的用途,特别是用于癌症疾病领域中的治疗目的。

[0002] 发明背景

[0003] 癌症是以异常局部细胞生长为特征具有遍及体内扩散的潜能的疾病。在发达国家,它是第二大常见死因。在男性中,最常见的癌症类型是肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌和胃癌,且在女性中,最常见类型是乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌和子宫颈癌。尽管存活机率主要取决于癌症的类型和鉴定的阶段,但对于肺癌而言10年总体存活率约为5%。

[0004] 在过去,治疗肿瘤性癌症(称为“肿瘤学”)的最常用方式是通过手术、放射治疗或使用化疗药物进行。然而,最近几年,癌症免疫疗法已表明作为肿瘤学的治疗方式提供了很大希望。

[0005] 癌症免疫疗法是肿瘤学的分支,在其中使用免疫系统来治疗癌症,其与直接切除或治疗肿瘤的现有的常用治疗方法形成鲜明对比。此治疗概念是基于对T细胞表面上用于抑制这些细胞的免疫功能的多种蛋白质的鉴定。在这些蛋白质中列出的是PD1。

[0006] PD1(程序性细胞死亡1)是表达在T细胞上的细胞表面受体蛋白。该蛋白质用作“免疫检查点”抑制剂,即其用于调节免疫系统中的细胞的活性以便调控和限制自身免疫疾病。最近已了解到许多癌症可通过修饰“免疫检查点”抑制剂来保护自身免受免疫系统的影响,从而避免发现到。

[0007] 就PD1而言,此蛋白质具有两种配体,PD-L1和PD-L2,其与该细胞表面受体相互作用。结合时,PD-1诱导负调控T细胞应答的细胞内信号。

[0008] 如上所述,PD1是T细胞活性的关键调控子。最近已表明在一系列不同的癌症环境中,可以使用拮抗性PD-1抗体分子纳武单抗(nivolumab)和派姆单抗(pembrolizumab)来刺激免疫系统,从而治疗癌症。

[0009] 淋巴细胞活化基因-3(LAG3;CD223)是主要表达在活化的T细胞的细胞表面上的I型跨膜蛋白,而且还在NK和树突细胞的亚群中发现。LAG3与CD4密切相关,该CD4是T辅助细胞活化的辅助受体。两种分子具有四个胞外Ig样域,且对于它们的功能活性,该两种分子需要结合至其配体,II类主要组织相容性复合体(MHC)。与MHC-II结合时,LAG3诱导负调控T细胞应答的细胞内信号。最近研究已经揭示了LAG3和PD1在肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)上共表达,其表明它们可促成肿瘤介导的免疫抑制。据认为长期暴露于抗原导致T细胞的进行性失活,其通过称为“衰竭”的过程。衰竭的T细胞通常共表现负调控受体例如PD1和LAG3。

[0010] 尽管PD1拮抗性单克隆抗体纳武单抗和派姆单抗的临床结果令人鼓舞,但高达70%的治疗患者对治疗无应答。利用患者来源的T细胞以及来自同源肿瘤小鼠模型的临床前数据已证实了肿瘤来源的T细胞通常表达除PD1外的其他抑制性受体。在体外和体内模型中,与单独PD1中和作用相比,使用拮抗性单克隆抗体分子的PD1和LAG3的组合中和增强了T

细胞的再活化且改善了肿瘤排斥。基于这些结果，预期LAG3的中和将会增强拮抗性PD1 mAb的功效。

[0011] 然而，现有抗PD1抗体分子存在与大部分患者不能对治疗产生应答相关的问题。因此，与现有技术的现有抗体药物相比时，当其单独使用或与其他治疗分子组合使用时，特别是对其他T细胞检查点抑制剂的额外拮抗性分子，需要鉴定具有可管理副作用特征的更有效的PD1拮抗性单克隆抗体。

[0012] 根据此背景，本发明者旨在产生具有比已知分子改善的治疗特征的其他抗PD1抗体和抗LAG3抗体。

[0013] 发明简述

[0014] 根据第一方面，提供了抗PD1抗体分子。如本文进一步所述，本发明的抗PD1抗体分子具有比其他抗PD1抗体惊人和优势的特性。特别地，它们展示了比参考抗PD1抗体分子改善的T细胞活化和更长的终末半衰期。可以理解，这些特性对于用于治疗癌症的抗PD1抗体分子是令人满意的。

[0015] 还提供了编码该抗PD1抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和制备本发明的抗PD1抗体分子的方法。还提供了包含本发明的抗PD1抗体分子的药物组合物。本文所公开的抗PD-1抗体分子可用于治疗癌性病症，包括实体和软组织肿瘤。

[0016] 更具体而言，本发明的抗PD1抗体分子包含：(a)包含SEQ ID NO:1(hcCDR1)、SEQ ID NO:2(hcCDR2)和SEQ ID NO:3(hcCDR3)的氨基酸序列序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:4(lcCDR1)、SEQ ID NO:5(lcCDR2)和SEQ ID NO:6(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR；或，(b)包含SEQ ID NO:7(hcCDR1)、SEQ ID NO:8(hcCDR2)和SEQ ID NO:9(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:10(lcCDR1)、SEQ ID NO:11(lcCDR2)和SEQ ID NO:12(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR；或，(c)包含SEQ ID NO:13(hcCDR1)、SEQ ID NO:14(hcCDR2)和SEQ ID NO:15(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:16(lcCDR1)、SEQ ID NO:17(lcCDR2)和SEQ ID NO:18(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR。

[0017] 根据本发明的另一方面，还提供了抗LAG3抗体分子。如本文进一步所述的，本发明的抗LAG3抗体分子具有比其他抗LAG3抗体分子惊人和优势的特性。特别地，它们展示了在与本发明的抗PD1抗体分子组合使用时具有比参考抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子改善的T细胞活化。可以理解，这些特性对于用于治疗癌症的抗LAG3抗体分子而言是令人满意的。

[0018] 还提供了编码抗体分子的核酸分子、表达载体、宿主细胞和制备抗LAG3抗体分子的方法。还提供包含本发明的抗LAG3抗体分子的药物组合物。本文所公开的抗LAG3抗体分子可用于治疗癌性病症，包括实体和软组织肿瘤。

[0019] 根据优选的实施方案，本发明的抗LAG3抗体分子结合包含氨基酸序列LLRRAGVT(SEQ ID NO:111)和/或YRAAVHLRDRA(SEQ ID NO:112)的人LAG3的表位。本文提供了测定抗体所结合的表位的方法。

[0020] 根据优选的实施方案，本发明的抗LAG3抗体分子包含(a)包含SEQ ID NO:39(hcCDR1)、SEQ ID NO:40(hcCDR2)和SEQ ID NO:41(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:42(lcCDR1)、SEQ ID NO:43(lcCDR2)和SEQ ID NO:44(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR；或，(b)包含SEQ ID NO:45(hcCDR1)、SEQ ID NO:46(hcCDR2)和SEQ ID NO:

47(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR,且具有包含SEQ ID NO:48(lcCDR1)、SEQ ID NO:49(lcCDR2)和SEQ ID NO:50(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR。

[0021] 根据本发明的另一方面,还提供治疗癌症的方法,其中本发明的抗PD1抗体分子可与本发明的抗LAG3抗体分子组合使用。本发明的这些方面的实施方案包括其中抗LAG3抗体与抗PD1抗体分子同时地、并行地、顺序地、相继地、交替地或分开地施用。本发明的这些方面的另外实施方案包括其中抗PD1抗体分子与抗LAG3抗体分子同时地、并行地、顺序地、相继地、交替地或分开地施用。本发明的这些方面的另外实施方案包括其中本发明的抗体分子的所述用途可与其他治疗剂组合。

[0022] 根据本发明的以下详细描述和所附的权利要求,涉及本发明的抗体分子的其他方面、实施方案、用途和方法将变得清楚。

[0023] 本发明提供了新的抗体分子,其允许更有效地治疗几种癌症类型,例如肺癌,特别是NSCLC。

[0024] 图例

[0025] 图1:抗PD1抗体分子的可变域的氨基酸序列.77E11是鼠祖先抗体的名称。PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5是如本文所定义的抗PD1抗体。CDR序列加有下划线。VK 77E11(SEQ ID NO:113);VK PD1-1(SEQ ID NO:20);VK PD1-2;(SEQ ID NO:22);VK PD1-3(SEQ ID NO:24);VK PD1-4,(SEQ ID NO:26);VK PD1-5(SEQ ID NO:28);VH 77E11(SEQ ID NO:114);VH PD1-1(SEQ ID NO:19);VH PD1-2;(SEQ ID NO:21);VH PD1-3(SEQ ID NO:23);VH PD1-4,(SEQ ID NO:25);VH PD1-5(SEQ ID NO:27)。

[0026] 图2:通过抗PD1抗体分子抑制人PD1-L1/L2与PD1结合.(A)显示本发明的抗PD1抗体诱导阻断PD-L1与表达在CHO细胞表面上的人PD-1的结合。(B)显示本发明的抗PD1抗体诱导阻断PD-L2与表达在CHO细胞表面上的人PD-1的组合。

[0027] 图3:通过抗PD1抗体分子刺激抗原特异性T细胞应答.显示本发明的抗PD1抗体对于刺激源自四个个体供体的破伤风特异性CD4记忆T细胞产生干扰素-γ(IFN-γ)的能力。对于此分析,在破伤风类毒素存在下扩增源自健康供体的PBMC中的T细胞并将其与载有破伤风类毒素的自体成熟树突细胞(DC)共培养2天。在PD1-1和PD1-3存在下,以相似方式再次重复共培养步骤。在第二次共培养步骤结束时,通过ELISA评估上清液的IFN-γ水平。

[0028] 图4:抗PD1抗体分子在hPD-1敲入小鼠模型中的体内功效.显示具有结肠癌细胞系(MC38)的小鼠的个体肿瘤生长曲线。利用(A)PBS q3或4d、(B)同种型q3或4d、(C)PD1-3 q3或4d或(D)PD1-3作为单一剂量处理小鼠。以10mg/kg给药PD1-3和同种型。

[0029] 图5:抗PD1抗体分子的临床前药物代谢动力学.静脉内给药时PD1抗体的药物代谢动力学参数针对给予食蟹猴的剂量作图。(A)曲线下面积(AUC)、(B)最大血浆浓度($c_{max}$)、(C)血浆清除率(CL)、(D)末期的清除半衰期($t_{1/2,z}$)。

[0030] 图6:抗LAG3抗体分子的可变域的氨基酸序列.496G6是鼠祖先抗体的名称。LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5是如本文所定义的抗LAG3抗体。VK 496G6(SEQ ID NO:117);VK LAG3-1(SEQ ID NO:52);VK LAG3-2;(SEQ ID NO:54);VK LAG3-3(SEQ ID NO:56);VK LAG3-4,(SEQ ID NO:58);VK LAG3-5(SEQ ID NO:60);VH 496G6(SEQ ID NO:118);VH LAG3-1(SEQ ID NO:51);VH LAG3-2;(SEQ ID NO:53);VH LAG3-3(SEQ ID NO:55);VH LAG3-4,(SEQ ID NO:57);VH LAG3-5(SEQ ID NO:59)。

[0031] 图7:通过抗LAG3抗体分子抑制人LAG3与MHCII的结合.显示所指示LAG3 mAb和对照mAb阻断重组LAG3与表达于Raji细胞表面上的MHCII的结合的功效。

[0032] 图8:通过抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子刺激抗原特异性T细胞应答.(A)显示相对于饱和量的派姆单抗(Keytruda(R)),PD1/LAG3 mAb组合物的%倍增加。将固定100nM浓度的PD1-3和纳武单抗(Opdivo(R))与渐增量的LAG3 mAb(以黑线所示的LAG3-1或以虚线所示的具有与BMS-986016(拮抗性LAG3抗体)相同的氨基酸序列的参考抗体分子)组合。(B)显示相对于派姆单抗(Keytruda(R))的活性,本发明的PD1/LAG3 mAb分子组合物的%倍增加。评价100nM的PD1和200nM的LAG3 mAb的组合物mAb活性水平。使用Graph Pad Prism通过单因素ANOVA进行统计测试,随后进行Tukey事后检验。

[0033] 图9:在同源肿瘤模型中PD1和LAG3抗体的组合疗法的体内效果.显示每周两次利用工具抗体以10mg/kg的剂量处理的患有肿瘤的小鼠的个体生长曲线。(A)利用PBS、抗LAG3、抗PD1或抗PD1和抗LAG3的组合物治疗荷有结肠癌(MC38)的小鼠。利用PD1同种型、抗PD1或抗PD1和抗LAG3的组合物治疗荷有黑色素瘤(B16-F10)(B)、肺癌(LL/2)(C)、结肠癌(Colon-26)(D)或乳腺癌(4T1)(E)肿瘤的小鼠。

[0034] 发明详述

[0035] 定义

[0036] 根据本文的进一步说明,以上和本发明的其他方面和实施方案将会变得清楚。

[0037] 除非另有说明或定义,否则所用的所有术语具有其在本领域中的通常含义,这对本领域技术人员而言是清楚的。例如参考标准手册,如Sambrook et al,"Molecular Cloning:A Laboratory Manual"(2nd Ed.),VoIs.1-3,Cold Spring Harbor Laboratory Press(1989);Lewin,"Genes IV",Oxford University Press,New York,(1990),and Roitt et al.,"Immunology"($2^{nd}$ Ed.),Gower Medical Publishing,London,New York(1989),以及参考本文所引用的一般背景技术。此外,除非另有说明,否则可以实施未详细描述的所有方法、步骤、技术和操作,并且已经以本身已知的方式实施,如本领域技术人员清楚的。例如,再次参考标准手册,上面提到的一般背景技术和其中引用的其他参考文献。

[0038] 如本文所用,冠词“一(a和an)”是指冠词的一个或一个以上(如至少一个)语法对象。

[0039] 除非上下文另有明确指示,否则术语“或”在本文中用于意指术语“和/或”,且可与术语“和/或”互换使用。

[0040] “约”和“近似”通常表示在给定测量的性质或精度的情况下测量的量的可接受的误差度。示例性误差度在给定值或值范围的20%(%)内,通常在10%内,且更典型地,在5%内。

[0041] “抗体分子”或“抗体”(在本文中同义使用)是可在脊椎动物的血液或其他体液中发现的γ球蛋白,且通过免疫系统用于鉴定和中和外来物,例如细菌和病毒。它们通常由基本结构单元(各自具有两条大的重链和两条小的轻链)制得,例如,以形成具有一个单元的单体,具有两个单元的二聚体或具有五个单元的五聚体。抗体分子可通过非共价相互作用与称为抗原的其他分子或结构结合。在抗体分子仅以高亲和力结合特定结构的意义上,该结合是特异性的。抗原中由抗体分子识别的独特部分称为表位或抗原性决定簇。与该表位结合的抗体分子的部分有时称为互补位,且位于在抗体的所谓的可变域或可变区(Fv)中。

可变域包含三个所谓的互补决定区(CDR),这些互补决定区由框架区(FR)间隔开。

[0042] 在本发明的上下文中,所提及的CDR是基于Chothia(Chothia and Lesk, J.Mol.Biol.1987,196:901-917),together with Kabat(E.A.Kabat,T.T.Wu,H.Bilofsky, M.Reid-Miller and H.Perry,Sequence of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health,Bethesda(1983))所定义的。

[0043] 在一些实施方案中,该抗体分子具有重链恒定区,该重链恒定区选自,例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区;特别是,选自,例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如人)重链恒定区。在另一个实施方案中,该抗体分子具有轻链恒定区,该轻链恒定区选自,例如,κ或λ的(例如人)轻链恒定区。可以改变(例如突变)恒定区,以改变抗体的特性(例如,增加或降低下列中的一种或多种:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能和/或补体功能)。在一些实施方案中,该抗体具有效应器功能且可固定补体。在其他实施方案中,该抗体不招募效应细胞或固定补体。在某些实施例中,该抗体已经减少与Fc受体的结合或没有结合Fc受体的能力。例如,抗体可以是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如其具有经诱变或缺失的Fc受体结合区。

[0044] 在一些实施方案中,该抗体恒定区被改变。改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。可以通过用不同残基替代该抗体恒定部分的至少一个氨基酸残基来产生具有功能变化的抗体,例如对效应器配体(例如细胞上的FcR)或补体的C1组分的亲和力的变化(例如,参见EP 388,151A1,美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,所有其内容通过引用而并入本文中)。还想到了人IgG4中稳定抗体结构的氨基酸突变(例如S228P(EU命名法,Kabat命名法中的S241P))。还可能描述类似类型的改变,这样的改变如果应用于鼠或其他物种的免疫球蛋白,将减少或消除前述的功能。

[0045] 本文所用术语“可变域”意指抗体分子中基本上由4个“框架区”组成的区域,这些框架区在本领域中提及且在下文中分别称作“框架区1”或“FR1”;“框架区2”或“FR2”;“框架区3”或“FR3”和“框架区4”或“FR4”;这些框架区被3个“互补决定区”或“CDR”分隔开来,这些互补决定区在本领域中提及且在下文中分别称作“互补决定区1”或“CDR1”;“互补决定区2”或“CDR2”和“互补决定区3”或“CDR3”。因此,免疫球蛋白可变结构域的一般结构或序列如下所示:FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。正是免疫球蛋白可变域通过携带抗原结合位点赋予抗体对抗原的特异性。

[0046] 术语“可变重链(或VH)”和“可变轻链(或VL)”是指分别来自抗体分子的重链或轻链的可变域。

[0047] 本领域已进一步研发了抗体分子且使其成为医学和技术中的多用途工具。因此,在本发明的上下文中,术语“抗体分子”或“抗体”不仅包括如可在自然界中发现的包含(例如)两条轻链和两条重链的抗体,而且还涵盖包含至少一个对抗原具有结合特异性和与抗体分子的可变域的结构类似性的互补位的所有分子。

[0048] 因此,根据本发明的抗体分子包括单克隆抗体,人抗体,人源化抗体,嵌合抗体,抗体片段,特别是Fv、Fab、Fab’、或$F(ab')_2$片段,单链抗体,特别是单链可变片段(scFv),小型模块化免疫药物(Small Modular Immunopharmaceutical,SMIP)、域抗体、纳米抗体、双抗体。

[0049] 单克隆抗体(mAb)是氨基酸序列相同的单特异性抗体。它们可通过杂交瘤技术从

代表产生特异性抗体的B细胞与骨髓瘤(B细胞癌症)细胞的融合的克隆的杂交细胞系(称为杂交瘤)中产生(Kohler G、Milstein C.Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.Nature 1975;256:495-7)。或者,可在宿主细胞中通过重组表达产生单克隆抗体(Norderhaug L、Olafsen T、Michaelsen TE,Sandlie I.(1997年5月)。"Versatile vectors for transient and stable expression of recombinant antibody molecules in mammalian cells.".J Immunol Methods 204(1):77-87"。

[0050] 对于在人中应用,通常期望降低最初源自其他物种(像小鼠)的抗体的免疫原性。这可通过构建嵌合抗体或通过称为"人源化"的过程来完成。在本文中,"嵌合抗体"应理解为包含源自一种物种(例如小鼠)的序列部分(例如可变域)的抗体,该序列部分其与源自不同物种(例如人)的序列部分(例如恒定域)的融合。"人源化抗体"是包含最初源自非人物种的可变域的抗体,其中某些氨基酸已经突变以使该可变域的整个序与人可变域的序列更相似。抗体嵌合化和人源化的方法在本领域中是已知的(Billetta R,Lobuglio AF."Chimeric antibodies".Int Rev Immunol.1993;10(2-3):165-76;Riechmann L,Clark M,Waldmann H,Winter G(1988)."Reshaping human antibodies for therapy".Nature:332:323.)。

[0051] 此外,已经研发出基于源自人类基因组的序列产生抗体的技术例如通过噬菌体展示或使用转基因动物(WO 90/05144;D.Marks,H.R.Hoogenboom,T.P.Bonnert,J.McCafferty,A.D.Griffiths and G.Winter(1991)"By-passing immunisation.Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage."J.Mol.Biol.,222,581-597;Knappik et al.,J.Mol.Biol.296:57-86,2000;S.Carmen and L.Jermutus,"Concepts in antibody phage display".Briefings in Functional Genomics and Proteomics 2002 1(2):189-203;Lonberg N,Huszar D."Human antibodies from transgenic mice".Int Rev Immunol.1995;13(1):65-93.;Brüggemann M,Taussig MJ."Production of human antibody repertoires in transgenic mice".CurrOpinBiotechnol.1997Aug;8(4):455-8.)。在本发明的上下文中,这类抗体是"人抗体"。

[0052] 根据本发明的抗体分子还包括保留抗原结合特性的分子的片段,像Fab、Fab'或F(ab')$_2$片段。这些片段可通过(例如)蛋白水解消化而片段化抗体分子或通过重组表达这些片段获得。例如,可通过常规技术手段实现抗体分子消化,例如使用木瓜酶或胃蛋白酶(WO 94/29348)。木瓜酶消化抗体通常产生两个相同的抗原结合抗体片段,即所谓的Fab片段,其各自具有单一抗原结合位点,以及残留Fc片段。胃蛋白酶处理产生F(ab')$_2$。在Fab分子中,该可变域各自融合至免疫球蛋白恒定结构域,优选人来源的。因此,可以将该重链可变域融合至$CH_1$域(所谓的Fd片段),且可将轻链可变域融合至CL域。Fab分子可通过在宿主细胞中重组表达各自的核酸产生,参见下文。

[0053] 已研发出多种用于将抗体分子的可变域或来自这些可变结构域的分子置于不同分子形式中的技术。根据本发明,那些也应视为"抗体"。一般而言,这些抗体分子的大小相较于天然抗体较小,且可包含单个氨基酸链或若干个氨基酸链。例如,单链可变片段(scFv)是抗体分子的重链和轻链的可变区的融合,其与短的接头连接在一起,该接头通常是丝氨酸(S)或甘氨酸(G)(WO88/01649;WO 91/17271;Huston等人;International Reviews of

Immunology,第10卷,1993,195-217)。“单域抗体”或“纳米抗体”在单个Ig样域中具有抗原结合位点(WO 94/04678;WO 03/050531,Ward等人,Nature.1989年10月12日;341(6242):544-6;Revets等人Expert Opin Biol Ther.5(1):111-24,2005)。可将一种或多种对相同抗原或不同抗原具有结合特异性的单域抗体连接在一起。双抗体是由两个包含两个可变域的氨基酸链组成的二价抗体分子(WO 94/13804,Holliger等人,Proc Natl Acad Sci U S A.1993年7月15日;90(14):6444-8)。抗体样分子的其他实例是免疫球蛋白超家族抗体(IgSF;Srinivasan and Roeske,Current Protein Pept.Sci.2005,6(2):185-96)。不同概念产生所谓的小型模块化免疫药物(SMIP),该小型模块化免疫药物包含连接至单链铰链的Fv结构域和不含恒定域CH1的效应器域(WO 02/056910)。

[0054] 该抗体分子可融合(作为融合蛋白)或以其他方式连接(通过共价键或非共价键)至对抗体分子的特性具有所需影响的其他分子实体。例如,特别在单链抗体或域抗体的情况下,可能需要改善抗体分子的药物代谢动力学性质,例如在体液(例如血液)中的稳定性。就此而言,已研发出许多尤其用于延长这些抗体分子在循环中的半衰期的技术,例如聚乙二醇化(WO 98/25971;WO 98/48837;WO 2004081026),使抗体分子融合或以其他方式共价连接至对血清蛋白(如白蛋白)具有亲和力的另一抗体分子(WO 2004041865;WO 2004003019),或抗体分子作为融合蛋白与全部或部分血清蛋白如白蛋白或转铁蛋白的表达(WO 01/79258)。

[0055] 术语“表位”和“抗原决定簇”可互换地使用,指通过抗原结合分子(例如本发明的抗体分子)识别的大分子(诸如多肽)的部分,且更具体的是通过所述分子的抗原结合位点。表位限定了抗体分子的最小结合位点,且因此代表抗体分子的特异性的靶标。

[0056] 可“结合”、“结合至”、“特异性结合”或“特异性结合至”某一表位、抗原或蛋白质(或其至少一部分、片段或表位),或者对某一表位、抗原或蛋白质(或其至少一部分、片段或表位“具有亲和力”和/或“具有特异性”的抗体分子称之为“抗(against)”或“针对(directed against)”该表位、抗原或蛋白质,或者对这种表位、抗原或蛋白质而言是“结合”分子。

[0057] 通常,术语“特异性”是指特定的抗原结合分子或抗原结合蛋白(例如免疫球蛋白、抗体、免疫球蛋白单个可变域)可结合的不同类型的抗原或表位的数量。抗原结合蛋白的特异性可基于其亲和力和/或亲合力(avidity)测定。由抗原与抗原结合蛋白的解离平衡常数($K_D$)代表的亲和力,是表位与抗原结合蛋白上的抗原结合位点之间的结合强度的量度:$K_D$值越小,则表位与该抗原结合分子之间的结合强度越强(或者,亲和力还可表示为亲和力常数($K_A$),其是1/$K_D$)。如本领域技术人员将清楚的(例如基于本文的其他公开内容),亲和力可以以本身已知的方式确定,这取决于感兴趣的特定抗原。亲合力是抗原结合分子(例如本发明的抗体)与相关抗原之间的结合强度的量度。亲合力与表位和它的抗原结合分子上的抗原结合位点之间的亲和力以及抗原结合分子上存在的相关结合位点的数量有关。

[0058] 通常,抗原结合蛋白(例如本发明的抗体分子)将以10E-5至10E-14摩尔/升(M)或更低的解离常数($K_D$)结合,且优选10E-7至10E-14摩尔/升(M)或更低,更优选10E-8至10E-14摩尔/升,且甚至更优选10E-11至10E-13(如Kinexa分析中测得;本领域中已知的),和/或以如下结合常数($K_A$)结合:至少10E7 ME-1、优选至少10E8 ME-1、更优选至少10E9 ME-1,例如至少10E11 ME-1。通常认为任何大于10E-4M的$K_D$值表示非特异性结合。优选地,本发明的

抗体将以小于500nM、优选小于200nM、更优选小于10nM、如小于500pM的$K_D$结合至所需抗原。抗原结合蛋白与抗原或表位的特异结合可以本身已知的任一合适的方式来确定，包括(例如)本文所述的测定法、斯卡查德分析(Scatchard analysis)和/或竞争性结合测定(例如放射免疫测定(RIA)、酶免疫测定(EIA)和夹心竞争测定)和其本领域本身已知的不同变化形式。

[0059] 可通过称为“亲和力成熟“的过程来增强抗体分子的结合亲和力(Marks et al.,1992,Biotechnology 10:779-783;Barbas,et al.,1994,Proc.Nat.Acad.Sci,USA 91:3809-3813;Shier et al.,1995,Gene 169:147-155)。因此，本发明也包含了亲和力成熟抗体。

[0060] 术语“竞争”或“交叉竞争”在本文中可互换使用，其是指抗体分子的阻碍抗体分子(例如本发明的抗PD1或LAG3抗体分子)与靶标(例如人PD1或LAG3)结合的能力。阻碍结合可以是直接的或间接的(如通过抗体分子或靶标的变构调节)。抗体分子能够阻碍另一抗体分子与靶标结合的程度，以及因此其是否可视为竞争，可使用竞争结合测定(例如，FACS测定、ELISA或BIACORE测定)来确定。在一些实施方案中，竞争结合分析是定量竞争测定。在一些实施方案中，在竞争结合测定(如本文所述的竞争测定)中，当第一抗PD1或LAG3抗体分子与靶标的结合减少10％或以上、例如20％或以上、30％或以上、40％或以上、50％或以上、55％或以上、60％或以上、65％或以上、70％或以上、75％或以上、80％或以上、85％或以上、90％或以上、95％或以上、98％或以上、99％或以上时，将该第一抗体分子视为与第二抗PD1或LAG3抗体分子竞争结合所述靶标。

[0061] 本文所公开的组合物和方法涵盖具有指定序列或与这些指定序列基本上一致或类似的序列(例如，与指定序列至少85％、90％、95％一致或更高程度一致的序列)的多肽和核酸。在氨基酸序列的上下文中，术语“基本上一致”在本文中用于指含有足够或最少数量的氨基酸残基的第一氨基酸，该氨基酸残基i)与第二氨基酸序列中的所比对氨基酸残基一致，或ii)第二氨基酸序列中的对齐的氨基酸残基的保守取代，使得该第一和第二氨基酸序列可具有共同结构结构域和/或共同功能活性。例如，含有与参照序列具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的共同结构结构域的氨基酸序列，如本文提供的序列。在核苷酸序列的上下文中，术语“基本上一致”在本文中用于指含有足够或最少数量的与另一核酸序列中的对齐的核苷酸一致的核苷酸的第一核酸序列，使得该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多肽域或共同功能多肽活性。例如，与参照序列具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％一致性的核苷酸序列。

[0062] 在两个或更多个核酸或多肽序列的上下文中，术语“一致”或“一致性百分比”，是指当比较和对齐以获得最大的对应关系时，两个或更多个相同的或具有特定百分比的相同核苷酸或相同的氨基酸残基的序列或子序列。为测定一致性百分比，出于最佳比较目的对序列进行对齐(如可将空位引入第一氨基酸的序列或核酸序列中用于与第二氨基酸或核酸序列进行最佳比对)。然后比较相应氨基酸位点或核苷酸位点处的氨基酸残基或核苷酸。当该第一序列中的位置由与该第二序列中的相应位点相同的氨基酸残基或核苷酸占据时，则这些分子在该位置是一致的。两个序列之间的一致性百分比是序列共有的相同位点数的函数(即，％一致性＝一致位点的数量/位置(例如，重叠位点)的总数×100)。在一些实施方案

中，在适当的情况下(例如排除延伸超出所比较的序列的额外序列)，在序列内引入缺口后，比较的两个序列长度相同。例如，当比较可变区序列时，不考虑前导序列和/或恒定域序列。对于两个序列间的序列比较，“相应”CDR是指两个序列中相同位置的CDR(例如，各序列的CDR-H1)。

[0063] 可使用数学算法完成两个序列间的一致性百分比或相似性百分比的测定。用于比较两个序列的数学算法的优选的非限制性实例是如在Karlin and Altschul，1993，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5877中改编的Karlin and Altschul，1990，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:2264-2268的算法。将此一算法并入Altschul et al.，1990，J.Mol.Biol.215:403-410的NBLAST和XBLAST程序中。BLAST核苷酸检索可利用NBLAST程序(评分＝100，字长＝12)进行以获得与编码感兴趣的蛋白质的核酸同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可用XBLAST程序(评分＝50，字长＝3)进行以获得与感兴趣的蛋白质同源的氨基酸序列。为获得加空位比对以用于比较目的，如Altschul et al.，1997，Nucleic Acids Res.25:3389-3402所述的利用加空位BLAST。或者，可使用PSI-Blast进行迭代检索，该检索检测分子间的远距离关系(同上)。在利用BLAST、空位BLAST和PSI-Blast程序时，可使用各自程序(如XBLAST和NBLAST)的默认参数。另一个用于比较序列的数学算法的优选的非限制性实例是Myers和Miller，CABIOS(1989)的算法。将此一算法并入ALIGN程序(版本2.0)中，该程序是GCG序列比对软件包的一部分。当利用ALIGN程序来比较氨基酸序列时，可使用PAM120加权残基表、空位长度罚分12和空位罚分4。用于序列分析的其他算法是本领域已知的，且包括ADVANCE和ADAM，如Torellis and Robotti，1994，Comput.Appl.Biosci.10:3-5;and FASTA described in Pearson and Lipman，1988，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:2444-8中所述。在FASTA内，ktup是设置检索的敏感度和速度的控制选项。如果ktup＝2，则通过察看对齐的残基对来发现所比较的两个序列中的相似区；若ktup＝1，则检查单个对齐的氨基酸。对于蛋白质序列可将ktup设为2或1，或者对于DNA序列将其设为1至6。如果ktup未指定，则缺省值对于蛋白质为2且对于DNA为6。或者，可使用CLUSTAL W算法进行蛋白质序列比对，如Higgins et al.，1996，Methods Enzymol.266:383-402所述。

[0064] 将根据标准的三个字母或一个字母氨基酸密码指示氨基酸残基，如本领域内通常所知并认可的。在比较两个氨基酸序列时，术语“氨基酸差异”是指与第二序列相比在参照序列的一个位点处的所指示数量的氨基酸残基的插入、缺失或取代。在取代的情况下，该取代优选为保守氨基酸取代，其意指氨基酸残基由具有类似化学结构的另一氨基酸残基替代，且其对多肽的功能、活性或其他生物性质具有极小的影响或基本上无影响。这些保守氨基酸取代是本领域熟知的，例如来自WO1998/49185的，其中保守氨基酸取代优选是以下组(i)-(v)内的一个氨基酸由同一组中的另一氨基酸残基取代的取代：(i)小的脂肪族、非极性或微极性残基：Ala、Ser、Thr、Pro和Gly；(ii)极性、带负电荷的残基和他们(不带电荷)酰胺：Asp、Asn、Glu和Gln；(iii)极性、带正电荷的残基：His、Arg和Lys；(iv)大的脂肪族、非极性残基：Met、Leu、Ile、Val和Cys；和(v)芳香族残基：Phe、Tyr和Trp。特别优选的保守氨基酸取代如下：Ala取代为GIy或取代为Ser；Arg取代为Lys；Asn取代为Gln或取代为His；Asp取代为GIu；Cys取代为Ser；Gln取代为Asn；Glu取代为Asp；Gly取代为Ala或取代为Pro；His取代为Asn或取代为Gln；Ile取代为Leu或取代为Val；Leu取代为Ile或取代为Val；Lys取代为Arg、取代为Gln或取代为Glu；Met取代为Leu、取代为Tyr或取代为Ile；Phe取代为Met、取代

为Leu或取代为Tyr;Ser取代为Thr;Thr取代为Ser;Trp取代为Tyr;Tyr取代为Trp或取代为Phe;Val取代为Ile或取代为Leu。

[0065] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(若单链)在本文中可互换地使用。

[0066] 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”可互换地使用。

[0067] 本文所用术语“分离的”是指自其原始或天然环境(例如,若其为天然存在的则为天然环境)移除的材料。例如,活动物中天然存在的多核苷酸或多肽并非分离的,但通过人类介入来自天然系统中的一些或所有共存材料分离的相同多核苷酸或多肽是分离的。这些多核苷酸可为载体的一部分和/或这些多核苷酸或多肽可为组合物的一部分,且仍然是分离的,因为这种载体或组合物不是在自然界中发现它的环境的一部分。

[0068] 优选地,该核酸将会表达载体的一部分,其中所述核酸分子可操作连接至至少一个调控序列,其中这种调控序列可以是启动子、增强子、或终止子序列,且最优选的是异源启动子、增强子或终止子序列。

[0069] 本发明详述

[0070] 关于抗PD1抗体的本发明的实施方案

[0071] 如上文所述,PD1在调控T细胞活性和从而调控免疫系统活性中起重要作用。在一系列不同癌症环境中,已经表明拮抗性抗PD1抗体分子可以增加T细胞活性,从而活化免疫系统以攻击肿瘤并因此治疗癌症。

[0072] 然而,现有抗PD1抗体分子不但有与副作用相关的问题,而且相当大一部分患者不能对治疗产生应答。因此,需要找到与现有技术相比具有更好的治疗指标的替代抗PD1抗体分子。这些分子可以以单一疗法使用,也可与额外的治疗剂,特别是T细胞活性的其他调节剂组合使用。

[0073] 在此背景下,本发明人试图产生另外的抗PD1抗体。从PD1的祖先鼠抗体(称为77E11)开始,他们制备了5种人源化衍生物,这些衍生物是本发明的主题抗PD1抗体分子。本发明的抗PD1抗体分子称为PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5。

[0074] 使用体外T细胞活化分析(在实施例4中进一步阐述),本发明者检查了本发明的代表性抗PD1抗体的功能性特征。在实施例12和图8中可看出,与参考抗PD1/LAG3抗体组合物相比,测试抗体在与抗LAG3抗体组合时能将T细胞活化诱导至更高水平,其表明它们比参考抗PD1抗体具有更加令人满意的治疗活性。

[0075] 可以理解,本发明的抗PD1抗体比现有技术参考抗PD1抗体更有效地诱导T细胞活化这一令人惊讶的能力,提示它们能够以比现有技术参考抗PD1抗体更低的剂量用于治疗癌症,为减少治疗应用的不期望副作用提供了可能。

[0076] 受到该数据的鼓励,本发明人进一步研究了本发明的抗PD1抗体分子的各种其他功能性特征。体内药物代谢动力学特性的测定包括在此评估内。如实施例7中所概述的和如图5中所示的,如在食蟹猴中所测定的,本发明的抗PD1抗体以1mg/kg的静脉内剂量的实施例中所观察到的终末消除半衰期比参考现有技术抗PD1抗体高1.5倍至2倍。

[0077] 与本领域内已知的抗PD1抗体相比,这表明本发明的抗PD1抗体具有11天的血清半衰期。这与在0.3-3mg/kg的剂量范围内通常具有4至6天的半衰期的已知的参考抗PD1抗体分子形成对比,从所附实施例中可看出。请求保护的抗体分子的这一令人惊讶的特征可使

患者用本发明的抗体治疗的频率低于现有技术的抗体，从而能够减少所需提供的抗体的量，体现为或者减少给药频率，或者减少要使用的抗体的量。鉴于抗PD1抗体分子可能在患者中诱导不期望的副作用，如上文所讨论的，本发明的抗PD1抗体可具有超过本领域的显著且惊人的临床优势。

[0078] 因此，本发明的第一方面提供抗PD1抗体分子，其包含：

[0079] (a)包含SEQ ID NO:1(hcCDR1)、SEQ ID NO:2(hcCDR2)和SEQ ID NO:3(hcCDR3)的氨基酸序列序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:4(lcCDR1)、SEQ ID NO:5(lcCDR2)和SEQ ID NO:6(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR；或，

[0080] (b)包含SEQ ID NO:7(hcCDR1)、SEQ ID NO:8(hcCDR2)和SEQ ID NO:9(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:10(lcCDR1)、SEQ ID NO:11(lcCDR2)和SEQ ID NO:12(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR；或，

[0081] (c)包含SEQ ID NO:13(hcCDR1)、SEQ ID NO:14(hcCDR2)和SEQ ID NO:15(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR，且具有包含SEQ ID NO:16(lcCDR1)、SEQ ID NO:17(lcCDR2)和SEQ ID NO:18(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR。

[0082] 如上文所概述，本发明的抗PD1抗体分子称为PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5。本文提供了序列表，其容易地将各个氨基酸序列鉴定为本发明的特定的抗PD1抗体分子。实施例2中的表1中提供了概要。

[0083] 除本文所陈述的CDR序列外，本发明抗体分子包括免疫球蛋白框架区(FR)序列。这些序列优选地在人中无免疫原性，且因此更优选地是人或人源化FR序列。合适的人或人源化FR序列在本领域中是已知的。特别优选的FR序列可以取自本文所示的实施方案，公开了完整的抗体分子，从而公开了CDR序列以及FR序列。

[0084] 制备本发明第一方面的抗体分子的方法是本领域所熟知的，且技术人员能够容易地制备具有本发明第一方面的特征的抗体分子。这些方法的实施例在下文中提供。

[0085] 为了产生包含两条完整重链和两条完整轻链的抗体，如IgG1或IgG4类型的抗体，参见Norderhaug et al.,J Immunol Methods 1997,204(1):77-87;Kipriyanow and Le Gall,Molecular Biotechnology 26:39-60,2004;Shukla et al.,2007,J.Chromatography B,848(1):28-39。

[0086] 通过在宿主细胞(像大肠杆菌(E.coli)、巴斯德毕赤酵母(Pichia pastoris)或哺乳动物细胞系(例如CHO或NS0))中重组表达编码scFv构建体的核酸来制造scFv抗体的过程，其产生功能scFv分子，也是已知的(Rippmann et al.,Applied and Environmental Microbiology 1998,64(12):4862-4869;Yamawaki et al.,J.Biosci.Bioeng.2007,104(5):403-407;Sonoda et al.,Protein Expr.Purif.2010,70(2):248-253)。

[0087] 为避免疑义，下文针对本发明的第一方面所列的每一个特定实施方案也可视为本发明的独立方面。

[0088] 本发明的第一方面的优选的实施方案是其中所述抗体分子是人源化抗体分子的实施方案。

[0089] 本发明的第一方面的另一个优选的实施方案是其中所述抗体分子是单克隆抗体、Fab、F(ab′)2、Fv或scFv的实施方案。

[0090] 术语“人源化”、“Fab”、“F(ab′)2”、“Fv”和“scFv”是本领域内所熟知的，且在本文

中进一步论述于说明书的定义部分中。

[0091] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有选自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA和IgE恒定区组成的组的重链恒定区。优选地，该重链恒定区是具有S241P突变的IgG4。

[0092] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有为κ或λ的轻链恒定区。

[0093] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含与SEQ ID NO:19、21、23、25和27中的任一个至少85％一致的氨基酸序列的重链可变域。优选地，所述抗体分子具有包含SEQ ID NO:19、21、23、25和27中的任一个的氨基酸序列的重链可变域。

[0094] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含与SEQ ID NO:20、22、24、26和28中的任一个至少85％一致的氨基酸序列的轻链可变域。优选地，所述抗体分子具有包含SEQ ID NO:20、22、24、26和28的氨基酸序列的轻链可变域。

[0095] 计算氨基酸序列一致性的方法是本领域内所熟知的，且在本文中进一步讨论于说明书的定义部分中。

[0096] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链可变域。

[0097] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的重链。

[0098] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链可变域。

[0099] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链。

[0100] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变结构域。

[0101] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的重链。

[0102] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变域。

[0103] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的重链。

[0104] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的重链可变域。

[0105] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的重链。

[0106] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链可变域。

[0107] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的轻链。

[0108] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链可变域。

[0109] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的

轻链。

[0110] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链可变域。

[0111] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链。

[0112] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的轻链可变域。

[0113] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链。

[0114] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的轻链可变域。

[0115] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链。

[0116] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链可变域。

[0117] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链可变域。

[0118] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链可变域。

[0119] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列的轻链可变域。

[0120] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列的轻链可变域。

[0121] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列的轻链。

[0122] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链。

[0123] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列的轻链。

[0124] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:35的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链。

[0125] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子具有包含SEQ ID NO:37的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列的轻链。

[0126] 对于所有上述实施方案，应理解通过使用术语“包含(comprising)”，还意图包括其中相应的域或分子由所示氨基酸序列“组成”的实施方案。

[0127] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子能够以小于10nM的解离常数(KD)结合至人PD1。

[0128] 在一些实施方案中，该抗PD1抗体分子能够以高亲和力结合至人PD1和食蟹猴PD1。在一些实施方案中，高亲和力是指小于10nM(如9nM、8nM、7nM、6nM或更低)的$K_D$，如通过SPR

所测量的。使用SPR测定$K_D$的方案提供于随附的实施例中。

[0129] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子不与鼠PD1结合。

[0130] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子能够降低人PD-L1/L2与人PD1的结合。测定人PD-L1/L2与人PD1的结合的分析提供于随附的实施例中。

[0131] 在一些实施方案中，该抗PD1抗体分子能够以小于10nM、9nM、8nM、7nM、6nM、5nM或4nM或更低的$IC_{90}$抑制配体PD-L1和PD-L2与PD1的结合。测定$IC_{90}$的方案提供于随附实施例中。

[0132] 在优选的实施方案中，该抗PD1抗体分子能够增强抗原特异性T细胞应答。测定抗原特异性T细胞应答的分析提供于实施例4中。

[0133] 本发明的另一方面提供编码本发明第一方面中的任一个的抗PD1抗体分子的重链可变域和/或轻链可变域的分离的核酸分子。

[0134] 优选地，该核酸分子包含分别编码SEQ ID NO 19、21、23、25或27的重链可变域的SEQ ID NO:71、73、75、77或79的核苷酸序列。优选地，该核酸分子包含分别编码SEQ ID NO 20、22、24、26或28的轻链可变域的SEQ ID NO:72、74、76、78或80的核苷酸序列。

[0135] 本发明的另一方面提供含有包含编码本发明的抗PD1抗体分子的重链可变域和/或轻链可变域的核苷酸序列的DNA分子的表达载体。优选地，该表达载体含有DNA分子，该DNA分子包含SEQ ID NO:71和/或SEQ ID NO:72的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:73和/或SEQ ID NO:74的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:75和/或SEQ ID NO:76的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:77和/或SEQ ID NO:78的核苷酸序列或包含SEQ ID NO:79和/或SEQ ID NO:80的核苷酸序列。

[0136] 优选地，此外，该表达载体包含分别编码重链的恒定域和/或轻链的恒定域的核酸分子，优选的是DNA分子，该核酸分子连接至分别编码重链可变结构域和/或轻链可变域的核酸分子，优选的是DNA分子。

[0137] 在特别优选的实施方案中，可使用两个表达载体，其中一个用于表达重链，另一个用于表达轻链，之后该两个表达载体均可转染至宿主细胞中用于重组蛋白表达。

[0138] 优选地，表达载体将是包含可操作连接至至少一个调控序列的所述核酸分子的载体，其中此调控序列可以是启动子、增强子或终止子序列，且最优选的是异源启动子、增强子或终止子序列。

[0139] 本发明的核酸可以以本身已知的方式(例如，通过自动DNA合成和/或重组DNA技术)基于本文所给出的关于本发明抗体的氨基酸序列的信息制备或获得。

[0140] 在另一方面中，本发明设计宿主细胞，其具有编码本发明抗PD1抗体分子的重链的表达载体和编码本发明抗PD1抗体分子的轻链的表达载体。

[0141] 根据特别优选的实施例，所述宿主细胞是例如哺乳动物细胞的真核细胞。在另一个实施方案中，这些宿主细胞事细菌细胞。其他有用的细胞是酵母细胞或其他真菌细胞。

[0142] 适合的哺乳动物细胞包括(例如)CHO细胞、BHK细胞、HeLa细胞、COS细胞等。然而，同样可使用本领域内用于表达异源蛋白的两栖动物细胞、昆虫细胞、植物细胞和任何其他细胞。

[0143] 关于抗LAG3抗体分子和与抗PD1抗体的组合物的本发明的实施方案

[0144] 如上文所述，PD1在调控T细胞活性和从而调控免疫系统活性中起重要作用。已经

表明，在一系列不同癌症环境中，拮抗性抗PD1抗体分子可以增加T细胞活性，从而活化免疫系统以攻击肿瘤，由此治疗癌症。

[0145] 还已经表明拮抗性抗PD1抗体与靶向其他免疫细胞检查点抑制剂的抗体分子的组合物可加强拮抗性抗PD1抗体的抗癌性质。一种这样的检查点抑制剂称为LAG3。

[0146] 与PD1一样，LAG3似乎在介导T细胞活性中起作用。此外，本领域已知PD1途径和LAG3的双重阻断比单独阻断任一分子对抗肿瘤免疫更有效。

[0147] 在此背景下，本发明人试图产生可单独或与本发明的抗PD1抗体分子组合使用的其他抗LAG3抗体分子。从LAG3的祖先鼠抗体(称为496G6)开始，他们制备了五种人源化衍生物，这些衍生物衍生物是本发明的主题抗LAG3抗体分子。本发明的抗LAG3抗体分子称为LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5。

[0148] 使用体外T细胞活化测定(在实施例12中进一步阐述)，本发明人检查了本发明的代表性抗LAG3抗体分子的功能性特征。如在实施例12和图8中可看出，本发明的抗LAG3抗体分子与本发明的抗PD1抗体分子的组合物惊人地优于本领域已知的参考抗PD1/LAG3抗体组合。

[0149] 可以理解，本发明抗LAG3抗体分子与本发明抗PD1抗体分子的组合物的这种优越性，表明其能够以比现有技术抗体治疗更低的剂量用于治疗癌症，从而为减少不期望的副作用的治疗应用提供可能。

[0150] 考虑到抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子可能在患者中诱导不期望的副作用，如上文所讨论的，本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体可因使用更低剂量和/或较低频率的施用方案而可具有超过现有技术的显著且惊人的临床优势。受到该数据的鼓励，本发明人进一步研究了本发明的抗LAG3抗体分子的各种其他功能性特征。此评价包括确定由本发明的抗LAG3抗体分子的实施例结合的表位。如在实施例11中可看出，本发明人确定本发明的抗LAG3抗体分子可结合至人LAG-3的两个不同区：LLRRAGVT(SEQ ID NO:111)和/或YRAAVHLRDRA(SEQ ID NO:112)。

[0151] 据本发明人所知，没有已知的现有技术抗LAG3抗体具有与本发明的抗LAG3抗体分子相同的表位结合特征。尽管不希望受限于任何具体理论，但本发明人推测，与现有技术分子相比，本发明的抗LAG3抗体分子与本发明的抗PD1抗体的组合物的惊人改善的有效性可归因于本发明的抗LAG3抗体分子的表位结合特征。

[0152] 因此，本发明的另一方面提供分离的抗LAG3抗体分子，其中所述抗LAG3抗体分子结合包含氨基酸序列LLRRAGVT(SEQ ID NO:111)和/或YRAAVHLRDRA(SEQ ID NO:112)的人LAG3的表位。这种分子在本文中称为“本发明的抗LAG3抗体分子”。

[0153] 制备本发明的具有表位结合特征的抗LAG3抗体分子的方法是本领域内熟知的。

[0154] 产生抗体和抗体片段的方法是本领域内熟知的。例如，可经由若干方法中的任一个产生抗体，其采用诱导体内产生抗体分子、筛选免疫球蛋白文库(Orlandi et al,1989.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.86:3833-3837;Winter et al 1991,Nature 349:293-299)或通过培养物中的细胞系产生单克隆抗体分子。这些方法包括，但不限于，杂交瘤技术、人B细胞杂交瘤技术和艾司坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus,EBV)-杂交瘤技术(Kohler et al 1975.Nature 256:4950497;Kozbor et al 1985.J.Immunol.Methods 81:31-42;Cote et al 1983.Proc.Natl.Acad.Sci.USA 80:2026-2030;Cole et al 1984.Mol.Cell.Biol.62:

109-120)。

[0155] 使用这些方法,制备具有对LAG3具有必需的特异性的结合位点的抗体对本领域技术人员而言是常规的。然后可使用表位定位来筛选候选者抗体分子,以确定这些候选者抗体分子是否结合至与本发明抗LAG3抗体所需表位序列相同的表位序列。这种表位定位方法是本领域内熟知和常规的,且可容易地由本领域技术人员采用。此外,在本说明书的实施例11中提供这种方法学的实例。

[0156] 为避免疑义,还可将下文针对本发明抗LAG3抗体所示的每一个具体实施方案视为本发明的独立方面。

[0157] 本发明第一方面的优选的实施方案是其中所述抗体分子是人源化抗体分子。

[0158] 其他优选的实施方案是其中所述抗体分子是单克隆抗体、Fab、F(ab′)2、Fv或scFv。

[0159] 术语“人源化”、“Fab”、“F(ab′)2”、“Fv”和“scFv”是本领域内熟知的且在本说明书的定义部分中进一步讨论。

[0160] 在优选的实施方案中,该抗LAG3抗体分子具有选自由IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA和IgE恒定区组成的组的重链恒定区。优选地,重链恒定区是具有S241P突变的IgG4。

[0161] 在优选的实施方案中,抗LAG3抗体分子具有为κ或λ的轻链恒定区。

[0162] 进一步优选的实施方案是其中所述抗LAG3抗体分子包含:

[0163] (a)包含SEQ ID NO:39(hcCDR1)、SEQ ID NO:40(hcCDR2)和SEQ ID NO:41(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR,且具有包含SEQ ID NO:42(lcCDR1)、SEQ ID NO:43(lcCDR2)和SEQ ID NO:44(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR;或,

[0164] (b)包含SEQ ID NO:45(hcCDR1)、SEQ ID NO:46(hcCDR2)和SEQ ID NO:47(hcCDR3)的氨基酸序列的重链CDR,且具有包含SEQ ID NO:48(lcCDR1)、SEQ ID NO:49(lcCDR2)和SEQ ID NO:50(lcCDR3)的氨基酸序列的轻链CDR。

[0165] 如上文所概述,本发明的抗LAG3抗体分子称为LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5。本文提供了序列表,其容易地将各个氨基酸序列鉴定为本发明的特定的抗LAG3抗体分子。实施例9中的表6中提供了概要。

[0166] 制备本发明抗LAG3抗体分子的方法是本领域熟知的,且本领域技术人员能够容易地制备抗体分子。上文关于本发明的第一方面提供了这种方法的实施例。

[0167] 在优选的实施方案中,该抗LAG3抗体分子具有包含与SEQ ID NO:51、53、55、57和59中的任一个至少85%一致的氨基酸序列的重链可变域。优选地,所述抗体分子具有包含SEQ ID NO:51、53、55、57和59中的任一个的氨基酸序列的重链可变域。

[0168] 在优选的实施方案中,该抗LAG3抗体分子具有包含与SEQ ID NO:52、54、56、58和60中的任一者至少85%一致的氨基酸序列的轻链可变域。优选地,所述抗体分子具有包含SEQ ID NO:52、54、56、58和60的氨基酸序列的轻链可变域。

[0169] 计算氨基酸序列一致性的方法是本领域内熟知的且在本说明书的定义部分中进一步讨论。

[0170] 在优选的实施方案中,该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的重链可变域。

[0171] 在优选的实施方案中,该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的

重链。

[0172] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的重链可变域。

[0173] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链。

[0174] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的重链可变域。

[0175] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链。

[0176] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的重链可变域。

[0177] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的重链。

[0178] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的重链可变域。

[0179] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的重链。

[0180] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的轻链可变域。

[0181] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的轻链。

[0182] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体具有包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的轻链可变域。

[0183] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链。

[0184] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链可变域。

[0185] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链。

[0186] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的轻链可变域。

[0187] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

[0188] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的轻链可变域。

[0189] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的轻链。

[0190] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:51的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列的轻链可变域。

[0191] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:53的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列的轻链可变域。

[0192] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:55的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列的轻链可变域。

[0193] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:57的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列的轻链可变域。

[0194] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:59的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列的轻链可变域。

[0195] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:61的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列的轻链。

[0196] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列的轻链。

[0197] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:65的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列的轻链。

[0198] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:67的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链。

[0199] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有包含SEQ ID NO:69的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列的轻链。

[0200] 对于所有上述实施方案，应理解，通过使用术语“包含(comprising)”，还意图包括其中相应的分子或域由所示氨基酸序列“组成”的实施方案。

[0201] 在优选的实施方案中，该抗LAG3抗体分子能够以小于1nM的解离常数(KD)结合至人LAG3。

[0202] 在一些实施方案中，该抗LAG3抗体分子能以高亲和力结合至人LAG3和食蟹猴LAG3。在一些实施方案中，高亲和力是指小于0.5nM的$K_D$，如0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM、0.09nM、0.08nM、0.07nM或更低，如通过SPR所测量的。使用SPR测定$K_D$的方法提供于随附的实施例中。

[0203] 在另一实施方案中，该抗LAG3抗体分子不与小鼠LAG3结合。

[0204] 在另一实施方案中，该抗LAG3抗体分子具有以下性质中的一个或多个：(i)结合至食蟹猴LAG3；(ii)不能与鼠LAG3结合；(iii)抑制LAG3结合至MHC II；和(iv)刺激免疫应答。

[0205] 本发明的另一方面提供本发明的抗LAG3抗体分子，其用于医学。

[0206] 本发明的另一方面提供编码本发明抗LAG3抗体分子的重链可变域和/或轻链可变域的分离的核酸分子。优选地，该核酸分子包含分别编码SEQ ID NO:51、53、55、57或59的重链可变域的SEQ ID NO:91、93、95、97或99的核苷酸序列。优选地，该核酸分子包含分别编码SEQ ID NO:52、54、56、58或60的轻链可变域的SEQ ID NO:92、94、96、98或100的核苷酸序列。

[0207] 本发明的进一步方面提供含有包含编码本发明抗LAG3抗体分子的重链和/或轻链的核苷酸序列的DNA分子的表达载体。优选地，该表达载体含有DNA分子，其包含SEQ ID NO:101和/或SEQ ID NO:102的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:103和/或SEQ ID NO:104的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:105和/或SEQ ID NO:106的核苷酸序列，或包含SEQ ID NO:107

和/或SEQ ID NO:108的核苷酸序列或包含SEQ ID NO:109和/或SEQ ID NO:110的核苷酸序列。

[0208] 在特别优选的实施方案中,可以使用两个表达载体,其中一个用于表达重链,另一个用于表达轻链,然后该两个表达载体均可转染至宿主细胞中用于重组蛋白表达。

[0209] 优选地,该表达载体将是包含可操作连接至至少一个调控序列的核酸分子的载体,其中该调控序列可以是启动子、增强子或终止子序列,且最优选地是异源启动子、增强子或终止子序列。

[0210] 本发明的核酸可以以本身已知的方式(例如,通过自动DNA合成和/或重组DNA技术)基于本文所给出的关于本发明抗体的氨基酸序列的信息制备或获得,如上文关于本发明的抗PD1抗体进一步描述的。

[0211] 在另一方面中,本发明涉及宿主细胞,其具有编码本发明抗LAG3抗体分子的重链的表达载体和编码本发明抗LAG3抗体分子的轻链的表达载体。

[0212] 根据特别优选的实施方案,所述宿主细胞是例如哺乳动物细胞的真核细胞,如上述的结合抗PD1抗体实施方案所陈述的那些。在另一个实施方案中,这些宿主细胞是细菌细胞。其他有用的细胞是酵母细胞或其他真菌细胞。

[0213] 关于包括抗PD1抗体和抗LAG3抗体的药物组合物、药盒、方法和用途的本发明的实施方案.

[0214] 本发明的另一方面提供药盒,其包含本发明的抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子。优选地,该抗LAG3抗体分子是本发明的抗LAG3抗体分子。

[0215] 本发明的另一方面提供药盒,其包含本发明的抗LAG3抗体分子和抗PD1抗体分子。优选地,该抗PD1抗体分子是本发明的抗PD1抗体分子。或者,另一种抗PD1抗体,例如派姆单抗或纳武单抗可用于此药盒中。

[0216] 本发明的进一步方面提供包含本发明的抗PD1抗体分子的药物组合物。本发明的实施方案是其中该药物组合物进一步包含抗LAG3抗体分子。优选地,该抗LAG3抗体分子是本发明的抗LAG3抗体分子。

[0217] 本发明的进一步方面提供包含本发明的抗LAG3抗体分子的药物组合物。本发明的实施方案是其中该药物组合物进一步包含抗PD1抗体分子。优选地,该抗PD1抗体分子是本发明的抗PD1抗体分子。或者,另一种抗PD1抗体,例如派姆单抗或纳武单抗可用于此药物组合物中。

[0218] 本领域技术人员将会清楚,基于上述,还公开了用于使用上文所陈述的本发明的抗体分子治疗疾病(如下文更详细的说明)的药物组合物,以及使用这些本发明的药物组合物或抗体分子治疗疾病(如下文更详细的说明)的方法。

[0219] 为避免疑义,本发明的药盒和药物组合物可包含如上文所述的本发明特定的抗PD1抗体分子和/或本发明的抗LAG3抗体分子中的任一个。

[0220] 当本发明的抗PD1抗体分子和本发明的抗LAG3抗体分子同时经由相同的施用途径施用时,它们可作为不同药物制剂或组合物或作为组合的药物制剂或组合物的一部分施用。而且,当本发明抗PD1抗体分子和本发明抗LAG3抗体分子将作为组合治疗方案的一部分使用时,这些抗体中的每一个可以以相同的量和根据与当单独使用一种抗体时所用的相同方案来施用,且此组合使用可以或不可引起协同效应。然而,当组合使用抗体引起协同效应

时，也可能会降低一种或二种抗体的量，同时仍达成期望的治疗作用。这可用于(例如)避免、限制或减轻与以其通常量使用一种或两种这些抗体时的相关的任何不期望的副作用，同时仍获得期望的药理学或治疗效果。

[0221] 药物组合物、施用方法、剂量

[0222] 本发明进一步涉及用于治疗疾病(如下文更详细的说明)的药物组合物，其中此组合物包含至少一种本发明的抗体分子。本发明进一步涵盖使用如前文所述的至少一种本发明抗体分子或药物组合物来治疗疾病(如下文更详细的说明)的方法，且进一步涵盖制备通过使用这些本发明抗体分子或药物组合物治疗这些疾病的药物。

[0223] 本发明的抗体分子和/或包含相同物的组合物可以以任一适合的方式施用至有此需要的患者，其取决于会被使用的具体的药物制剂或组合物。因此，本发明的抗体分子和/或包含相同物的组合物可(例如)静脉内(i.v.)、皮下(s.c.)、肌内(i.m.)、腹腔内(i.p.)、经皮、经口、经舌下(如以置于舌下且在舌下吸附穿过黏膜进入毛细血管网中的舌下锭剂、喷雾或滴剂的形式)、经鼻(内)(如以鼻喷雾和/或气溶胶的形式)、局部、借助栓剂、通过吸入或任何其他适宜方式以有效量或量或剂量来施用。

[0224] 根据适用于治疗和/或缓解将会治疗或缓解的疾病、病症或病况的治疗方案施用本发明抗体分子和/或包含相同物的组合物。临床医生通常能够确定适宜的治疗方案，其取决于诸如以下的因素：将会治疗或缓解的疾病、病症或病况，疾病的严重性，其症状的严重性，将会使用的本发明的特定的抗体分子，将会使用的特定的施用途径和药物制剂或组合物，患者的年龄、性别、重量、饮食、一般状况，和临床医生所熟知的相似因素。通常，治疗方案将包括以治疗有效量或剂量施用一种或多种本发明的抗体分子或一种或多种包含相同物的组合物。

[0225] 通常，为治疗和/或缓解本文所提及的疾病、病症和病况且根据将会治疗的特定疾病、病症或病况，将会使用的本发明的特定抗体分子的效价、特定的施用途径和所使用的特定药物制剂或组合物，本发明的抗体分子通常将以以下的量连续地(例如通过输注)或更优选地以单一剂量(例如一周两次、每周或每月剂量；参见下文)施用：介于0.005mg/千克体重/剂与20.0mg/千克体重/剂之间、优选的介于0.05mg/kg/剂与10.0mg/kg/剂之间且更优选地介于0.5mg/kg/剂与10mg/kg/剂之间，但可以根据，尤其是前述参数而显著变化。因此，在某些情况下，使用低于上文给出的最小剂量可能就足够了，而在其他情况下可能不得不超出上限。当大量施用时，可适当地将其分成一些较小剂量在一天中不同时间施用。

[0226] 根据本发明的特定抗体分子和其特定药物代谢动力学和其他特性，其可每天、每两天、每三天、每四天、每五天或每六天、每周、每月等施用。施用方案可包括长期、每周治疗。“长期”意指持续至少两周且优选若干月或年。可使用任一合适的体外分析、基于细胞的分析、体内分析和/或本身已知的动物模型或其任一组合来测试本发明的抗体分子和包含相同物的组合物的功效，其取决于所涉及的特定疾病。合适的分析和动物模型对于技术人员是清楚的，且包括例如下文实施例中所用的分析和动物模型。

[0227] 制剂

[0228] 对于药物用途，可将本发明抗体分子配制为包含以下的药物制剂：(i)至少一种本发明的抗体(即本发明的抗PD1抗体或本发明的抗LAG3抗体或本发明的两种类型的抗体一起)和(ii)至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂、佐剂和/或稳定剂，和(iii)任选

地一种或多种其他药理学活性多肽和/或化合物。“药学上可接受的”意指相应的材料在向个体施用时不显示任何生物效果或其他有害的效果，且不以有害方式与药物组合物中含有的任一种其他组分(例如药物活性成分)相互作用。特定实例可见于标准手册，例如Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Ed.,Mack Publishing Company,USA(1990)。例如，本发明抗体可经配制，并以任一个本身已知的用于常见抗体和抗体片段和其他药物活性蛋白质的方式施用。因此，根据另一实施方案，本发明涉及含有至少一种本发明的抗体和至少一种药学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂、佐剂和/或稳定剂和任选地一种或多种其他药理学活性物质的药物组合物或制剂。

[0229] 用于非经肠施用(例如静脉内、肌内、皮下注射或静脉内输注)的药物制剂可以是，例如，无菌溶液、悬浮液、分散液、乳液或粉剂，该粉剂包含活性成分且任选地在进一步的溶解或稀释步骤之后适用于输注或注射。适用于此类制剂的载剂或稀释剂例如包括，但不限于无菌水和药学上可接受的水性缓冲液和溶液，例如生理磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、右旋糖溶液和汉克氏溶液(Hank's solution))；水油；甘油；乙醇；二醇例如丙二醇；以及矿物油、动物油和植物油，例如花生油、大豆油；以及其合适的混合物。本发明的抗体分子的溶液还可以含有防止微生物生长的防腐剂，例如抗细菌和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯(p-hydroxybenzoate)、对羟基苯甲酸酯类(paraben)、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thiomersal)、乙二胺四乙酸(的碱金属盐)等。在许多情况下，优选包括等渗剂，例如糖、缓冲液或氯化钠。任选地，可以使用乳化剂和/或分散剂。例如，可通过形成脂质体，通过在分散体的情况下保持所需的粒度或通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。还可以添加其他延迟吸收的试剂，例如单硬脂酸铝和明胶。可将溶液填充至注射小瓶、安瓿、输注瓶等中。

[0230] 在所有情况下，在制造和储存的条件下，最终剂型必须为无菌、流动的且稳定的。无菌可注射溶液是通过以下方式制得：将所需量的活性化合物并入具有上文所列举的其他成份的适当溶剂中，根据需要，随后过滤除菌。在使用无菌粉剂制备无菌可注射溶液的情况下，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其产生活性成分的粉末加上先前无菌过滤的溶液中存在的任何其他所需成分。

[0231] 通常，水性溶液或悬浮液将是优选的。通常，用于治疗性蛋白(例如本发明的抗体)的适宜的制剂是缓冲蛋白质溶液，例如包括适宜浓度(例如0.001mg/ml至400mg/ml、优选0.005mg/ml至200mg/ml、更优选0.01mg/ml至200mg/ml、更优选1.0mg/ml至100mg/ml，例如1.0mg/ml(i.v.施用)或100mg/ml(s.c.施用))蛋白质的溶液；和水性缓冲液，例如：

[0232] -磷酸盐缓冲盐水，pH 7.4，

[0233] -其他磷酸盐缓冲液，pH 6.2至8.2，

[0234] -乙酸盐缓冲液，pH 3.2至7.5，优选pH 4.8至5.5

[0235] -组氨酸缓冲液，pH 5.5至7.0，

[0236] -琥珀酸盐缓冲液，pH 3.2至6.6，和

[0237] -柠檬酸盐缓冲液，pH 2.1至6.2，

[0238] 和，任选地，盐(如NaCl)和/或糖(例如蔗糖和海藻糖)和/或其他多元醇(例如甘露醇和甘油)以用于提供溶液的等渗性。

[0239] 优选的缓冲蛋白质溶液是包含溶解于25mM磷酸盐缓冲液(pH 6.5)中的约0.05mg/

ml本发明抗体的溶液，通过添加220mM海藻糖调节至等渗性。此外，其他试剂例如去垢剂，如0.02％Tween-20或Tween-80可以包含在此类溶液中。用于皮下施用的制剂可包括显著更高浓度的本发明抗体，例如高达100mg/ml或甚至100mg/ml以上。然而，本领域技术人员将清楚，上文所给的成分和其量仅代表一个优选的选项。对于本领域技术人员而言，其替代方案和变化形式是显而易见的，或者可以从上述公开内容开始容易地设想到。

[0240] 根据本发明的另一方面，本发明的抗体分子可以与用于施用抗体的装置组合使用，例如注射器、注射笔、微型泵或其他装置。

[0241] 治疗用途

[0242] 本发明的另一方面提供治疗癌症的方法，其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本发明的抗PD1抗体分子。在优选的实施方案中，该方法进一步包括向此类患者施用抗LAG3抗体分子。优选地，该抗LAG3抗体分子是本发明的抗LAG3抗体分子。

[0243] 本发明的另一方面提供本发明的抗PD1抗体分子，其用于治疗癌症的方法中。在优选的实施方案中，该方面进一步包含抗LAG3抗体分子的额外用途。优选地，该抗LAG3抗体分子是本发明的抗LAG3抗体分子。

[0244] 本发明的另一方面是本发明的抗PD1抗体分子的用途，其用于制备用以治疗癌症的药物组合物。在优选的实施方案中，该方面进一步包含抗LAG3抗体分子的额外用途。优选地，该抗LAG3抗体分子是本发明的抗LAG3抗体分子。

[0245] 在实施方案中，该抗PD1抗体分子是与该抗LAG3抗体分子同时地、并行地、顺序地、相继地、交替地或分开地施用。

[0246] 本发明的另一方面提供治疗癌症的方法，其包括向有此需要的患者施用治疗有效量的本发明的抗LAG3抗体分子。在优选的实施方案中，该方法进一步包括向此类患者施用抗PD1抗体分子。优选地，该抗LAG3抗体分子是本发明的抗PD1抗体分子。

[0247] 本发明的另一方面提供本发明的抗LAG3抗体分子，其用于治疗癌症的方法中。在优选的实施方案中，该方面进一步包括抗PD1抗体分子的额外用途。优选地，该抗PD1抗体分子是本发明的抗PD1抗体分子。

[0248] 本发明的另一方面是本发明的抗LAG3抗体分子用于制备用于治疗癌症的药物组合物的用途。在优选的实施方案中，该方面进一步包含抗PD1抗体分子的额外用途。优选地，该抗PD1抗体分子是本发明的抗PD1抗体分子。

[0249] 在实施方案中，该抗LAG3抗体分子是与该抗PD1抗体分子同时地、并行地、顺序地、相继地、交替地或分开地施用。

[0250] 为避免疑义，本发明的医学用途方面可包含如上文所述的本发明的特定的抗PD1抗体分子和/或本发明的抗LAG3抗体分子中的任一个。

[0251] 由于它们的生物特性，本发明的抗体适用于治疗由细胞增殖过量或异常表征的疾病，例如癌症。

[0252] 如本文所用，术语“癌症”意指包括所有类型的癌性生长或致癌过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官，与组织病理类型或侵袭性阶段无关。癌性病症的实例包括，但不限于实体肿瘤、血液癌症、软组织肿瘤和转移性病灶。实体肿瘤的实例包括各种器官系统的恶性肿瘤，例如肉瘤和癌(包括腺癌和鳞状细胞癌)，例如那些影响肝、肺、乳房、淋巴、胃肠(如结肠)、泌尿生殖道(如，肾、尿路上皮细胞)、前列腺和咽。腺癌包括恶性肿瘤，例

如大多数结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺的非小细胞癌、小肠癌和食管癌。鳞状细胞癌包括恶性肿瘤，例如在肺、食管、皮肤、头颈区、口腔、肛门和子宫颈中。在一个实施方案中，该癌症是黑色素瘤，如晚期黑色素瘤。还可使用本文所述的方法和组合物治疗或预防上述癌症的转移性病灶。

[0253] 可使用本文公开的抗体分子抑制其生长的示例性癌症包括通常对免疫疗法有应答的癌症。

[0254] 例如，以下癌症、肿瘤和其他增殖疾病可根据本发明用抗体来治疗，但不限于此：

[0255] 头颈部癌症；肺癌，例如非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)；纵膈肿瘤，例如神经性肿瘤和间充质肿瘤；胃肠(GI)道癌症，例如食管、胃(胃癌)、胰腺、肝和胆道系统(包括如肝细胞癌(HCC))和小肠和大肠(包括如结直肠癌)的癌症；前列腺的癌症；睾丸的癌症；妇科癌症，例如卵巢的癌症；乳房的癌症，例如乳腺癌、激素受体阳性乳腺癌、Her2阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌；内分泌系统的癌症；软组织的肉瘤，例如纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi′s sarcoma)；骨的肉瘤，例如骨髓瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤(Ewing′s tumor)、纤维肉瘤、骨软骨瘤、成骨细胞瘤和成软骨细胞瘤；间皮瘤；皮肤的癌症，例如基底细胞癌、鳞状细胞癌、默克尔细胞癌(Merkel′s cell carcinoma)和黑色素瘤；中枢神经系统和脑的肿瘤，例如星形细胞瘤、恶性胶质瘤、神经胶质瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤；淋巴瘤和白血病，例如B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、T细胞非霍奇金氏淋巴瘤(T-cell non-Hodgkin lymphomas)、慢性B细胞淋巴细胞性白血病(B-CLL)、慢性T细胞淋巴细胞性白血病(T-CLL)、霍奇金氏病(HD)、大颗粒性淋巴细胞白血病(LGL)、慢性粒细胞白血病(CML)、急性骨髓性/骨髓样白血病(AML)、急性淋巴/淋巴细胞性白血病(ALL)、多发性骨髓瘤(MM)、浆细胞瘤和骨髓增生异常综合征(MDS)；和未知原发位点的癌症。

[0256] 在本发明的优选的实施方案中，该癌症是肺癌，优选非小细胞肺癌(NSCLC)。

[0257] 上述所有癌症，肿瘤，新生物(neoplasms)等，其特征在于它们在体内的特定定位/起源，意味着包括原发性肿瘤和由其衍生的转移性肿瘤

[0258] 如果患者患有由具有PD-L1高表达表征的癌症，和/或其中该癌症被抗肿瘤免疫细胞浸润，例如肿瘤浸润性淋巴细胞，则该患者更可能对利用本发明抗体分子(如本文所述)的治疗有应答。因此，本发明的实施方案是其中将会经治疗的患者患有由具有PD-L1高表达表征的癌症，和/或其中该癌症被抗肿瘤免疫细胞浸润。

[0259] 此外，若患者患有由具有高突变负荷表征的癌症，则该患者更可能对利用本发明抗体分子(如本文所阐述)的治疗有应答。可评估突变负荷有多高的实例包括确定癌症是否由具有微卫星不稳定性或较差DNA错配修复效率表征。认为此类癌症更具免疫原性且因此更可能对利用免疫调节治疗方案的治疗有应答，例如本发明的抗体分子。因此，本发明的实施方案是其中将会经治疗的患者患有由具有高突变负荷表征的癌症。

[0260] 本发明的抗体分子可在一线、二线或任何其他线治疗的情况中用于治疗方案中。

[0261] 本发明抗体分子可用于预防、短期或长期治疗上述疾病，任选地还与放射疗法和/或手术组合使用。

[0262] 当然，上文还包括本发明的抗体分子在治疗上述疾病的各种方法中的用途，其通过向有此需要的患者施用治疗有效量，以及这些抗体分子在制备用于治疗此类疾病的药物中的用途，以及包括本发明的这种抗体分子的药物组合物，以及制备或制造包括本发明的

这种抗体的药物等。

[0263] 与其他活性物质或治疗的组合

[0264] 本发明的抗体分子或本发明的抗PD1抗体和本发明的抗LAG3抗体的组合物可单独使用或与一种或多种额外的治疗剂组合使用，特别地，这些额外的治疗剂选自化学治疗剂，如DNA损伤剂，或抑制癌细胞中的血管生成、信号转导途径或有丝分裂检查点的治疗活性化合物。

[0265] 该额外的治疗剂任选地可与作为同一药物制剂的成分同时施用，或在施用抗体分子之前或之后施用。

[0266] 在某些实施方案中，该额外的治疗剂可以是，但不限于一种或多种选自EGFR、VEGFR、HER2-neu、Her3、AuroraA、AuroraB、PLK和PI3激酶、FGFR、PDGFR、Raf、Ras、KSP、PDK1、PTK2、IGF-R或IR的抑制剂的组的抑制剂。

[0267] 额外治疗剂的其他实例是CDK、Akt、src/bcrabl、cKit、cMet/HGF、c-Myc、Flt3、HSP90的抑制剂、hedgehog拮抗剂、JAK/STAT、Mek、mTor、NFkappaB、蛋白酶体、Rho的抑制剂、wnt信号传导的抑制剂或泛蛋白化途径的抑制剂或Notch信号传导途径的另一种抑制剂。

[0268] Aurora抑制剂的实例是，但不限于PHA-739358、AZD-1152、AT 9283、CYC-116、R-763、VX-680、VX-667、MLN-8045、PF-3814735。

[0269] PLK抑制剂的实例是GSK-461364。

[0270] raf抑制剂的实例是BAY-73-4506(也是VEGFR抑制剂)、PLX 4032、RAF-265(此外，也是VEGFR抑制剂)、索拉菲尼(sorafenib)(此外，也是VEGFR抑制剂)和XL 281。

[0271] KSP抑制剂的实例是伊斯平斯(ispinesib)、ARRY-520、AZD-4877、CK-1122697、GSK 246053A、GSK-923295、MK-0731和SB-743921。

[0272] src和/或bcr-abl抑制剂的实例是达沙替尼(dasatinib)、AZD-0530、伯舒替尼(bosutinib)、XL 228(也是IGF-1R抑制剂)、尼罗替尼(nilotinib)(也是PDGFR和cKit抑制剂)、伊马替尼(imatinib)(也是cKit抑制剂)和NS-187。

[0273] PDK1抑制剂的实例是BX-517。

[0274] Rho抑制剂的实例是BA-210。

[0275] PI3激酶抑制剂的实例是PX-866、BEZ-235(也是mTor抑制剂)、XL 418(也是Akt抑制剂)、XL-147和XL 765(也是mTor抑制剂)。

[0276] cMet或HGF的抑制剂的实例是XL-184(也是VEGFR、cKit、Flt3的抑制剂)、PF-2341066、MK-2461、XL-880(也是VEGFR的抑制剂)、MGCD-265(也是VEGFR、Ron、Tie2的抑制剂)、SU-11274、PHA-665752、AMG-102和AV-299。

[0277] c-Myc抑制剂的实例是CX-3543。

[0278] Flt3抑制剂的实例是AC-220(也是cKit和PDGFR的抑制剂)、KW 2449、来他替尼(lestaurtinib)(也是VEGFR、PDGFR、PKC的抑制剂)、TG-101348(也是JAK2的抑制剂)、XL-999(也是cKit、FGFR、PDGFR和VEGFR的抑制剂)、舒尼替尼(sunitinib)(也是PDGFR、VEGFR和cKit的抑制剂)和坦度替尼(tandutinib)(也是PDGFR和cKit的抑制剂)。

[0279] HSP90抑制剂的实例是坦螺旋霉素(tanespimycin)、阿螺旋霉素(alvespimycin)、IPI-504和CNF 2024。

[0280] JAK/STAT抑制剂的实例是CYT-997(还与微管蛋白相互作用)、TG 101348(也是

Flt3的抑制剂)和XL-019。

[0281] Mek抑制剂的实例是ARRY-142886、PD-325901、AZD-8330和XL 518。

[0282] mTor抑制剂的实例是替西罗莫司(temsirolimus)、AP-23573(其还作为VEGF抑制剂)、依维莫司(everolimus)(此外是VEGF抑制剂)。XL-765(也是PI3激酶抑制剂)和BEZ-235(也是PI3激酶抑制剂)。

[0283] Akt抑制剂的实例是哌立福辛(perifosine)、GSK-690693、RX-0201和曲西立滨(triciribine)。

[0284] cKit抑制剂的实例是AB-1010、OSI-930(还作为VEGFR抑制剂)、AC-220(也是Flt3和PDGFR的抑制剂)、坦度替尼(也是Flt3和PDGFR的抑制剂)、阿西替尼(axitinib)(也是VEGFR和PDGFR的抑制剂)、XL-999(也是Flt3、PDGFR、VEGFR、FGFR的抑制剂)、舒尼替尼(也是Flt3、PDGFR、VEGFR之抑制剂)及XL-820(亦充当VEGFR-及PDGFR抑制剂)、伊马替尼(也是bcr-abl抑制剂)、尼罗替尼(也是bcr-abl和PDGFR的抑制剂)。

[0285] Hedgehog拮抗剂的实例是IPI-609和CUR-61414。

[0286] CDK抑制剂的实例是塞利西里(seliciclib)、AT-7519、P-276、ZK-CDK(还抑制VEGFR2和PDGFR)、PD-332991、R-547、SNS-032、PHA-690509和AG 024322。

[0287] 蛋白酶体抑制剂的实例是硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)和NPI-0052(也是NFkappaB的抑制剂)。

[0288] NFkappaB途径抑制剂的实例是NPI-0052。

[0289] 泛蛋白化途径抑制剂的实例是HBX-41108。

[0290] 在优选的实施例中,其他治疗剂是抗血管生成剂。

[0291] 抗血管生成剂的实例是FGFR、PDGFR和VEGFR或相应的配体的抑制剂(例如VEGF抑制剂,像哌加他尼(pegaptanib)或抗VEGF抗体贝伐珠单抗)和沙利度胺(thalidomide),此类药剂选自,但不限于尼达尼布(nintedanib)、贝伐珠单抗、莫替沙尼(motesanib)、CDP-791、SU-14813、替拉替尼(telatinib)、KRN-951、ZK-CDK(也是CDK的抑制剂)、ABT-869、BMS-690514、RAF-265、IMC-KDR、IMC-18F1、IMiD(免疫调节药物)、沙利度胺衍生物CC-4047、来那度胺(lenalidomide)、ENMD 0995、IMC-D11、Ki 23057、布立尼布(brivanib)、西地尼布(cediranib)、XL-999(也是cKit和Flt3的抑制剂)、1B3、CP 868596、IMC3G3、R-1530(也是Flt3的抑制剂)、舒尼替尼(也是cKit和Flt3的抑制剂)、阿西替尼(也是cKit的抑制剂)、来他替尼(也是Flt3和PKC的抑制剂)、瓦他拉尼(vatalanib)、坦度替尼(也是Flt3和cKit的抑制剂)、帕唑帕尼、GW 786034、PF-337210、IMC-1121B、AVE-0005、AG-13736、E-7080、CHIR 258、甲苯磺酸索拉菲尼(也是Raf的抑制剂)、RAF-265(也是Raf的抑制剂)、凡德他尼(vandetanib)、CP-547632、OSI-930、AEE-788(也是EGFR和Her2的抑制剂)、BAY-57-9352(也是Raf的抑制剂)、BAY-73-4506(也是Raf的抑制剂)、XL 880(也是cMet的抑制剂)、XL-647(也是EGFR和EphB4的抑制剂)、XL 820(也是cKit的抑制剂)和尼罗替尼(也是cKit和brc-abl的抑制剂)。

[0292] 该额外的治疗剂也可选自EGFR抑制剂,其可以是小分子EGFR抑制剂或抗EGFR抗体。抗EGFR抗体的实例是,但不限于西妥昔单抗、帕尼单抗、马妥珠单抗(matuzumab);小分子EGFR抑制剂的实例是,但不限于吉非替尼(gefitinib)、阿法替尼(afatinib)、奥希替尼(osimertinib)和奥姆替尼(olmutinib)。EGFR调节剂的另一个实例是EGF融合毒素。

[0293] 在EGFR和Her2抑制剂中，可与本发明的抗体分子组合使用的是拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼(erlotinib)、西妥昔单抗、曲妥珠单抗、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、扎鲁木单抗(zalutumumab)、凡德他尼(也是VEGFR的抑制剂)、帕妥珠单抗、XL-647、HKI-272、BMS-599626ARRY-334543、AV 412、mAB-806、BMS-690514、JNJ-26483327、AEE-788(也是VEGFR的抑制剂)、ARRY-333786、IMC-11F8、Zemab。

[0294] 可以有利地与本发明的抗体分子在疗法中组合的其他药剂是托西莫单抗(tositumumab)和替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(两种放射标记的抗CD20抗体)、阿伦单抗(alemtuzumab)(抗CD52抗体)、地诺单抗(denosumab)(破骨细胞分化因子配体抑制剂)、加利昔单抗(galiximab)(CD80拮抗剂)、奥法木单抗(ofatumumab)(CD20抑制剂)、扎木单抗(zanolimumab)(CD4拮抗剂)、SGN40(CD40配体受体调节剂)、利妥昔单抗(rituximab)(CD20抑制剂)或mapatumumab(TRAIL-1受体激动剂)。

[0295] 可与本发明抗体分子组合使用的其他化学治疗药物选自，但不限于激素、激素类似物和抗激素剂(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、氟维司群(fulvestrant)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、非那雄胺(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、奥曲肽(octreotide)、阿佐普芬(arzoxifene)、帕瑞肽(pasireotide)、伐普肽(vapreotide))、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane)、福美坦(formestane))、LHRH激动剂和拮抗剂(例如乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、亮丙瑞林(leuprolide)、阿巴瑞克(abarelix)、西曲瑞克(cetrorelix)、地洛瑞林(deslorelin)、组胺瑞林(Histrelin)、曲普瑞林(triptorelin))、抗代谢物(例如叶酸拮抗物，像胺甲喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、嘧啶类似物如5氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、地西他滨(decitabine)、奈拉滨(nelarabine)和吉西他滨(gemcitabine)，嘌呤和腺苷类似物，例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨(cladribine)和喷司他汀(pentostatin)、阿糖胞苷、氟达拉滨(fludarabine))；抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素，像多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)和伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、普卡霉素(plicamycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、匹杉琼(pixantrone)、链脲霉素(streptozocin))；铂衍生物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、洛铂(lobaplatin)、satraplatin)；烷基化剂(例如雌氮芥(estramustine)、氮芥(meclorethamine)、美法仑(melphalan)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、白消安(busulphan)、达卡巴嗪(dacarbazine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、羟基脲、替莫唑胺(temozolomide)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)和洛莫司汀(lomustine)、噻替派(thiotepa))；抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(vinca alkaloid)，例如长春碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春氟宁(vinflunine)和长春新碱(vincristine)；和紫杉烷(taxane)，如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)

和其制剂、larotaxel;司莫紫杉醇(simotaxel),和埃博霉素,如伊沙匹隆(ixabepilone)、帕土匹隆(patupilone)、ZK-EPO);拓朴异构酶抑制剂(如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxin),如依托泊苷(etoposide)和凡毕复(etopophos)、替尼泊苷(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、托拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan))和各种化学治疗剂,例如阿米福汀(amifostine)、阿那格雷(anagrelide)、干扰素α、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)和卟吩姆钠(porfimer)、贝沙罗汀(bexarotene)、塞来昔布(celecoxib)。

[0296] 在某些实施方案中,该额外的治疗剂可以是另一种免疫治疗剂,例如以下检查点抑制剂的调节剂:TIM3、PD-L1(例如阿替珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)或德瓦鲁单抗(durvalumab))、PD-L2、CTLA-4、VISTA、BTLA、TIGIT、CD160、LAIR1、2B4、CEACAM。

[0297] 在其他实施方案中,该免疫治疗剂可以是癌症疫苗。

[0298] 当两种或多种物质或成分作为组合治疗方案的一部分时,它们可通过相同的施用途径或通过不同的施用途径,基本上同时(即同时地、并行地)或在不同时间(例如顺序地、相继地、交替地、连续地或根据任何其他种类的交替方案)施用。

[0299] 当通过相同施用途径同时施用这些物质或成分时,它们可作为不同药物制剂或组合物或作为组合的药物制剂或组合物的一部分施用。而且,当使用两种或更多种活性物质或成分作为组合治疗方案的一部分时,每一物质或成分可以以与当单独使用化合物或成分时所用的量相同的量并根据与其方案相同的方案施用,且该组合使用可以或不可以引起协同效应。然而,当组合使用该两种或更多种活性物质或成分引起协同效应时,它还可能降低欲施用的物质或成分中的一种、多种或所有的量,同时仍实现期望的治疗作用。此可用于,例如避免、限制或降低任何有害副作用,此副作用与当以其常用量使用的这些物质或成分中的一种或多种的用途相关,同时仍获得期望的药理学或治疗效果。

[0300] 当然,上述包括本发明抗体的制备和制备方法,该抗体与上述组合物伙伴组合使用。还包括与本发明抗体组合使用的上文所提及的组合物伙伴的制备和制备方法。

[0301] 本发明抗体分子可单独或与其他治疗方案组合使用,例如手术和/或放射疗法。

[0302] 药盒和制造和纯化的方法

[0303] 本发明还包括药盒,其包含至少一种本发明的抗体和一种或多种选自由用于治疗如上文所述的疾病和病症的其他药物组成的组的其他组分。

[0304] 在一个实施方案中,该药盒包括含有有效量的本发明的抗PD1抗体分子且呈单位剂型的组合物。在另一个实施方案中,该药盒包括含有有效量的本发明的抗LAG3抗体分子且呈单位剂型的组合物。在另一个实施方案中,该药盒包括含有有效量的本发明的抗PD1抗体分子且呈单位剂型的组合物和含有有效量的本发明的抗LAG3抗体分子且呈单位剂型的组合物。

[0305] 在一些实施方案中,该药盒包含含有此类组合物的无菌容器;此类容器可为盒、安瓿、瓶、小瓶、管、袋、小袋、贮袋或本领域已知的其他适合的容器形式。此类容器可由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适用于容纳药物的其他材料制得。

[0306] 若需要,本发明的抗体分子或两种类型的本发明抗体的组合物与用于向患有癌症的受试者施用一种或多种抗体的说明书一起提供。该说明书通常将包括关于使用该组合物治疗或预防癌症的信息。在其他的实施方案中,该说明书包括以下中的至少一各:治疗剂的

描述;用于治疗或预防癌症或其症状的剂量方案和施用;注意事项;警告;适应症;禁忌(counter-indications);过剂量信息;不良反应;动物药理学;临床研究;和/或参考。该说明书可直接印刷于容器上(当存在时),或作为应用于容器的标签,或作为在容器中或与容器一起提供的单独的纸张,小册子,卡片或文件夹。

[0307] 本发明进一步提供制造本发明的抗体分子的方法,此类方法通常包含以下步骤:

[0308] -在容许形成本发明抗体的条件下培养包含包括编码本发明抗体分子的核酸的表达载体的宿主细胞;和,

[0309] -从该培养中回收由宿主细胞表达的抗体分子;和

[0310] -任选地,进一步纯化和/或修饰和/或配制本发明的抗体分子。

[0311] 本发明的核酸可以是,例如包含编码序列以及调控序列和任选地天然或人工内含子的DNA分子,或可以是cDNA分子。它可能具有其初始密码子或可能具有优化的密码子选择,其特定地适用于在预期的宿主细胞或宿主生物体中表达。根据本发明的一个实施方案,本发明的核酸基本上是分离的形式,如上文所定义。

[0312] 通常将本发明的核酸并入表达载体中,即在转染至适合的宿主细胞或其他表达系统中时,可以提供表达多肽的载体。

[0313] 为制造本发明的抗体,本领域技术人员可以从本领域熟知的大量表达系统中进行选择,例如由Kipriyanow and Le Gall,2004综述的那些。

[0314] 表达载体包括质粒、反转录病毒、黏粒、EBV衍生的附加体等。筛选该表达载体和表达控制序列以与宿主细胞兼容。可以将该抗体轻链基因和该抗体重链基因插入各自载体中。在某些实施方案中,将DNA序列插入相同的表达载体中。

[0315] 便利的载体是编码功能完整的人CH(恒定重链)或CL(恒定轻链)的免疫球蛋白序列且具有适当的改造的限制性位点使得可易于插入和表达任何VH(可变重链)或VL(可变轻链)序列的那些,如上文所述。对于该抗体重链,其可以是,但不限于任何IgG同种型(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)或其他免疫球蛋白,包括等位基因变体。

[0316] 重组表达载体还可以编码促进宿主细胞分泌抗体链的信号肽。可以将编码该抗体链的DNA克隆至载体中,使得该信号肽与成熟抗体链DNA的氨基末端框内连接。该信号肽可以是免疫球蛋白信号肽或来自非免疫球蛋白的异源肽。或者,编码该抗体链的DNA序列可以已含有信号肽序列。

[0317] 除该抗体链DNA序列以外,通常该重组表达载体携带调控序列,任选地异源调控序列,包括启动子、增强子、终止和多聚腺苷酸化信号,和控制宿主细胞中抗体链的表达的其他表达控制组件。启动子序列的实例(例如哺乳动物细胞中的表达)是源于CMV(例如CMV猿猴病毒40(SV40)启动子/增强子)、腺病毒(例如,腺病毒主要晚期启动子(AdMLP))的启动子和/或增强子、多瘤和强哺乳动物启动子,例如天然免疫球蛋白和肌动蛋白启动子。多聚腺苷酸化信号的实例是BGH polyA、SV40晚期或早期polyA;或者,可以使用免疫球蛋白基因的3′UTR等。

[0318] 该重组表达载体还可以携带调控宿主细胞中载体复制的序列(例如复制起点)和筛选标记基因。可根据根据本领域内已知的转染方法,包括脂质体介导的转染、聚合阳离子介导的转染、原生质体融合、显微注射、磷酸钙沈淀、电穿孔或通过病毒载体的转移,将编码本发明的抗体的重链或其抗原结合部分和/或轻链或其抗原结合部分的核酸分子和包含这

些DNA分子的载体引入宿主细胞中，例如细菌细胞或较高等的真核细胞(例如哺乳动物细胞)。

[0319] 优选地，编码该重链和该轻链的DNA分子存在于两个表达载体中，将此两个表达载体共转染至该宿主细胞中，优选哺乳动物细胞。

[0320] 可用作宿主表达的哺乳动物细胞系是本领域内熟知的，尤其包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、NS0、SP2/0细胞、HeLa细胞、幼小仓鼠肾(BHK)细胞、猴肾细胞(COS)、人癌细胞(例如，Hep G2和A-549细胞)、3T3细胞或任何此类细胞系的衍生物/后代。可以使用其他哺乳动物细胞，包括但不限于人、小鼠、大鼠、猴和啮齿类动物细胞系或其他真核细胞，包括但不限于酵母、昆虫和植物细胞，或原核细胞如细菌。

[0321] 通过将该宿主细胞培养足以允许抗体分子在宿主细胞中表达的时间段来产生本发明的抗体分子。优选地，抗体分子作为分泌肽从培养基中回收，或如果例如在没有分泌信号的情况下表达，则可从宿主细胞裂解物中回收。有必要使用用于重组蛋白和宿主细胞蛋白质的标准蛋白质纯化方法以获得基本上同源的制备的方式来纯化抗体分子。举例来说，用于获得本发明抗体分子的现有技术纯化方法包括，作为第一步骤，从培养基或裂解物去除细胞和/或微粒细胞碎片。然后通过例如免疫亲和或离子交换柱分级、乙醇沈淀、反相HPLC、Sephadex色谱、二氧化硅色谱或阳离子交换树脂从污染物可溶性蛋白质、多肽和核酸中纯化抗体。作为获得抗体分子制剂的过程中的最后步骤，可以干燥该纯化的抗体分子，例如冻干，如下文所述用于治疗应用。

## 实施例

[0322] 实施例1：结合至PD1且阻断PDL-1结合至PD1的鼠抗体的产生.

[0323] 合成和制备人PD1蛋白的胞外域(ECD)(GenBank登录号AA063583.1的氨基酸21-170)，其作为免疫原。然后遵循标准实验室免疫技术对小鼠进行免疫，且然后用人PD1ECD蛋白质加强免疫。

[0324] 然后从免疫的小鼠收获血浆且筛选以鉴定具有足够效价的抗PD1免疫球蛋白的个体。遵循标准实验室方法，收获来自所选小鼠的淋巴细胞且使其与小鼠骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。随后使用下文所述的测定法筛选这些杂交瘤，以鉴定产生表现出以低nM的亲和力范围结合至人PD1(ECD)、并且还阻断人PD-L1与PD1结合的抗体分子的杂交瘤细胞系。

[0325] 选择了几个产生与人PD1结合且阻断与人PD-L1的结合的抗体的杂交瘤，使用标准PCR引物组来分离和克隆该抗体可变域。

[0326] 从这个研究中，鉴定出产生表现出与人PD1(ECD)以低nM亲和力结合且还阻断PD-L1与PD1结合的单克隆抗体的鼠杂交瘤细胞系，称为77E11。

[0327] 由77E11产生的单克隆抗体的可变域的氨基酸序列在图1中显示。

[0328] 实施例2：人源化抗PD1抗体的产生

[0329] 遵循本领域内熟知的PCR和测序方法来鉴定鼠77E11杂交瘤细胞系的V基因。然后使用标准分子生物学技术将该V基因与最接近的匹配的人种系基因融合。在77E11的情况下，这导致了具有融合至人Ck和Ch1氨基酸残基的鼠Vk和Vh氨基酸残基的嵌合鼠/人抗体分子。

[0330] 制备好嵌合鼠/人抗体后，即对其进行“人源化”流程。在此，制备了嵌合77E11 Fab

克隆的突变氨基酸文库。还制备了额外的文库位置以便去除序列缺陷(liabilities,即已知具有免疫原性或产生潜在制造问题的氨基酸残基)。这些突变的文库通常每个V区具有5至10个二元(小鼠对人)位点。可以构建几个较小的文库以解决更复杂的V区中的特定缺陷。这些文库使用本领域的标准方法来制备,并且可以由技术人员容易地使用。

[0331] 完成此阶段后,制备源于初始鼠77E11 Fab序列的一些不同“人源化”Fab。测试这些人源化Fab与人PD1结合和阻断PD-L1与PD1相互作用的能力。随后选择表现与相应嵌合Fab相当或更好的遗传工程化的Fab。分析这些Fab的氨基酸序列的百分比人序列,可能的免疫原性和去除的序列缺陷。

[0332] 在选择最有利的人源化Fab后,然后将它们置于人IgG4(Pro)或IgG1KO免疫球蛋白形式中。IgG4(Pro)与典型的人IgG4序列的不同之处在于将丝氨酸241变为脯氨酸,已经证明这种改变使IgG4分子之间的动态Fab臂交换最小化。IgG1KO与典型的人IgG1序列的不同之处在于已知使抗体分子的效应器功能最小化的两个氨基酸取代(L234A,L235A)。

[0333] 在完成这个研究后,制备初始嵌合鼠/人77E11 Fab的5种不同人源化版本。这些被称为:PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5。

[0334] PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5的CDR的氨基酸序列、VH和VL序列和全部HC和LC序列呈现在本申请末尾的表中。为避免疑义,该抗体与它们的SEQ ID号之间的关系也呈现于下表中:

[0335] 表1:本发明的抗PD1抗体的SEQ ID NO

[0336]

| 抗PD1抗体 | CDR序列 | VH序列 | VL序列 | HC序列 | LC序列 |
|---|---|---|---|---|---|
| PD1-1 | 1-6 | 19 | 20 | 29 | 30 |
| PD1-2 | 7-12 | 21 | 22 | 31 | 32 |
| PD1-3 | 13-18 | 23 | 24 | 33 | 34 |
| PD1-4 | 13-18 | 25 | 26 | 35 | 36 |
| PD1-5 | 13-18 | 27 | 28 | 37 | 38 |

[0337] 实施例3:结合至人PD1且阻断PD1配体相互作用的抗体

[0338] 确定源自鼠77E11杂交瘤的代表性人源化抗PD1抗体(如实施例2中所述)与人PD1的结合。

[0339] 使用ProteOn XPR36仪器通过SPR量测对于重组单体人PD1的结合亲和力。PD1-1、PD1-2和PD1-3抗体在蛋白A/G表面上捕获,所述蛋白A/G表面通过胺偶联至表面。将人PD1ECD以30ul/min的流速注射到捕获的抗体上600sec,并解离1200sec。人PD1ECD的浓度是0nM、6.25nM、12.5nM、25nM、50nM和100nM。从原始数据扣除背景且然后将传感图全局拟合至1:1朗缪尔结合(Langmuir binding)以提供亲和力(KD)值。

[0340] 使用该方案,确定抗体PD1-1、PD1-2和PD1-3结合至人PD1,如下表中所示。

[0341] 表2:结合至重组人PD1($K_D$,nM)

[0342]

| 抗体 | $K_D$,nM |
|---|---|
| PD1-1 | 16.6 |
| PD1-2 | 61.8 |
| PD1-3 | 6.0 |

[0343] 然后测试本发明的PD1抗体对于阻断人PD-L1/2与表达在CHO细胞表面上的人PD1

结合的能力。将表达PD1的CHO细胞与固定浓度的重组生物素标记的PD-L1或PD-L2在本发明的抗PD1抗体(PD1-PD1-5)存在下孵育。在37度下，将该混合物培孵育1小时。用铕标记的链霉亲和素检测结合PD-L1/L2的细胞，且使用Perkin Elmer Victor X4读板仪量测荧光。数据以百分比抑制显示。0％抑制定义为与配体一起且无抗体孵育的细胞的荧光值，且100％抑制定义为仅用且无标记的配体和抗体的细胞获得的信号。在Excel中计算百分比抑制值，且用GraphPad Prism进行曲线拟合。该曲线的数据点是一式三份测量的平均值。

[0344] 实现90％抑制($IC_{90}$)所需的配体阻断的抑制曲线和mAb浓度显示在图2和表3中。

[0345] 表3:PD1 mAb的配体阻断活性

[0346]

| 抗体 | PD-L1 $IC_{90}$ (nM) | PD-L2 $IC_{90}$ (nM) |
|---|---|---|
| PD1-1 | 2.12 | 2.09 |
| PD1-2 | 2.97 | 3.64 |
| PD1-3 | 1.68 | 1.95 |
| PD1-4 | 2.04 | 2.71 |

[0347]

| | | |
|---|---|---|
| PD1-5 | 2.09 | 3.31 |

[0348] 根据这个分析可以清楚知道，本发明的人源化PD1抗体表现出与PD1有效结合的特性，且还有效地抑制PD-1与PD-L1和PD-L2的相互作用。

[0349] 实施例4:通过抗PD1抗体刺激抗原特异性T细胞应答

[0350] 随后测试根据上述方法制备的人源化抗PD1抗体对于刺激破伤风特异性CD4记忆T细胞产生细胞介素的能力。

[0351] 为了这个分析，在破伤风类毒素存在下扩增来源自健康供体的PBMC的T细胞，并将其与载有破伤风类毒素的自体成熟树突细胞(DC)共培养2天。在本发明的代表性抗PD1抗体存在下以相似的方式再次重复共培养步骤。在第二共培养步骤结束时，通过ELISA分析上清液的IFN-γ且结果显示于图3中。

[0352] 如通过IFN-γ释放所测量的，所有测试的本发明PD1抗体都显示出明确的剂量依赖性非常有效的T细胞活化。当将本发明的PD1抗体与抗LAG3抗体组合时，可观察到与参考现有技术抗PD1抗体组合相比更优越的活性(参见实施例12和图8)。

[0353] 实施例5:人源化抗PD1单克隆抗体的表位定位.

[0354] 通过氢氘交换(HDX)实验分析本发明的代表性抗PD1抗体和具有与纳武单抗相同的氨基酸序列的参考现有技术抗体分子的表位，其揭示了抗体表位中各个氨基酸水平的表位差异。

[0355] HDX分析显示本发明抗PD1抗体和参考现有技术抗体分子结合至人PD1的相似的且重叠的区域。然而，该表位是不同的，本发明的代表性PD1抗体结合至如表4中所详述的额外的序列元件。

[0356] 表4:通过氢氘交换质谱对抗PD1抗体分子的表位定位

[0357]

| 抗体 | PD-1结合区(aa *) | 表位 |
|---|---|---|
| 参考抗体纳武单抗 | 125-138 | $A_{125}$ISLAPKAQIKESL ** (SEQ ID NO: 115) |
| PD1-3 | 80-95，125-138 | AAFPEDRSQPGQDCRF (SEQ ID NO: 116) $A_{125}$ISLAPKAQIKESL ** |

[0358]

| | | |
|---|---|---|
| | | (SEQ ID NO: 115) |

[0359] *用于编号的PD1:GenBank AA063583.1

[0360] **参与结合的氨基酸以粗体显示,差异之处加下划线

[0361] 实施例6:本发明的抗PD1抗体分子在hPD-1敲入小鼠模型中的体内功效

[0362] 该研究的目的是使用具有用人PD1的相应区替代小鼠PD1的胞外域的遗传修饰的完全免疫能力小鼠测定本发明抗PD1抗体分子的功效。此实验使用的小鼠C57BL/6NTac-PDCD1$^{tm(PDCD1)Arte}$由ISIS INNOVATION LIMITED,Oxford,England提供,且从现在起其称为“hPD1敲入小鼠”。

[0363] 将MC-38细胞皮下注射到hPD1敲入小鼠的侧腹中且在细胞注射后第6天开始治疗。小鼠每周两次(q3或4d)以10mg/kg的剂量接受PBS、同种型对照或本发明的抗PD1抗体分子或仅施用PD1-3一次。

[0364] 图4显示植入MC38的个体hPD1敲入小鼠随时间的肿瘤体积,且表5总结了在细胞注射后第23天的肿瘤生长抑制(TGI),且在研究结束时观察到完全应答。

[0365] 当(i)肿瘤大小与第一次测量的相同或小于其且(ii)残留载体材料(基质胶)的目测显示无肿瘤组织时,定义为完全应答(CR)。可以证明,与每周两次给药方案相比,PD1-3的单一给药方案显示出强的抗肿瘤效果(TGI＝90％;其中2只小鼠显示CR)。这个研究显示即使单一剂量的本发明的抗PD1抗体分子也足以实现功效,其可能是较长半衰期的结果。

[0366] 表5:PD1的TGI

[0367]

| | TGI[％] | CR[n/10] |
|---|---|---|
| PBS | - | 0 |
| PD-1同种型 | 12 | 0 |
| PD1-3(q3或4d) | 83 | 3 |
| PD1-3(一次) | 90 | 2 |

[0368] 实施例7:本发明的抗PD1抗体分子的临床前药物代谢动力学.

[0369] 在食蟹猴中的单一剂量i.v.PK研究中测定本发明的抗PD1抗体分子的药物代谢动力学(PK)性质。

[0370] 以1mg/kg i.v.的剂量施用的本发明抗PD1抗体分子显示0.28ml/h/kg的平均血浆清除率(CL)。PD1-3的平均分布体积(Vss)是58ml/kg。PD1-3的平均终末半衰期是11天。

[0371] 在食蟹猴中1mg/kg的PD1-3的AUC和$c_{max}$几乎与在相同剂量范围内的IgG4Pro PD-1

抗体纳武单抗(BMS-936558,published in Wang,C.et al.,Cancer Immunol.Res.2:846-856,2014)和派姆单抗(MK-3475,在FDA BLA文件125514Orig1s000 Pharmacology Review,2014中公开)的相应参数相同。

[0372] 令人惊讶且意外的是,针对PD1-3观察到的终末半衰期比纳武单抗的高1.5-2倍,如图5中所显示。这提示本发明抗PD1抗体具有11天的血清半衰期。与之形成对照的是,已知的参考抗PD1抗体分子在0.3-3mg/kg剂量范围内的半衰期通常为4至6天。本发明抗体分子的这个惊人特征可允许利用本发明抗体分子以比现有技术抗体更低的频率来治疗患者,从而减少需要供应的抗体量,体现为或是施用频率降低,或是要使用的抗体的量减少。考虑到抗PD1抗体分子可能诱导患者中不期望的副作用,如上文所讨论的,本发明的抗PD1抗体可能具有相比于现有技术显著且惊人的临床优势。

[0373] 实施例8:结合至LAG3的鼠抗体的鉴定

[0374] 合成和制备人LAG3蛋白质的胞外域(ECD)(GenBank登录号NP_002277的氨基酸23-450),其作为免疫原。然后遵循标准实验室免疫技术对小鼠进行免疫且然后用人LAG3ECD蛋白质加强免疫。

[0375] 然后从免疫的小鼠收获血浆且筛选以鉴定具有足够效价的抗LAG3免疫球蛋白的个体。遵循标准实验室方法,收获来自所选小鼠的淋巴细胞且使其与小鼠骨髓瘤细胞融合以产生杂交瘤。

[0376] 选择几个产生与人PD1特异性结合且阻断结合至人LAG3的抗体的杂交瘤,使用标准PCR引物组来分离和克隆该抗体可变域。

[0377] 从这个研究中,鉴定产生对人LAG3(ECD)表现出低nM结合力的单克隆抗体的鼠杂交瘤细胞系(称为496G6)且选择用于进一步研究。

[0378] 由496G6产生的单克隆抗体的可变构域的氨基酸序列在图6中显示。

[0379] 实施例9:人源化抗LAG3抗体的产生

[0380] 在这个实施例中,提供研发由实施例8中所述的鼠杂交瘤细胞系496G6产生的单克隆抗体的人源化衍生物的方法和结果。

[0381] 遵循本领域熟知的PCR和测序方法来鉴定鼠496G6杂交瘤的V基因。然后使用标准分子生物学技术将该V基因融合至最接近的匹配的人种系基因。在496G6的情况下,这导致了具有融合至人Ck和Ch1氨基酸残基的鼠Vk和Vh氨基酸残基的嵌合鼠/人抗体。

[0382] 制备好嵌合鼠/人抗体后,即对其进行本领域熟知的“人源化”流程。在这个方法中,制备嵌合496G6Fab克隆的突变氨基酸文库。还制备了额外的文库位点以便去除序列缺陷(即已知具有免疫原性或产生潜在制造问题的氨基酸残基)。这些突变文库通常每个V区具有5至10个二元(小鼠对人类)位点。可以建立几个较小的文库以解决更复杂的V区中的特定缺陷。使用本领域标准方法来制备这些文库,并且可以由技术人员容易地使用。

[0383] 完成此阶段后,制备源于初始鼠496G6Fab序列的一些不同“人源化”Fab。测试这些人源化Fab与人LAG3结合和阻断MHC II与LAG3相互作用的能力。随后选择表现与相应嵌合Fab相当或更好的遗传工程化的Fab。分析这些Fab的氨基酸序列的百分比人序列,可能的免疫原性和去除的序列缺陷。

[0384] 在选择最有利的人源化Fab后,然后将它们置于人IgG4(Pro)免疫球蛋白形式中。IgG4(Pro)与典型的人IgG4序列的不同之处在于将丝氨酸241变为脯氨酸,已经证明这种改

变使IgG4分子之间的动态Fab臂交换最小化。

[0385] 在完成这个研究后，制备初始嵌合鼠/人496G6Fab的5种不同人源化抗体版本。这些被称为：LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5。

[0386] LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4、LAG3-5的CDR的氨基酸序列、VH和VL序列和全部HC和LC序列呈现于本申请末尾的表中。为避免疑义，该抗体与它们的SEQ ID号之间的关系也呈现于下表中：

[0387] 表6：本发明的抗LAG3抗体的SEQ ID NO

[0388]

| 抗LAG3抗体 | CDR序列 | VH序列 | VL序列 | HC序列 | LC序列 |
|---|---|---|---|---|---|
| LAG3-1 | 39-44 | 51 | 52 | 61 | 62 |
| LAG3-2 | 39-44 | 53 | 54 | 63 | 64 |
| LAG3-3 | 39-44 | 55 | 56 | 65 | 66 |
| LAG3-4 | 39-44 | 57 | 58 | 67 | 68 |

[0389]

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| LAG3-5 | 45-50 | 59 | 60 | 69 | 70 |

[0390] 实施例10：结合至人LAG3并阻断LAG3配体相互作用的抗体

[0391] 使用SPR测量与重组单体人LAG3的结合亲和力。

[0392] 在蛋白质A/G表面上捕获LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5抗体。将人LAG3ECD-Fc以30ul/min的流速注射到所捕获的抗体300sec且解离1800sec。人LAG3ECD的浓度是0nM、0.625nM、1.25nM、2.5nM和5nM。从原始数据去除背景且然后将传感图全局拟合至1:1朗缪尔结合以提供亲和力(KD)值。

[0393] 使用这个方法，确定抗体LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG-3-5以高亲和力结合至人LAG-3，如下表中所呈现的。

[0394] 表7：结合至重组人LAG3($K_D$,nM)

[0395]

| 抗体 | $K_D$,nM |
|---|---|
| LAG3-1 | 0.125 |
| LAG3-2 | 0.09 |
| LAG3-3 | 0.12 |
| LAG3-4 | 0.1 |
| LAG3-5 | 0.07 |

[0396] 使用FACS测试本发明的LAG3抗体对于重组人LAG3蛋白质与表达其配体MHC II的Raji细胞的结合的阻断。在室温(RT)下，将融合至人Fc的重组人LAG3胞外域(hLAG3-hIgFc)与LAG3抗体LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5一起孵育15分钟，之后将其添加至Raji细胞中，随后在4℃进一步孵育30分钟。将细胞洗涤3次。使用PE标记的抗人IgG检测与Raji细胞结合的HLAG3-mIgFc。利用FACS Canto I(BD Bioscience)进行HLAG3-mIgFc结合的分析。该结果总结在图7中且证实了测试的所有本发明的LAG3抗体均选择性且有效地抑制LAG3与MHC II的结合。

[0397] 实施例11:人源化抗LAG3单克隆抗体的表位定位.

[0398] 使用“竞争结合”测定法来分析本发明的代表性抗LAG3抗体和具有与BMS-986016(现有技术参考抗LAG3抗体分子)相同的氨基酸序列的参考抗体分子的表位。该结果表明未与LAG3竞争结合,其表明本发明的抗LAG3抗体结合至与现有技术参考抗LAG3抗体分子不同的表位。

[0399] 通过氢氘交换(HDX)实验进一步精确本发明的代表性抗LAG3抗体的表位,其揭示了抗体表位中各个氨基酸水平的表位差异。

[0400] HDX分析表明本发明的代表性抗LAG3抗体结合至如表8中所详述的人LAG3的两个不同区域。

[0401] 表8:通过氢氘交换质谱对抗LAG3 mAb的表位定位

[0402]

| 抗体 | LAG3结合区(aa*) | 表位 |
|---|---|---|
| LAG3-1 | 33-40和125-135 | LLRRAGVT (SEQ ID NO: 111)和<br>YRAAVHLRDRA (SEQ ID NO: 112) |

[0403] *用于编号的LAG-3:GenBankNP_002277

[0404] 实施例12:利用抗PD1抗体和抗LAG3抗体对抗原特异性T细胞反应的刺激.

[0405] 通过ELISA测试本发明的各个抗PD1抗体和抗LAG3抗体和这些抗体的组合物刺激破伤风特异性CD4记忆T细胞产生细胞因子的能力,并与现有技术抗PD-1和抗LAG3抗体比较。

[0406] 对于这个分析,在破伤风类毒素存在下,扩增来自健康供体PBMC的T细胞并将其与载有破伤风类毒素的自体成熟树突细胞(DC)共培养2天。在抗PD1、抗LAG3和抗PD1与抗LAG3抗体分子的组合物存在下,使用固定量的抗PD1 mAb(200nM)和增加量的抗LAG3抗体将该共培养步骤以相似的方式再重复一次。在该再次共培养步骤结束时,分析上清液的IFN-γ分泌。

[0407] 利用这个分析,在4个不同供体中将本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合物与纳武单抗(Opdivo(R))(PD1 mAb)加上具有与BMS-986016(LAG3 mAb)相同的氨基酸序列的抗体相比较。增加量的抗LAG3抗体与固定剂量的抗PD1 mAb组合使用。将显示的数据标准化为在指示为100%的饱和浓度下使用的抗PD1抗体,且结果在图8中显示。

[0408] 这个数据证明了在与单独抗PD1 mAb相比时,本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合物使得IFN-γ产生增加1.5-2倍。令人惊讶的是,本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合物优于现有技术抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合物。

[0409] 此外,该数据显示4个供体中的3个中,抗PD1-3(本发明的PD1抗体的代表)优于纳武单抗(Opdivo(R)),表现在极低的抗LAG3 mAB水平下的更高水平的IFN-γ分泌(图8)。

[0410] 可以理解,本发明的抗LAG3抗体分子与本发明的抗PD1抗体分子的组合物的这种优越性,提示其能够以比现有技术抗体治疗更低的剂量水平用于治疗癌症,为减少不期望的副作用的治疗应用提供了可能。

[0411] 鉴于抗PD1抗体分子和抗LAG3抗体分子可以诱导患者中的不期望的副作用,如上文所讨论的,本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体通过使用更低的剂量和/或较低频率的施用方案,可具有超过现有技术的显著且惊人的临床优势。

[0412] 实施例13:在同源肿瘤模型中抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合疗法的体内功效

[0413] 为了测试本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合治疗是否在体内产生优异的功效,用抗PD1和抗LAG3 mAb治疗了一些临床前肿瘤小鼠模型。根据小鼠肿瘤细胞系的来源,将所有小鼠肿瘤细胞系(MC38、Colon-26结肠癌、B16F10黑色素瘤、LL/2(LLC1)刘易斯肺癌(Lewis Lung cancer)和4T1乳腺癌)皮下注射到C57BL/6或BALB/c中。在细胞注射后第3天,腹膜内(ip)治疗小鼠,随后每周两次给药。所有抗体以10mg/kg给药,且本发明的抗LAG3和抗PD1抗体的组合各自以10mg/kg给药。此研究中所用的抗体获自BioXCell,West Lebanon,NH,USA。利用大鼠IgG2a抗体(克隆2A3)来治疗对照组,所用的抗PD1抗体具有大鼠IgG2a Fc部分(克隆RMP1-14),且此研究中所使用的抗LAG3是在大鼠IgG1 Fc部分(克隆C9B7W)上。每周至少三次测量肿瘤大小的两个尺寸(长度×宽度)且计算肿瘤体积。若肿瘤的体积达到1500$mm^3$或若肿瘤溃烂,则对动物实施安乐死。

[0414] 在表9和图9中总结的TGI和CR结果显示各个小鼠随时间的肿瘤体积。总之,该研究显示单独抗PD1治疗在MC 38中显示了功效,但在其他模型测试未显示功效。然而,除LL/2模型以外,本发明的抗PD1抗体和抗LAG3抗体的组合治疗实质上提高了抗PD1单一疗法的功效,且在研究结束时在MC-38、Colon-26和4T1模型中,一些小鼠是无肿瘤的。特别值得注意的是,在PD1抗性4T1模型中,该组合对肿瘤生长显示优异的效果,5只小鼠中的3只完全无肿瘤。

[0415] 表9:所有测试的同源模型的肿瘤生长抑制的总结

[0416]

| 细胞系 | MC38 | B16-F10 | LL/2 (LLC1) | Colon-26 | 4T1 |
|---|---|---|---|---|---|
| 小鼠品系 | C57BL/6 | C57BL/6 | C57BL/6 | BALB/c | BALB/c |
| TGI计算的日期 | 19 | 22 | 22 | 24 | 31 |
| PD1的TGI [%] | 81 | 38 | 0 | 42 | 5 |
| LAG3的TGI [%] | 47 | 未测试 | 未测试 | 未测试 | 未测试 |
| PD1 + LAG3的TGI [%] | 99 | 58 | 29 | 99 | 99 |
| PD1的CR | 1 (10) | 0 (10) | 0 (10) | 1 (10) | 0 (10) |
| LAG3的CR | 0 (10) | 未测试 | 未测试 | 未测试 | 未测试 |
| PD-1 + LAG3的CR | 4 (10) | 0 (10) | 0 (10) | 3 (5) | 3 (5) |

[0417] 实施例14:用于皮下施用的药物制剂

[0418] 可选择上述本发明抗体分子中的任一个来制造用于皮下应用的药物制剂,该药物制剂具有如下组成:

[0419] 原料药:100mg/ml(1至3nmol/ml)

[0420] 乙酸盐缓冲液:25mM

[0421] 海藻糖:220mM

[0422] Tween-20:0.02%

[0423] 将原料药配制成具有上述组成的溶液,灭菌且储存在2至8℃。

[0424] 实施例15:用于静脉施用的药物制剂

[0425] 可选择上述本发明抗体分子中的任一个来制造用于i.v.应用的药物制剂。用于本发明抗体的适合的药物制剂的实例如下。

[0426] 在由21.5mM乙酸钠、3.5mM乙酸、240mM海藻糖、0.67mM L-甲硫氨酸、0.04%w/v聚山梨醇酯20和注射用水(WFI)组成的缓冲液中,20mL小瓶含有20mg/mL本发明的抗PD1抗体。

[0427] 20mL小瓶在由25mM乙酸盐、240mM海藻糖、0.67mM L-甲硫氨酸、0.04%(w/v)聚山梨醇酯20(pH 5.5)和注射用水(WFI)组成的缓冲液中含有20mg/mL本发明抗LAG3抗体。

[0428] 实施例16:药物在人体中的使用

[0429] 每两周至四周通过静脉内输注(100至200mg的剂量)将概述于上文实施例15中的溶液施加至有需要的患者,例如罹患癌症的人类。

[0430] 序列

[0431]

| 序列号 | 序列名称 | 序列 |
|---|---|---|
| 1 | PD1-1HCDR1 | GFTFSASAMS |
| 2 | PD1-1HCDR2 | YISGGGGDTYYSSSVKG |
| 3 | PD1-1HCDR3 | HSNVNYYAMDY |
| 4 | PD1-1LCDR1 | RASENIDTSGISFMN |
| 5 | PD1-1LCDR2 | VASNQGS |
| 6 | PD1-1LCDR3 | QQSKEVPWT |
| 7 | PD1-2HCDR1 | GFTFSASAMS |
| 8 | PD1-2HCDR2 | YISGGGGDTYYSSSVKG |
| 9 | PD1-2HCDR3 | HSNPNYYAMDY |
| 10 | PD1-2LCDR1 | RASENIDTSGISFMN |
| 11 | PD1-2LCDR2 | VASNQGS |
| 12 | PD1-2LCDR3 | QQSKEVPWT |
| 13 | PD1-3HCDR1 | GFTFSKSAMS |

[0432]

| | | |
|---|---|---|
| 14 | PD1-3HCDR2 | YISGGGGDTYYSSSVKG |
| 15 | PD1-3HCDR3 | HSNVNYYAMDY |
| 16 | PD1-3LCDR1 | RASENIDVSGISFMN |
| 17 | PD1-3LCDR2 | VASNQGS |
| 18 | PD1-3LCDR3 | QQSKEVPWT |
| 19 | PD1VH1 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS ASAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSS |
| 20 | PD1VL1 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDT SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIK |
| 21 | PD1VH2 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS ASAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNPNYYAMDYWGQGTL VTVSS |
| 22 | PD1VL2 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDT SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIK |
| 23 | PD1VH3 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS KSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSS |
| 24 | PD1VL3 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY |

| | | |
|---|---|---|
| | | CQQSKEVPWTFGQGTKLEIK |
| 25 | PD1VH4 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS KSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSS |
| 26 | PD1VL4 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIK |
| 27 | PD1VH5 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS KSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSS |
| 28 | PD1VL5 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIK |
| 29 | PD1HC1 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS ASAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP |

[0433]

[0434]

| | | |
|---|---|---|
| | | SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG |
| 30 | PD1LC1 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDT SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC |
| 31 | PD1HC2 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS ASAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNPNYYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG |
| 32 | PD1LC2 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDT SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY |

[0435]

| | | |
|---|---|---|
| | | CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC |
| 33 | PD1HC3 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASG FTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGG GDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMN SLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSR LTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLG |
| 34 | PD1LC3 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC |
| 35 | PD1HC4 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS KSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT |

[0436]

| | | |
|---|---|---|
| | | YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG |
| 36 | PD1LC4 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC |
| 37 | PD1HC5 | EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS KSAMSWVRQAPGKGLEWVAYISGGGGDT YYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV |

| | | |
|---|---|---|
| | | SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG |
| | 38 | PD1LC5 | EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDV SGISFMNWYQQKPGQAPKLLIYVASNQGS GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY CQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC |
| [0437] | 39 | LAG-1HCDR1 | GFSLSTSDMGVG |
| | 40 | LAG-1HCDR2 | HIWWDDVKRYNPALKS |
| | 41 | LAG-1HCDR3 | IEDYGVSYYFDY |
| | 42 | LAG-1LCDR1 | KASQDVSTAVA |
| | 43 | LAG-1LCDR2 | SASYRYT |
| | 44 | LAG-1LCDR3 | QQHYSIPLT |
| | 45 | LAG-2HCDR1 | GFSLSTSDMGVG |
| | 46 | LAG-2HCDR2 | HIWWDDVKRYNPALKS |
| | 47 | LAG-2HCDR3 | IVDYGVSYYFDY |
| | 48 | LAG-2LCDR1 | KASQDVSTAVA |
| | 49 | LAG-2LCDR2 | SASYRYT |
| | 50 | LAG-2LCDR3 | QQHYSIPLT |
| | 51 | LAGVH1 | QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSG FSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIW WDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYYFDYW |

[0438]

| | | |
|---|---|---|
| | | GQGTTVTVSS |
| 52 | LAGVL1 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK |
| 53 | LAGVH2 | QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS |
| 54 | LAGVL2 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK |
| 55 | LAGVH3 | QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVGWVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS |
| 56 | LAGVL3 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK |
| 57 | LAGVH4 | QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS |
| 58 | LAGVL4 | DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ |

[0439]

| | | |
|---|---|---|
| | | HYSIPLTFGQGTKLEIK |
| 59 | LAGVH5 | QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLST SDMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDV KRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNM DPVDTATYFCARIVDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSS |
| 60 | LAGVL5 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ HYSIPLTFGQGTKLEIK |
| 61 | LAGHC1 | QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLS TSDMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDD VKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG |
| 62 | LAGLC1 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ HYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV |

[0440]

| | | |
|---|---|---|
| | | DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC |
| 63 | LAGHC2 | QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLST SDMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDV KRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNM DPVDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG |
| 64 | LAGLC2 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ HYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC |
| 65 | LAGHC3 | QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLS TSDMGVGWVRQPPGKGLEWVAHIWWDD VKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTATYYCARIEDYGVSYYFDYWGQG |

[0441]

| | | |
|---|---|---|
| | | TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSLG |
| 66 | LAGLC3 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ HYSIPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC |
| 67 | LAGHC4 | QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLS TSDMGVGWIRQAPGKGLEWVAHIWWDD VKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC |

[0442]

| | | |
|---|---|---|
| | | KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG |
| 68 | LAGLC4 | DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ HYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC |
| 69 | LAGHC5 | QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLST SDMGVGWIRQPPGKALEWLAHIWWDDV KRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNM DPVDTATYFCARIVDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSLG |
| 70 | LAGLC5 | DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVS TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP |

[0443]

| | | |
|---|---|---|
| | | DRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQ<br>HYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD<br>EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV<br>DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT<br>LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF<br>NRGEC |
| 71 | nPD1VH1 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCGCTAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC |
| 72 | nPD1VL1 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACACCAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT<br>TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAG |

[0444]

| | | |
|---|---|---|
| 73 | nPD1VH2 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCGCTAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACCCAA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC |
| 74 | nPD1VL2 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACACCAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT<br>TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAG |
| 75 | nPD1VH3 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCAAGAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG |

[0445]

| | | |
|---|---|---|
| | | CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC |
| 76 | nPD1VL3 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACCACAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT<br>TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAG |
| 77 | nPD1VH4 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCAAGAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA |

[0446]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC |
| 78 | nPD1VL4 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACCACAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT<br>TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAG |
| 79 | nPD1VH5 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCAAGAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGC |
| 80 | nPD1VL5 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACGTAAGCGGCATCAGCTTCATGAA<br>CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCC |

[0447]

| | | |
|---|---|---|
| | | CCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCA<br>ACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCTT<br>CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC<br>ACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCAG<br>AGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCA<br>GAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGC<br>CAAGGTACTAAGCTGGAAATCAAG |
| 81 | nPD1HC1 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCGCTAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC<br>TCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCT<br>GGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAG<br>TCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAA<br>GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG<br>TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCG<br>GCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCA<br>GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG<br>TCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGC<br>ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC<br>ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA<br>GCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCC |

[0448]

| | | |
|---|---|---|
| | | TGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAATTTCT<br>GGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCC<br>CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC<br>CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG<br>GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG<br>TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC<br>AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC<br>GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA<br>CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC<br>CCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAA<br>GGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA<br>GGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCAGGAA<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA<br>CCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC<br>GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACG<br>GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC<br>CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA<br>CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC<br>TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT<br>GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG<br>TCCCTGAGCCTGGGC |
| 82 | nPD1LC1 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACACCAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT |

[0449]

| | | |
|---|---|---|
| | | TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 83 | nPD1HC2 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCGCTAGCGCCATGAGCTGGGTGCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGGCGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAGGGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACGCCAAAAACAGCCTGTACCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGCCACAGCAACCCAAACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCT |

[0450]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAG<br>TCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAA<br>GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG<br>TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCG<br>GCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCA<br>GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG<br>TCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGC<br>ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC<br>ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA<br>GCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCC<br>TGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAATTTCT<br>GGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCC<br>CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC<br>CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG<br>GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG<br>TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC<br>AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC<br>GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA<br>CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC<br>CCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAA<br>GGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA<br>GGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCAGGAA<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA<br>CCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC<br>GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACG<br>GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC<br>CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA<br>CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC |

[0451]

| | | |
|---|---|---|
| | | TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 84 | nPD1LC2 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCACCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGCCACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAACATCGACACCAGCGGCATCAGCTTCATGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCAACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCAGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCAGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGCCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 85 | nPD1HC3 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCGGTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCGCCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAAGAGCGCCATGAGCTGGGTGC |

[0452]

| | | |
|---|---|---|
| | | GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCTCCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACGTCA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC<br>TCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCT<br>GGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAG<br>TCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAA<br>GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG<br>TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCG<br>GCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCA<br>GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG<br>TCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGC<br>ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC<br>ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA<br>GCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCC<br>TGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAATTTCT<br>GGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCC<br>CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC<br>CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG<br>GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG<br>TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC<br>AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC<br>GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA<br>CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC |

[0453]

| | | |
|---|---|---|
| | | CCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAA<br>GGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA<br>GGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCAGGAA<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA<br>CCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC<br>GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACG<br>GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC<br>CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA<br>CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC<br>TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT<br>GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG<br>TCCCTGAGCCTGGGC |
| 86 | nPD1LC3 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTGAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACGTAAGCGGCATCAGCTTCATGAA<br>CTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCC<br>CCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGCA<br>ACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCTT<br>CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTC<br>ACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCAG<br>AGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGCA<br>GAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGGC<br>CAAGGTACTAAGCTGGAAATCAAGCGTA<br>CTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC<br>CCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCTGG<br>AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA<br>ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA<br>GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG<br>GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC |

[0454]

| | | |
|---|---|---|
| | | AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT<br>CAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCA<br>GACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT<br>GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC<br>GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA<br>GAGTGT |
| 87 | nPD1HC4 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCCGCAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCGTCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACTACA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC<br>TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCT<br>AGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG<br>GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCA<br>AGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT<br>GTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC<br>GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC<br>AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG<br>CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG<br>GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGA<br>ATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA<br>CAAGCGCGTTGAGCCCAAATCTTGTGAC<br>AAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAG |

[0455]

| | | |
|---|---|---|
| | | CACCTGAAGCCGCTGGGGGACCGTCAGT<br>CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGAC<br>ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT<br>CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC<br>GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGT<br>ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC<br>CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA<br>CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC<br>CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA<br>ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTC<br>CAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG<br>AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC<br>CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC<br>CCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAAC<br>CAGGTAAGTTTGACCTGCCTGGTCAAAG<br>GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAG<br>TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAAC<br>AACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGG<br>ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTATAGC<br>AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG<br>CAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG<br>TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC<br>ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG<br>GT |
| 88 | nPD1LC4 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACCACAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT |

[0456]

| | | |
|---|---|---|
| | | TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAGCGT<br>ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT<br>CCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCTG<br>GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT<br>AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC<br>AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC<br>GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC<br>TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC<br>AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC<br>TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT<br>CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG<br>AGAGTGT |
| 89 | nPD1HC5 | GAGGTGATGCTGGTCGAGAGCGGCGGCG<br>GTCTCGTGCAGCCAGGCGGTAGCCTGCG<br>CCTCAGCTGCACCGCCAGCGGCTTCACC<br>TTCAGCCGCAGCGCCATGAGCTGGGTGC<br>GCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGT<br>GGGTGGCCTACATCAGCGGCGGCGGCGG<br>CGACACCTACTACAGCGTCAGCGTGAAG<br>GGCCGCTTCACCATCAGCCGCGACAACG<br>CCAAGAACAGCCTGTACCTGCAAATGAA<br>CAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCCGTG<br>TACTACTGCGCCCGCCACAGCAACTACA<br>ACTACTACGCCATGGACTACTGGGGCCA<br>GGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC<br>TCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTCCCCCT |

[0457]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTCCGAG<br>TCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTGGTCAA<br>GGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTG<br>TCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCG<br>GCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGCTGCA<br>GTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCG<br>TCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCTGGGC<br>ACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGACC<br>ACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAA<br>GCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCCTCCC<br>TGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAATTTCT<br>GGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTCCCCC<br>CAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTC<br>CCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGTGGTG<br>GTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCCGAGG<br>TCCAGTTTAATTGGTACGTGGACGGCGTG<br>GAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCC<br>AGAGAGGAACAGTTCAACTCCACCTACC<br>GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCA<br>CCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTAC<br>AAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGC<br>CCTCCAGCATCGAAAAGACCATCTCCAA<br>GGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGCCCCA<br>GGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCAGGAA<br>GAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA<br>CCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCCTCC<br>GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACG<br>GCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCAC<br>CCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCC<br>TTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGTGGA<br>CAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAACGTC |

[0458]

| | | |
|---|---|---|
| | | TTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT<br>GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTG<br>TCCCTGAGCCTGGGC |
| 90 | nPD1LC5 | GAGATCGTGCTGACCCAGAGCCCAGCCA<br>CCCTAAGCCTGAGCCCAGGCGAGCGCGC<br>CACCATGAGCTGCCGCGCCAGCGAGAAC<br>ATCGACCACAGCGGCATCAGCTTCATGA<br>ACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGC<br>CCCAAAGCTGCTGATCTACGTGGCCAGC<br>AACCAGGGCAGCGGCATCCCAGCCCGCT<br>TCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTT<br>CACCCTGACCATCAGCCGCCTGGAGCCA<br>GAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCAGC<br>AGAGCAAGGAAGTCCCATGGACCTTCGG<br>CCAAGGTACTAAGCTGGAGATCAAGCGT<br>ACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT<br>CCCGCCATCTGATGAGCAATTGAAATCTG<br>GAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT<br>AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC<br>AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATC<br>GGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAG<br>CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCC<br>TCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGC<br>AGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCC<br>TGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT<br>CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG<br>AGAGTGT |
| 91 | nLAGVH1 | CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCA<br>ACCCTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGA<br>CCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCC<br>CTGAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCT |

[0459]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGATTCGCCAACCACCAGGCAAGGCCCTGGAGTGGCTGGCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCCTGACCATCACCAAGGACACCAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATGACC |
| 92 | nLAGVL1 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCTTCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCCACC |
| 93 | nLAGVH2 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGAGCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGGTCCGCCAACCACCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAAC |
| 94 | nLAGVL2 | ACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACGATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGA |

| | | |
|---|---|---|
| | | TCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCCACC |
| 95 | nLAGVH3 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGACGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGAAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAATGAAC |
| 96 | nLAGVL3 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTTCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTGACCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACGTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTGATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACCGGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCCACC |
| 97 | nLAGVH4 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGCGGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGCGCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAGCCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCTGGATCCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGA |

[0460]

[0461]

| | | |
|---|---|---|
| | | CGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTG AAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACA ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAAT GAAC |
| 98 | nLAGVL4 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT GAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC ACC |
| 99 | nLAGVH5 | CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCA ACCCTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGA CCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCC CTGAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCT GGATTCGCCAACCACCAGGCAAGGCCCT GGAGTGGCTGGCCCACATCTGGTGGGAC GACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGA AGAGCCGCCTGACCATCACCAAGGACAC CAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATG ACC |
| 100 | nLAGVL5 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT GAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG |

[0462]

| | | |
|---|---|---|
| | | GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT<br>CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC<br>GTG |
| 101 | nLAGHC1 | CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCA<br>ACCCTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGA<br>CCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCC<br>CTGAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCT<br>GGATTCGCCAACCACCAGGCAAGGCCCT<br>GGAGTGGCTGGCCCACATCTGGTGGGAC<br>GACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGA<br>AGAGCCGCCTGACCATCACCAAGGACAC<br>CAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATG<br>ACCAACATGGACCCAGTGGACACCGCCA<br>CCTACTTCTGCGCCCGCATCGAGGACTAC<br>GGCGTGAGCTACTACTTCGACTACTGGG<br>GCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAG<br>CGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTC<br>CCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTC<br>CGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTG<br>GTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA<br>CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGAC<br>CTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGC<br>TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCC<br>TCCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCT<br>GGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG<br>GACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG<br>ACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCC<br>TCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAAT<br>TTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTC<br>CCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA<br>TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGT |

[0463]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCC<br>GAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGACG<br>GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCA<br>AGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCAC<br>CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG<br>CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG<br>AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGG<br>CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATC<br>TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC<br>CCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCA<br>GGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC<br>CTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCC<br>CTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGAC<br>CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC<br>TCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGT<br>GGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA<br>CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG<br>CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTC<br>CCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 102 | nLAGLC1 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT<br>TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT<br>GACCTTCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC<br>GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC<br>AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT<br>GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC<br>GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG<br>GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT<br>CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC<br>ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCAT<br>CCCACTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAG |

[0464]

| | | |
|---|---|---|
| | | CTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCAC<br>CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG<br>AGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT<br>GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG<br>AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT<br>AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG<br>AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT<br>GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA<br>ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC<br>CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA<br>AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 103 | nLAGHC2 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGC<br>GGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGA<br>GCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAG<br>CCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGC<br>TGGGTCCGCCAACCACCAGGCAAGGGCC<br>TGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGA<br>CGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTG<br>AAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACA<br>ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAAT<br>GAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCC<br>ACCTACTACTGCGCCCGCATCGAGGACTA<br>CGGCGTGAGCTACTACTTCGACTACTGG<br>GGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCA<br>GCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTT<br>CCCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT<br>CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGA<br>CCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTG |

[0465]

| | | |
|---|---|---|
| | | CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC<br>CTCCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCC<br>TGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT<br>GGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTG<br>GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCC<br>CTCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAA<br>TTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTT<br>CCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC<br>CGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC<br>AAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCA<br>CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT<br>GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA<br>GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCAT<br>CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAG<br>CCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCC<br>AGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT<br>CCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC<br>CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG<br>ACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG<br>GCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACC<br>GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC<br>AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA<br>GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG<br>TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 104 | nLAGLC2 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT<br>TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT |

[0466]

| | | |
|---|---|---|
| | | GACGATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC<br>GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC<br>AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT<br>GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC<br>GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG<br>GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT<br>CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC<br>ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCAT<br>CCCACTGACCTTTGGCGCCGGCACCAAG<br>CTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCAC<br>CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG<br>AGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT<br>GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG<br>AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT<br>AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG<br>AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT<br>GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA<br>ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC<br>CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA<br>AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 105 | nLAGHC3 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGC<br>GGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGC<br>GCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAG<br>CCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGC<br>TGGATCCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCC<br>TGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGA<br>CGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTG<br>AAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACA<br>ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAAT<br>GAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCC |

[0467]

| | | |
|---|---|---|
| | | ACCTACTTCTGCGCCCGCATCGAGGACTA<br>CGGCGTGAGCTACTACTTCGACTACTGG<br>GGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCA<br>GCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTT<br>CCCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT<br>CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGA<br>CCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTG<br>CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC<br>CTCCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCC<br>TGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT<br>GGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTG<br>GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCC<br>CTCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAA<br>TTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTT<br>CCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC<br>CGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC<br>AAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCA<br>CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT<br>GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA<br>GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCAT<br>CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAG<br>CCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCC<br>AGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT<br>CCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC |

[0468]

| | | |
|---|---|---|
| | | CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG<br>ACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG<br>GCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACC<br>GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC<br>AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA<br>GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG<br>TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 106 | nLAGLC3 | GACATCGTGATGACCCAGAGCCCTAGCTT<br>CCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGTG<br>ACCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGACG<br>TGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGCA<br>GAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCTG<br>ATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACCG<br>GCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCGG<br>CAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCATC<br>AGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCCA<br>CCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCATC<br>CCACTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGC<br>TGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCACC<br>ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA<br>GCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG<br>TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA<br>GAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA<br>ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA<br>GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGA<br>CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG<br>ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA<br>CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC<br>ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAA<br>GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 107 | nLAGHC4 | CAGGTGACCCTGGTGGAGAGCGGCGGC |

[0469]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGCGTCGTGCAGCCAGGCCGCAGCCTGC<br>GCCTGAGCTGCGCTTTCAGCGGCTTCAG<br>CCTCAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGC<br>TGGATCCGCCAAGCCCCAGGCAAGGGCC<br>TGGAGTGGGTGGCCCACATCTGGTGGGA<br>CGACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTG<br>AAGAGCCGCTTTACCATCAGCCGCGACA<br>ACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAAAT<br>GAACAGCCTGCGCGCCGAGGACACCGCC<br>GTGTACTTCTGCGCCCGCATCGAGGACTA<br>CGGCGTGAGCTACTACTTCGACTACTGG<br>GGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCA<br>GCGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTT<br>CCCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCT<br>CCGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCT<br>GGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTG<br>ACCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGA<br>CCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTG<br>CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTC<br>CTCCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCC<br>TGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGT<br>GGACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTG<br>GACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCC<br>CTCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAA<br>TTTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTT<br>CCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG<br>ATCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCG<br>TGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCC<br>CGAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGAC<br>GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACC<br>AAGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCA |

[0470]

| | | |
|---|---|---|
| | | CCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGT<br>GCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAA<br>GAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGG<br>GCCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCAT<br>CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAG<br>CCCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCC<br>AGGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGT<br>CCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTAC<br>CCCTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTC<br>CAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG<br>ACCACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACG<br>GCTCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACC<br>GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGC<br>AACGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGA<br>GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAG<br>TCCCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 108 | nLAGLC4 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT<br>TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT<br>GAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC<br>GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC<br>AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT<br>GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC<br>GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG<br>GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT<br>CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC<br>ACCTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCAT<br>CCCACTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAG<br>CTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCAC<br>CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG<br>AGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT<br>GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG |

[0471]

| | | |
|---|---|---|
| | | AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT<br>AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG<br>AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG<br>ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT<br>GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA<br>ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC<br>CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA<br>AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 109 | nLAGHC5 | CAGGTCACCCTGAAGGAGAGCGGCCCA<br>ACCCTGGTGAAGCCAACCCAGACCCTGA<br>CCCTGACCTGCAGCTTCAGCGGCTTCTCC<br>CTGAGCACCAGCGACATGGGCGTGGGCT<br>GGATTCGCCAACCACCAGGCAAGGCCCT<br>GGAGTGGCTGGCCCACATCTGGTGGGAC<br>GACGTGAAGCGCTACAACCCAGCCCTGA<br>AGAGCCGCCTGACCATCACCAAGGACAC<br>CAGCAAGAACCAGGTGGTGCTGACCATG<br>ACCAACATGGACCCAGTGGACACCGCCA<br>CCTACTTCTGCGCCCGCATCGTGGACTAC<br>GGCGTGAGCTACTACTTCGACTACTGGG<br>GCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAG<br>CGCCTCCACAAAGGGCCCTTCCGTGTTC<br>CCCCTGGCCCCTTGCTCCCGGTCCACCTC<br>CGAGTCTACCGCCGCTCTGGGCTGCCTG<br>GTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGA<br>CCGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGAC<br>CTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCTGTGC<br>TGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCC<br>TCCGTCGTGACCGTGCCCTCCTCTAGCCT<br>GGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTG<br>GACCACAAGCCCTCCAACACCAAGGTGG |

[0472]

| | | |
|---|---|---|
| | | ACAAGCGGGTGGAATCTAAGTACGGCCC<br>TCCCTGCCCCCCCTGCCCTGCCCCTGAAT<br>TTCTGGGCGGACCCTCCGTGTTCCTGTTC<br>CCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGA<br>TCTCCCGGACCCCCGAAGTGACCTGCGT<br>GGTGGTGGACGTGTCCCAGGAAGATCCC<br>GAGGTCCAGTTTAATTGGTACGTGGACG<br>GCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCA<br>AGCCCAGAGAGGAACAGTTCAACTCCAC<br>CTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTG<br>CTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG<br>AGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACAAGGG<br>CCTGCCCTCCAGCATCGAAAAGACCATC<br>TCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCCGCGAGC<br>CCCAGGTGTACACCCTGCCTCCAAGCCA<br>GGAAGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCC<br>CTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCC<br>CTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA<br>ACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGAC<br>CACCCCCCCTGTGCTGGACTCCGACGGC<br>TCCTTCTTCCTGTACTCTCGGCTGACCGT<br>GGACAAGTCCCGGTGGCAGGAAGGCAA<br>CGTCTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGG<br>CCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTC<br>CCTGTCCCTGAGCCTGGGC |
| 110 | nLAGLC5 | GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCT<br>TCCTGAGCGCCAGCGTCGGCGACCGCGT<br>GAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGGAC<br>GTGAGCACCGCCGTCGCCTGGTATCAGC<br>AGAAGCCTGGCAAGGCCCCAAAGCTGCT<br>GATCTACAGCGCCAGCTACCGCTACACC |

[0473]

| | | |
|---|---|---|
| | | GGCGTGCCAGACCGCTTCAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGCC GTGTACTACTGCCAGCAGCACTACAGCAT CCCACTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAG CTGGAGATCAAGCGTACTGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATG AGCAATTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGAT AACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGG AGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCT GACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT |
| 111 | LAG3表位1 | LLRRAGVT |
| 112 | LAG3表位2 | YRAAVHLRDRA |
| 113 | 77E11 VK | DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENID NSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYVASNQGS GVPARFSGSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMY FCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK |
| 114 | 77E11 VH | EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCTASGFTFS NSAMSWVRQTPERRLEWVAYISGGGGDT YYSDSVKGRFTISRDNAKDTLYLHMSSLRS EDTALHYCARHSNSNYYAMDYWGQGTSV TVSS |
| 115 | PD1表位 | AISLAPKAQIKESL |
| 116 | PD1表位 | AAFPEDRSQPGQDCRF |
| 117 | 496G6 VK | DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDV |

[0474]

| | | |
|---|---|---|
| | | NTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRYTGV PDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLALYYC QQHYSIPLTFGAGTKLELK |
| 118 | 496G6 VH | QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTS DMGVGWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDVK RYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTA DTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTLT VSS |

序列表

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> 用于癌症治疗的抗 PD-1 和抗-LAG3 抗体

<130> P12-0402

<160> 118

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser Ala Met Ser

1 5 10

<210> 2

[0001] <211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 2

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 3

His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 5

[0002] Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 6

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser Ala Met Ser

1 5 10

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 8

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

[0003]

<223> CDR sequence

<400> 9

His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 11

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 12

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

[0004] <213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 13

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser Ala Met Ser

1 5 10

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 14

Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 15

His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 16

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

[0005]

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 17

Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 18

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 19

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 19

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

[0006] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

[0007] <400> 21

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

[0008]

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 23

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 23

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Immunoglobulin domain
<400> 24
[0009]
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 25
<211> 120
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 25

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

[0010] Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 26

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 27

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 27

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

[0011] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 28

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 28

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

[0012]

<210> 29

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 29

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
[0013] Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 30
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
[0014] <223> Antibody chain
<400> 30
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 31

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

[0015] <220>

<223> Antibody chain

<400> 31

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
[0016] Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 32
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 32
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
[0017]
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 33

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 33

[0018] Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
[0019] Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 34
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 34
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser
20 25 30
Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
[0020] Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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
Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95
Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 35

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 35

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

[0021] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
[0022] Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 36

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 36

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

[0023]

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 37

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 37

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val

50 55 60

[0024] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
[0025] Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 38
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 38

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly 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

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

[0026] 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> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 39

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 40

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 40

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 41

<211> 12

[0027]

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 41

Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 42

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 43

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 43

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 44

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

[0028]

<210> 45

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 45

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Asp Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 46

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 46

His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 47

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 47

Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 48

[0029] Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 49

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR sequence

<400> 50

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu Thr

1 5

<210> 51

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 51

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

[0030] Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 52

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 53

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

[0031] <220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 53

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 54

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

[0032]

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 55

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 55

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
[0033]
<223> Immunoglobulin domain
<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 57

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 57

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

[0034] Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 58

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 59

[0035] Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 60

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

85 90 95

[0036] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 61

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 61

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
[0037] Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 62
<211> 214
<212> PRT
[0038]
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 62
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 63

[0039] <211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 63

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
[0040] Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 64
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 64
[0041]
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 65

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

[0042]

<400> 65

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
[0043] Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 66
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 66
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
[0044] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 67

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 67

Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

[0045] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
[0046] Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 68
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 68
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
[0047] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 69

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 69

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu

35 40 45

[0048] Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro

115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
[0049] Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445
<210> 70
<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 70

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

85 90 95

[0050] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 71

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180

agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaaaaa cagcctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300

aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

[0051] <223> Immunoglobulin domain

<400> 72

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60

atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180

ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 73

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 73

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacccaaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
<210> 74
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Immunoglobulin domain
<400> 74
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

[0052]

<210> 75
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Immunoglobulin domain
<400> 75
gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
<210> 76
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 76

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60

atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180

ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 77

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 77

[0053] gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180

agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300

aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 78

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 78

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60

atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180

ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aag 333

<210> 79

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 79

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180

agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300

aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

<210> 80

<211> 333

<212> DNA

[0054]

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 80

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60

atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac gtaagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180

ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggaaatc aag 333

<210> 81

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 81

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gctcccggtc cacctccgag 420
tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgccct gcccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
[0055] ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccctgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctgta ctctcggctg accgtggaca agtcccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gcctgggc 1338
<210> 82
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 82
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654
<210> 83
<211> 1338
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 83
gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc gctagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
[0056] agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaaaaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacccaaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gctcccggtc cacctccgag 420
tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgccct gcccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccctgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctgta ctctcggctg accgtggaca agtcccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gcctgggc 1338
<210> 84
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 84
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac accagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
[0057] aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654
<210> 85
<211> 1338
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 85
gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc aagagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agctccagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aacgtcaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gctcccggtc cacctccgag 420
tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540
ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
aagtacggcc ctccctgccc cccctgccct gcccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccctgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctgta ctctcggctg accgtggaca agtcccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gcctgggc 1338

[0058]
<210> 86
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 86
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctgagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac gtaagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggaaatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 87

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 87

[0059]

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60
agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc cgcagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120
ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180
agcgtcagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300
aactacaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccg ctagcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg cgttgagccc 660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgctggggga 720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgcgaggag 1080
atgaccaaga accaggtaag tttgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggt 1347

<210> 88

<211> 654

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 88

gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60

atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120

cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180

ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240

cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300

accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360

atcttcccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420

aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480

ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540

agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600

acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654

<210> 89

<211> 1338

[0060] <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 89

gaggtgatgc tggtcgagag cggcggcggt ctcgtgcagc caggcggtag cctgcgcctc 60

agctgcaccg ccagcggctt caccttcagc cgcagcgcca tgagctgggt gcgccaagcc 120

ccaggcaagg gcctggagtg ggtggcctac atcagcggcg gcggcggcga cacctactac 180

agcgtcagcg tgaagggccg cttcaccatc agccgcgaca acgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg cgccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccgccacagc 300

aactacaact actacgccat ggactactgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360

gcctccacaa agggcccttc cgtgttcccc ctggcccctt gctcccggtc cacctccgag 420

tctaccgccg ctctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480

tggaactctg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ctgctgtgct gcagtcctcc 540

ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct ctagcctggg caccaagacc 600

tacacctgta acgtggacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660

aagtacggcc ctccctgccc cccctgccct gcccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720

ttcctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatct cccggacccc cgaagtgacc 780
tgcgtggtgg tggacgtgtc ccaggaagat cccgaggtcc agtttaattg gtacgtggac 840
ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg aacagttcaa ctccacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaggg cctgccctcc agcatcgaaa agaccatctc caaggccaag 1020
ggccagcccc gcgagcccca ggtgtacacc ctgcctccaa gccaggaaga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtcaag ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccccctgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctgta ctctcggctg accgtggaca agtcccggtg gcaggaaggc 1260
aacgtcttct cctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
ctgtccctga gcctgggc 1338
<210> 90
<211> 654
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
[0061] <400> 90
gagatcgtgc tgacccagag cccagccacc ctaagcctga gcccaggcga gcgcgccacc 60
atgagctgcc gcgccagcga gaacatcgac cacagcggca tcagcttcat gaactggtac 120
cagcagaagc caggccaggc cccaaagctg ctgatctacg tggccagcaa ccagggcagc 180
ggcatcccag cccgcttcag cggcagcggc agcggcaccg acttcaccct gaccatcagc 240
cgcctggagc cagaggactt cgccgtgtac tactgccagc agagcaagga agtcccatgg 300
accttcggcc aaggtactaa gctggagatc aagcgtactg tggctgcacc atctgtcttc 360
atcttcccgc catctgatga gcaattgaaa tctggaactg cctctgttgt gtgcctgctg 420
aataacttct atcccagaga ggccaaagta cagtggaagg tggataacgc cctccaatcg 480
ggtaactccc aggagagtgt cacagagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctcagc 540
agcaccctga cgctgagcaa agcagactac gagaaacaca aagtctacgc ctgcgaagtc 600
acccatcagg gcctgagctc gcccgtcaca aagagcttca acaggggaga gtgt 654
<210> 91
<211> 255
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 91

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caacccagac cctgaccctg 60

acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120

caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgacc 255

<210> 92

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 92

gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

[0062] ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccacc 255

<210> 93

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 93

caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgagcctg 60

agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctgggtccgc 120

caaccaccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240

tacctgcaaa tgaac 255

<210> 94

<211> 254

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 94

acatccagat gacccagagc cctagcttcc tgagcgccag cgtcggcgac cgcgtgacga 60

tcacctgcaa ggccagccag gacgtgagca ccgccgtcgc ctggtatcag cagaagcctg 120

gcaaggcccc aaagctgctg atctacagcg ccagctaccg ctacaccggc gtgccagacc 180

gcttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcaccctgac catcagcagc ctgcaaccag 240

aggacttcgc cacc 254

<210> 95

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 95

[0063] caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60

agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120

caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240

tacctgcaaa tgaac 255

<210> 96

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 96

gacatcgtga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60

atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccacc 255

<210> 97

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 97

caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60

agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120

caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240

tacctgcaaa tgaac 255

<210> 98

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

[0064] <400> 98

gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60

atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccacc 255

<210> 99

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 99

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caacccagac cctgaccctg 60

acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120

caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgacc 255

<210> 100

<211> 255

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 100

gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60

atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccgtg 255

<210> 101

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

[0065]

<220>

<223> Antibody chain

<400> 101

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caacccagac cctgaccctg 60

acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120

caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180

tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240

gtgctgacca tgaccaacat ggacccagtg gacaccgcca cctacttctg cgcccgcatc 300

gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420

tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480

gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540

tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600

aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660

gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720

tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780

gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840

gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 102

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 102

[0066] gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60
ttcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 103

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 103

caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgagcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctgggtccgc 120
caaccaccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgccgag gacaccgcca cctactactg cgcccgcatc 300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
[0067] gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344
<210> 104
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 104
gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacg 60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggcgcc 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
<210> 105
<211> 1344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 105
caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
[0068] tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgccgag gacaccgcca cctacttctg cgcccgcatc 300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgcccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200

gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344
<210> 106
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 106
gacatcgtga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc 60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
[0069] cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
<210> 107
<211> 1344
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 107
caggtgaccc tggtggagag cggcggcggc gtcgtgcagc caggccgcag cctgcgcctg 60
agctgcgctt tcagcggctt cagcctcagc accagcgaca tgggcgtggg ctggatccgc 120
caagccccag gcaagggcct ggagtgggtg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaacccag ccctgaagag ccgctttacc atcagccgcg acaacagcaa gaacaccctg 240
tacctgcaaa tgaacagcct gcgcgccgag gacaccgccg tgtacttctg cgcccgcatc 300
gaggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360

agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgcccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

[0070]
<210> 108
<211> 642
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Antibody chain
<400> 108
gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60
atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180
cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 109

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 109

[0071]

caggtcaccc tgaaggagag cggcccaacc ctggtgaagc caacccagac cctgaccctg 60
acctgcagct tcagcggctt ctccctgagc accagcgaca tgggcgtggg ctggattcgc 120
caaccaccag gcaaggccct ggagtggctg gcccacatct ggtgggacga cgtgaagcgc 180
tacaacccag ccctgaagag ccgcctgacc atcaccaagg acaccagcaa gaaccaggtg 240
gtgctgacca tgaccaacat ggacccagtg gacaccgcca cctacttctg cgcccgcatc 300
gtggactacg gcgtgagcta ctacttcgac tactggggcc agggcaccac cgtgaccgtg 360
agcagcgcct ccacaaaggg cccttccgtg ttccccctgg ccccttgctc ccggtccacc 420
tccgagtcta ccgccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgacc 480
gtgtcctgga actctggcgc cctgacctcc ggcgtgcaca ccttccctgc tgtgctgcag 540
tcctccggcc tgtactccct gtcctccgtc gtgaccgtgc cctcctctag cctgggcacc 600
aagacctaca cctgtaacgt ggaccacaag ccctccaaca ccaaggtgga caagcgggtg 660
gaatctaagt acggccctcc ctgccccccc tgccctgccc ctgaatttct gggcggaccc 720
tccgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gacccccgaa 780
gtgacctgcg tggtggtgga cgtgtcccag gaagatcccg aggtccagtt taattggtac 840
gtggacggcg tggaagtgca caacgccaag accaagccca gagaggaaca gttcaactcc 900
acctaccggg tggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 960
tacaagtgca aggtgtccaa caagggcctg ccctccagca tcgaaaagac catctccaag 1020
gccaagggcc agccccgcga gccccaggtg tacaccctgc ctccaagcca ggaagagatg 1080
accaagaacc aggtgtccct gacctgtctg gtcaagggct tctacccctc cgatatcgcc 1140
gtggaatggg agtccaacgg ccagcccgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctgtactct cggctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1260
gaaggcaacg tcttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacacccag 1320
aagtccctgt ccctgagcct gggc 1344

<210> 110

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antibody chain

<400> 110

gacatccaga tgacccagag ccctagcttc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgagc 60

atcacctgca aggccagcca ggacgtgagc accgccgtcg cctggtatca gcagaagcct 120

ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc gccagctacc gctacaccgg cgtgccagac 180

cgcttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcaacca 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag cactacagca tcccactgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gcgtactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 111

<211> 8

[0072]

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Epitope sequence

<400> 111

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr

1 5

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Epitope sequence

<400> 112

Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala

1 5 10

<210> 113

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 113

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Asn Ser

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Arg Leu Thr Ile His

65 70 75 80

[0073] Pro Leu Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 114

Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Arg Arg Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu His Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu His Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Epitope sequence

<400> 115

[0074] Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu

1 5 10

<210> 116

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Epitope sequence

<400> 116

Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe

1 5 10 15

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Immunoglobulin domain

<400> 117

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105
<210> 118
<211> 122
<212> PRT
[0075] <213> Artificial Sequence
<220>
<223> Immunoglobulin domain
<400> 118
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Met Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95
Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

[0076] Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

**A - VK 序列**

77E11 DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASENIDNSGISFMNWFQQKPGQPPKLLIY

PD1-1 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

PD1-2 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

PD1-3 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

PD1-4 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

PD1-5 EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQQKPGQAPKLLIY

**A - VK 序列**

77E11 VASNQGSGVPARFSGSGSGTDFRLTIHPLEEDDTAMYFCQQSKEVPWTFGGGTKLEIK

PD1-1 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIK

PD1-2 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIK

PD1-3 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIK

PD1-4 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIK

PD1-5 VASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIK

图1

**B - VH 序列**

77E11 EVMLVESGGGLVKPGGSLKLSCTASGFTFSNSAMSWVRQTPERRLEWVA

PD1-1 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKGLEWVA

PD1-2 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQAPGKGLEWVA

PD1-3 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVA

PD1-4 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVA

PD1-5 EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQAPGKGLEWVA

**B - VH 序列**

77E11 YISGGGGDTYYSDSVKGRFTISRDNAKDTLYLHMSSLRSEDTALHYCARHSNSNYYAMDYWGQGTSVTVSS

PD1-1 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSS

PD1-2 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNYYAMDYWGQGTLVTVSS

PD1-3 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSS

PD1-4 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSS

PD1-5 YISGGGGDTYYSSSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQGTLVTVSS

图1续

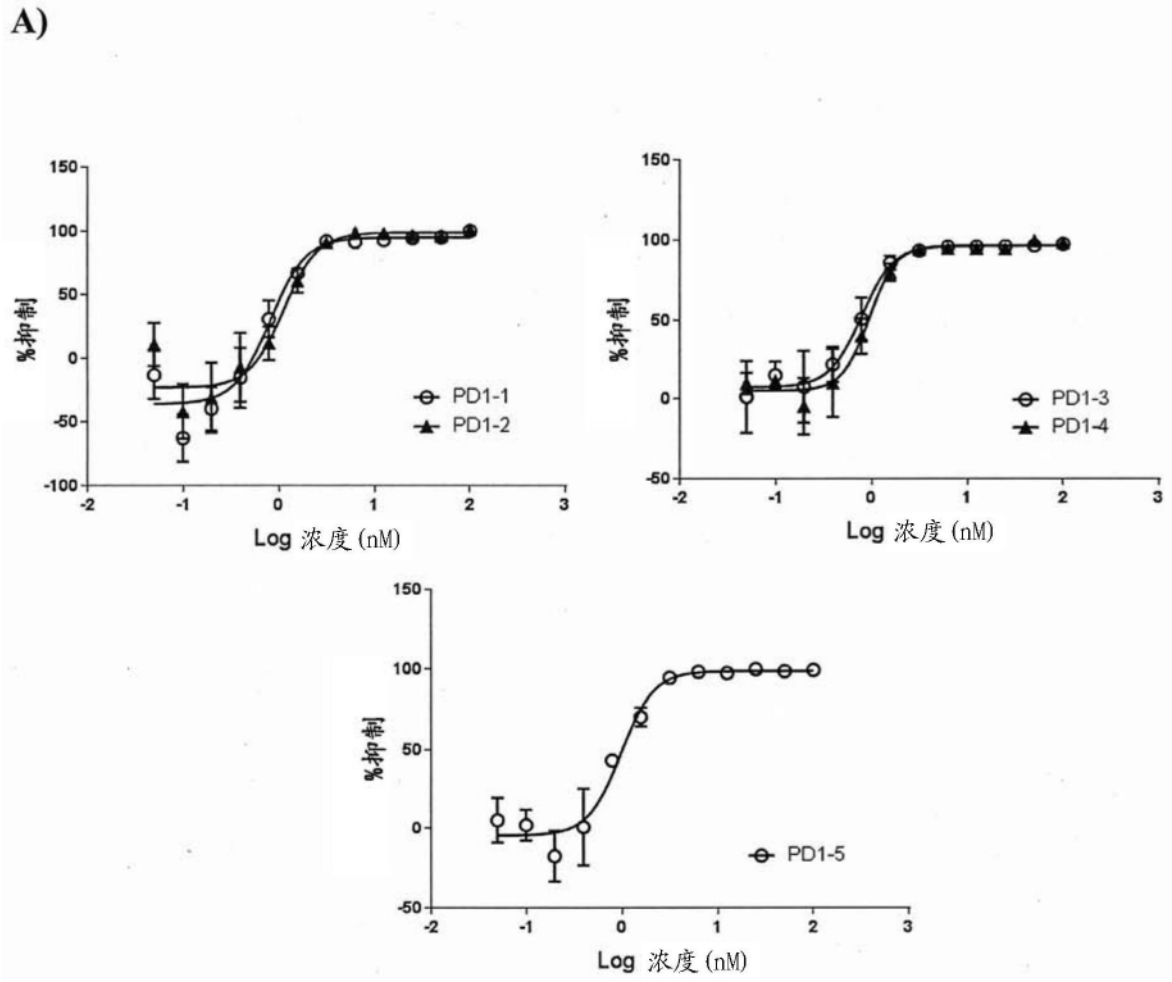



图2

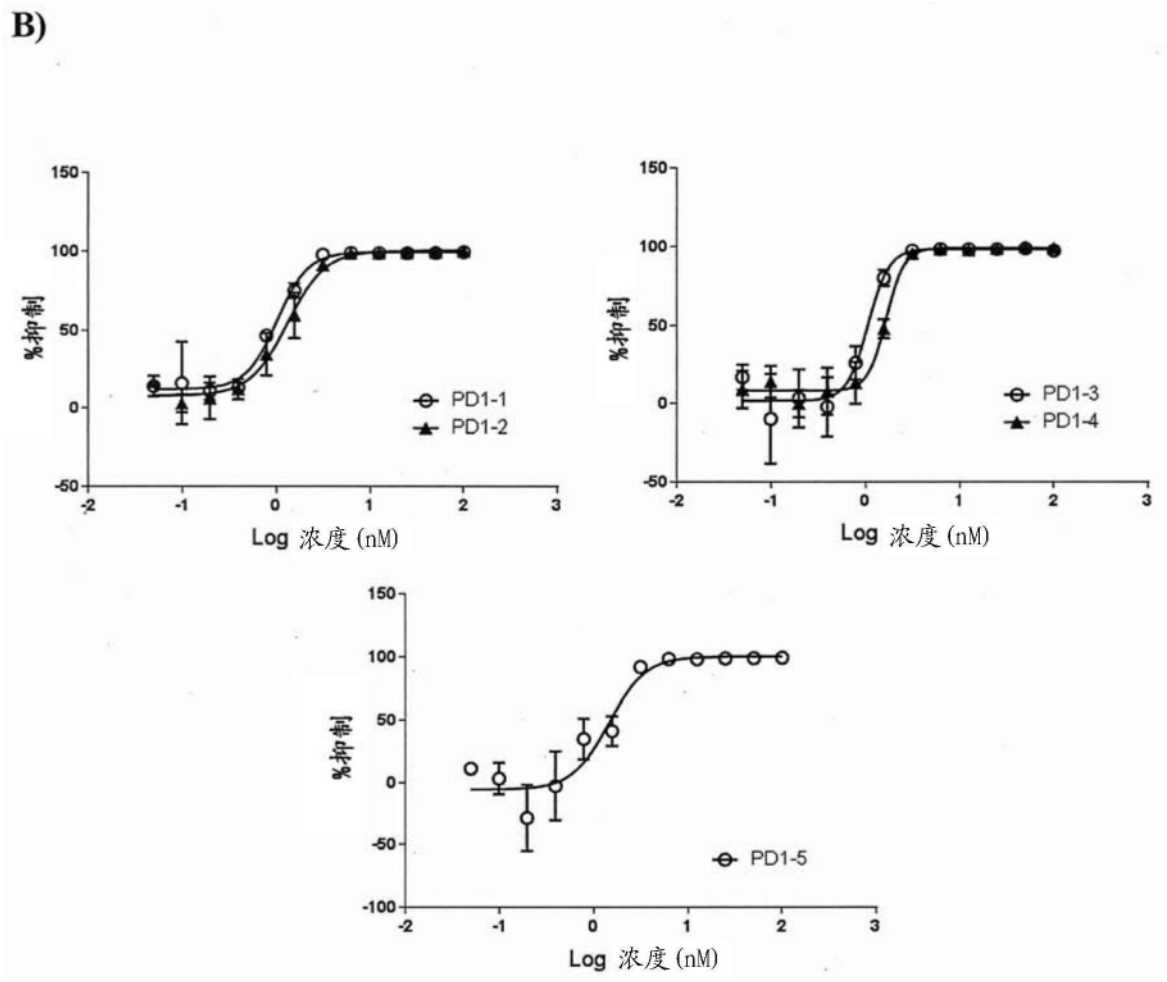



图2续

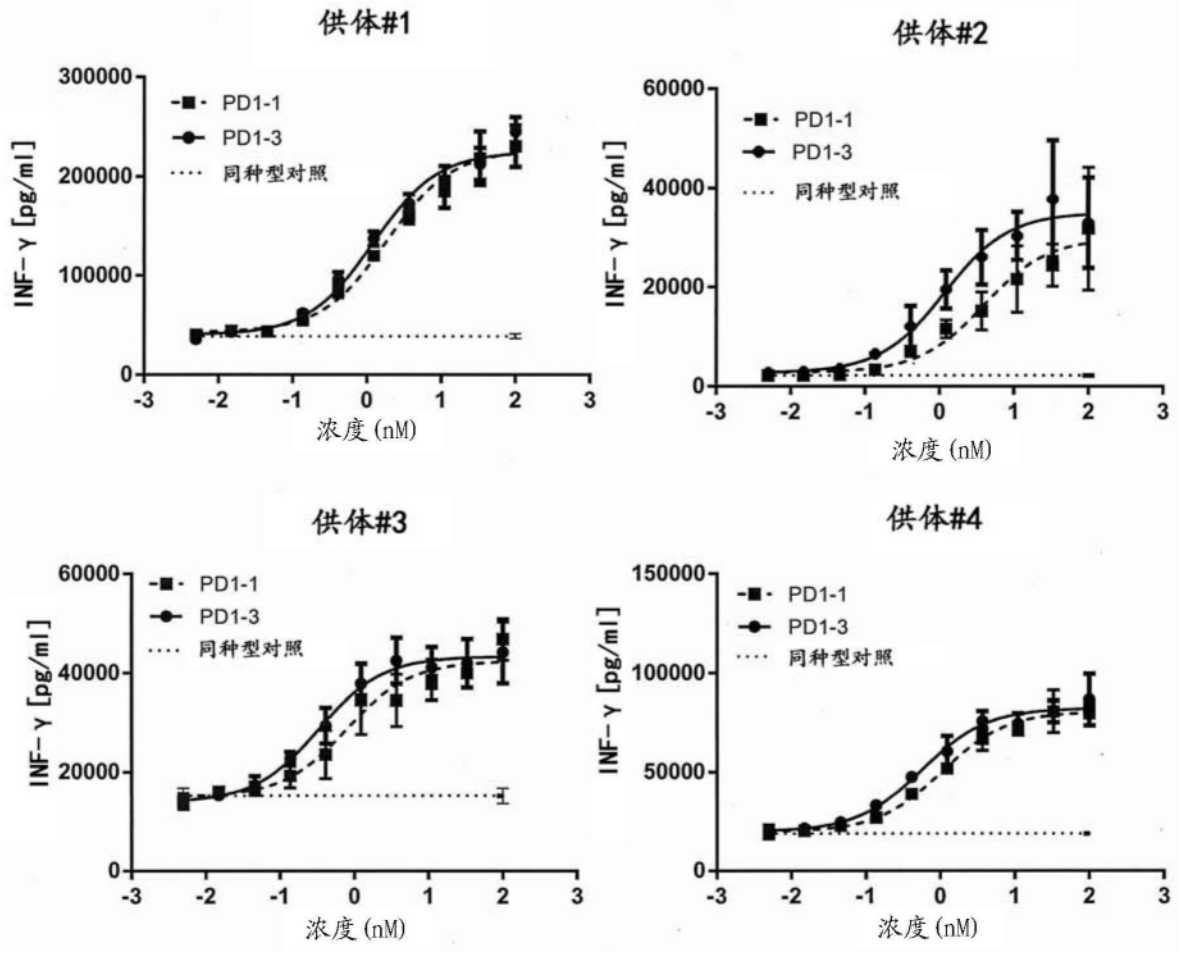

供体#1
300000
200000
100000
0
INF-γ [pg/ml]
PD1-1
PD1-3
同种型对照
-3 -2 -1 0 1 2 3
浓度 (nM)
供体#2
60000
40000
20000
0
INF-γ [pg/ml]
PD1-1
PD1-3
同种型对照
-3 -2 -1 0 1 2 3
浓度 (nM)
供体#3
60000
40000
20000
0
INF-γ [pg/ml]
PD1-1
PD1-3
同种型对照
-3 -2 -1 0 1 2 3
浓度 (nM)
供体#4
150000
100000
50000
0
INF-γ [pg/ml]
PD1-1
PD1-3
同种型对照
-3 -2 -1 0 1 2 3
浓度 (nM)

图3

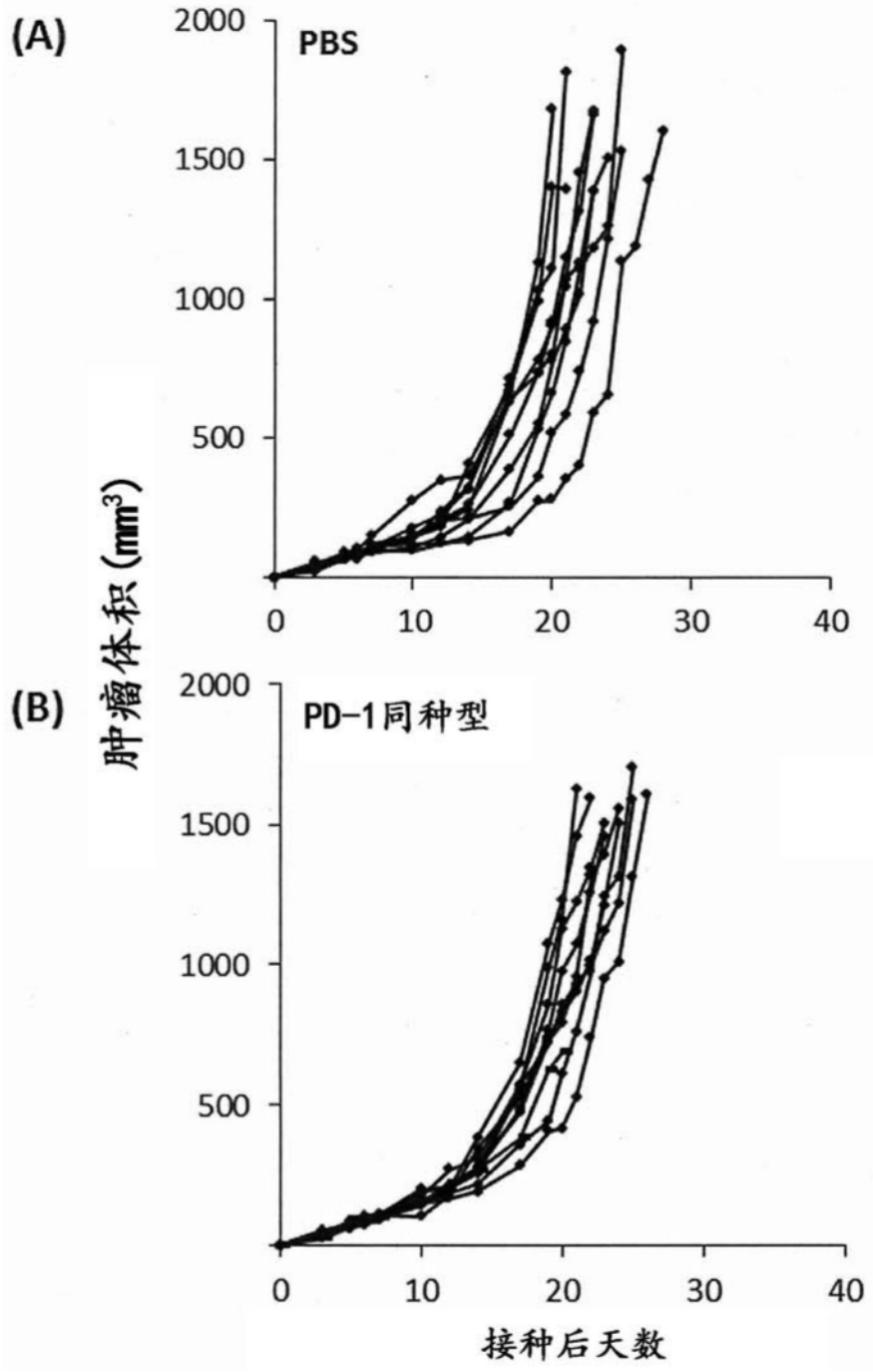

(A)
PBS
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
(B)
PD-1同种型
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
肿瘤体积 (mm3)
接种后天数

图4

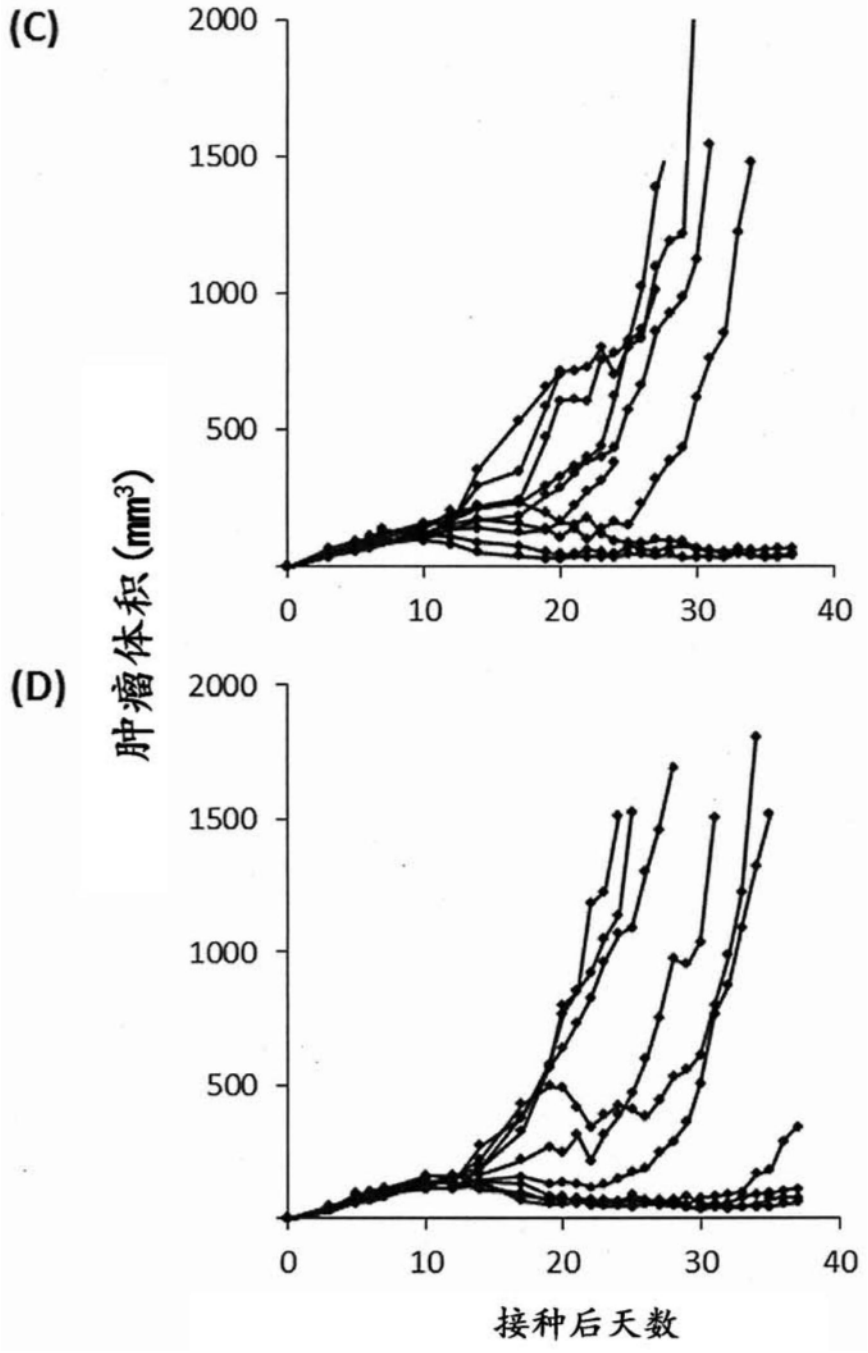

(C)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
肿瘤体积 (mm³)
(D)
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
40
接种后天数

图4续

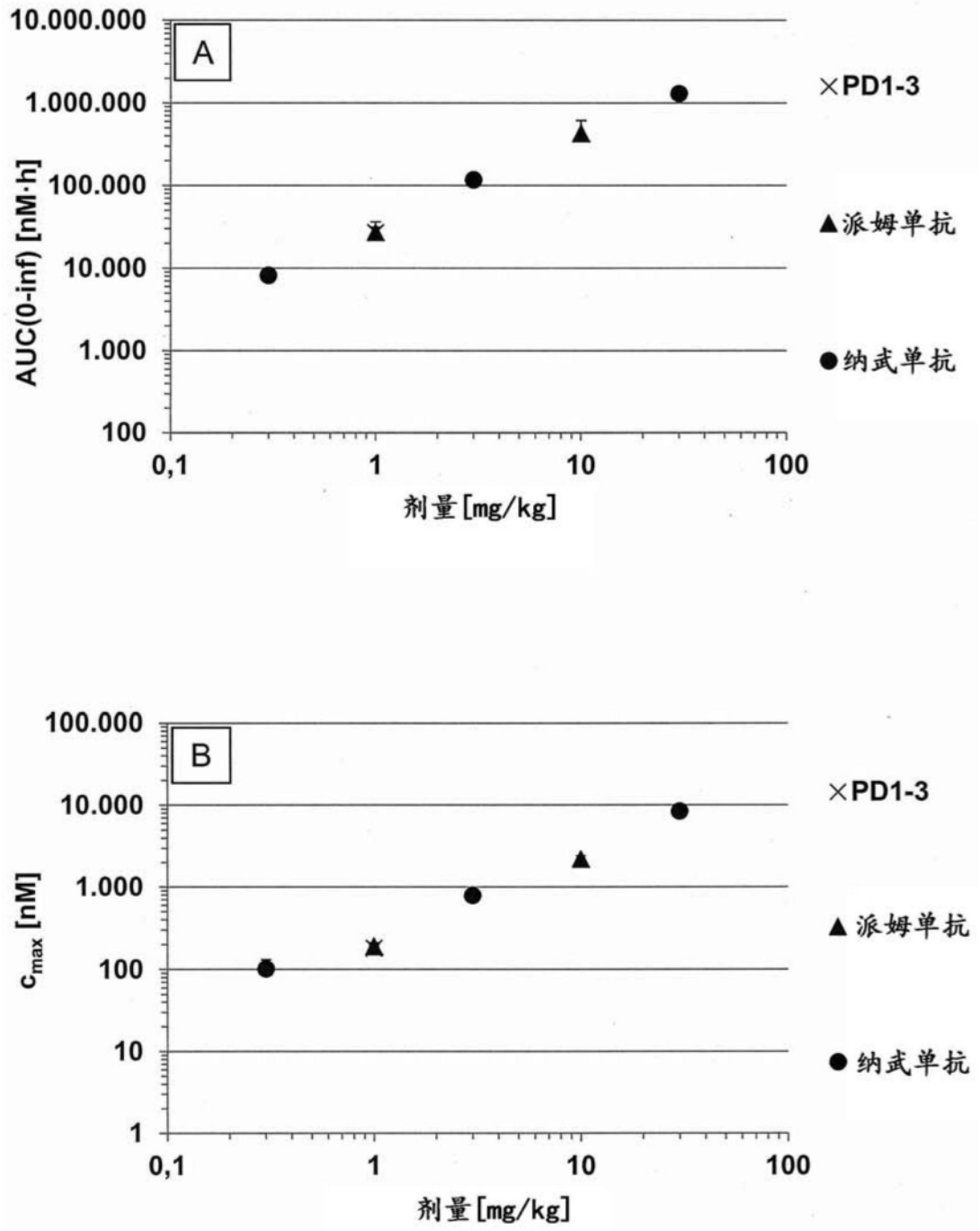
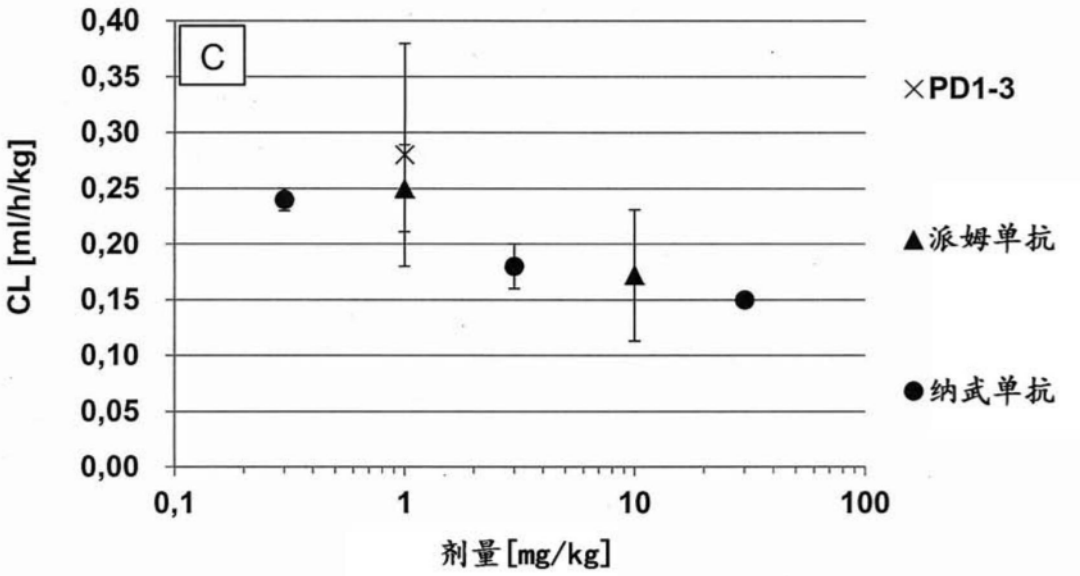

A
10.000.000
1.000.000
100.000
10.000
1.000
100
AUC(0-inf) [nM·h]
0,1
1
10
100
剂量[mg/kg]
×PD1-3
▲派姆单抗
●纳武单抗
B
100.000
10.000
1.000
100
10
1
$c_{max}$ [nM]
0,1
1
10
100
剂量[mg/kg]
×PD1-3
▲派姆单抗
●纳武单抗

图5


C
CL [ml/h/kg]
0,40
0,35
0,30
0,25
0,20
0,15
0,10
0,05
0,00
0,1
1
10
100
剂量[mg/kg]
×PD1-3
▲派姆单抗
●纳武单抗

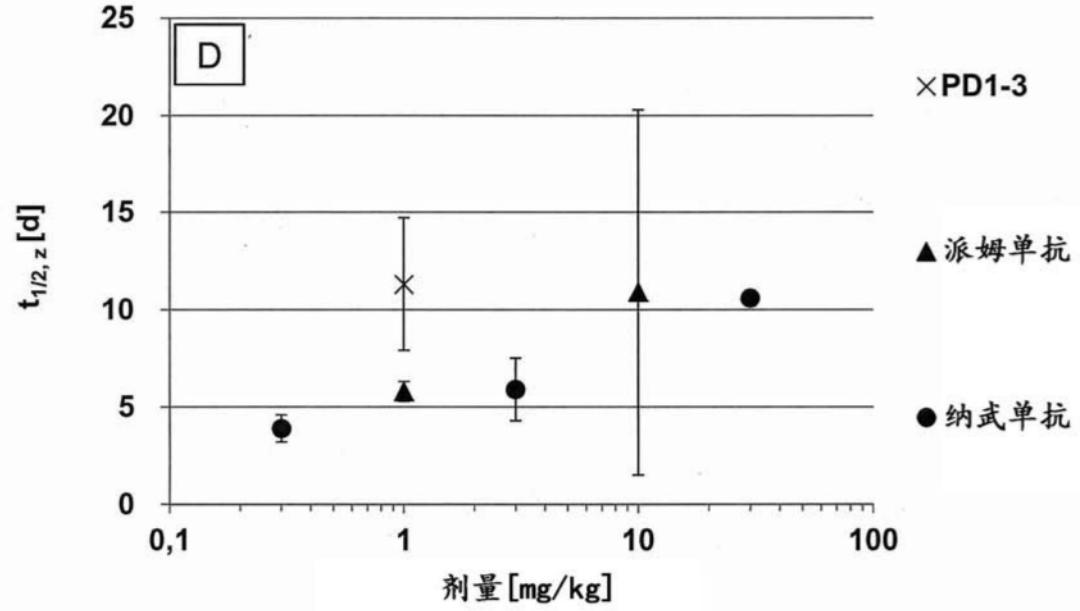

D
$t_{1/2,z}$ [d]
25
20
15
10
5
0
0,1
1
10
100
剂量[mg/kg]
×PD1-3
▲派姆单抗
●纳武单抗

图5续

**A - VK 序列**

```
496G6   DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSFTCKASQDVNTAVAWYQQKPGQSPKLLIY
LAG3-1  DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-2  DIQMTQSPSFLSASVGDRVTFTCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-3  DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-4  DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
LAG3-5  DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIY
```

**A - VK 序列**

```
496G6   SASYRYTGVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLALYYCQQHYSIPLTFGAGTKLELK
LAG3-1  SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-2  SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-3  SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIK
LAG3-4  SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
LAG3-5  SASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIK
```

图6

**B - VH 序列**

```
496G6   QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPSGKGLEWLA
LAG3-1  QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVA
LAG3-2  QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA
LAG3-3  QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVGWVRQPPGKGLEWVA
LAG3-4  QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVGWIRQAPGKGLEWVA
LAG3-5  QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCSFSGFSLSTSDMGVGWIRQPPGKALEWLA
```

**B - VH 序列**

```
496G6   HIWWDDVKRYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLMIASVDTADTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTLTVSS
LAG3-1  HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS
LAG3-2  HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS
LAG3-3  HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS
LAG3-4  HIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIEDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS
LAG3-5  HIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYFCARIVDYGVSYYFDYWGQGTTVTVSS
```

图6续

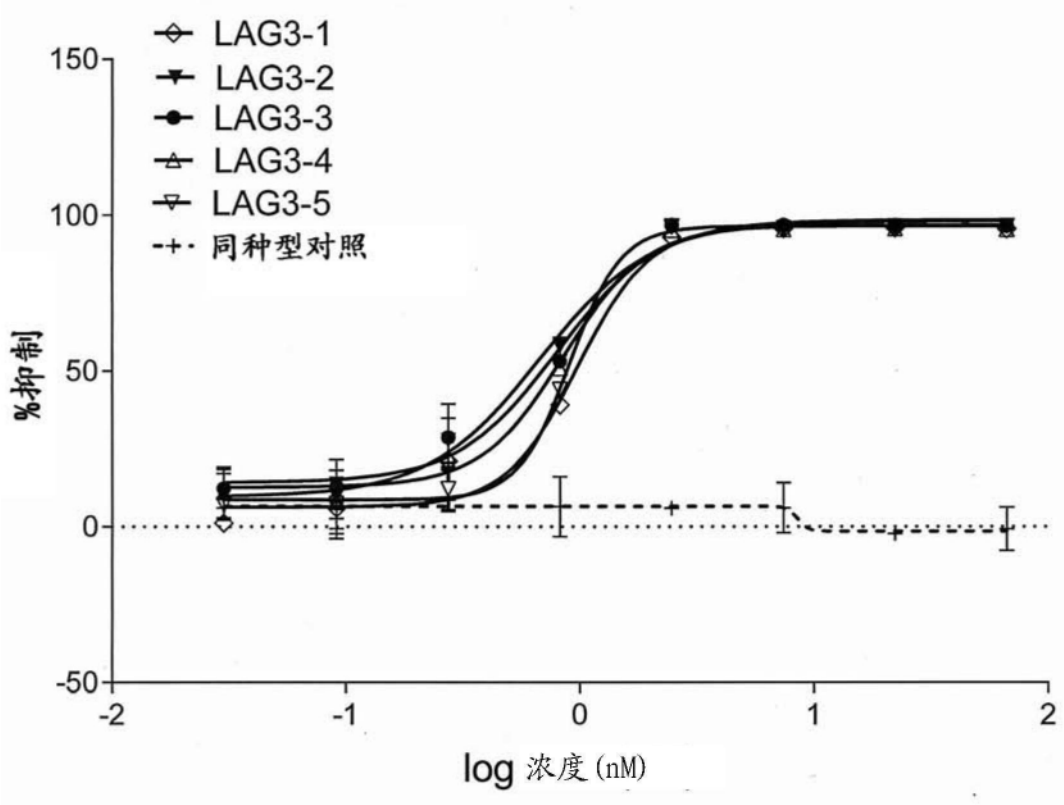

LAG3-1
LAG3-2
LAG3-3
LAG3-4
LAG3-5
同种型对照
150
100
50
0
-50
%抑制
-2
-1
0
1
2
log 浓度(nM)

图7

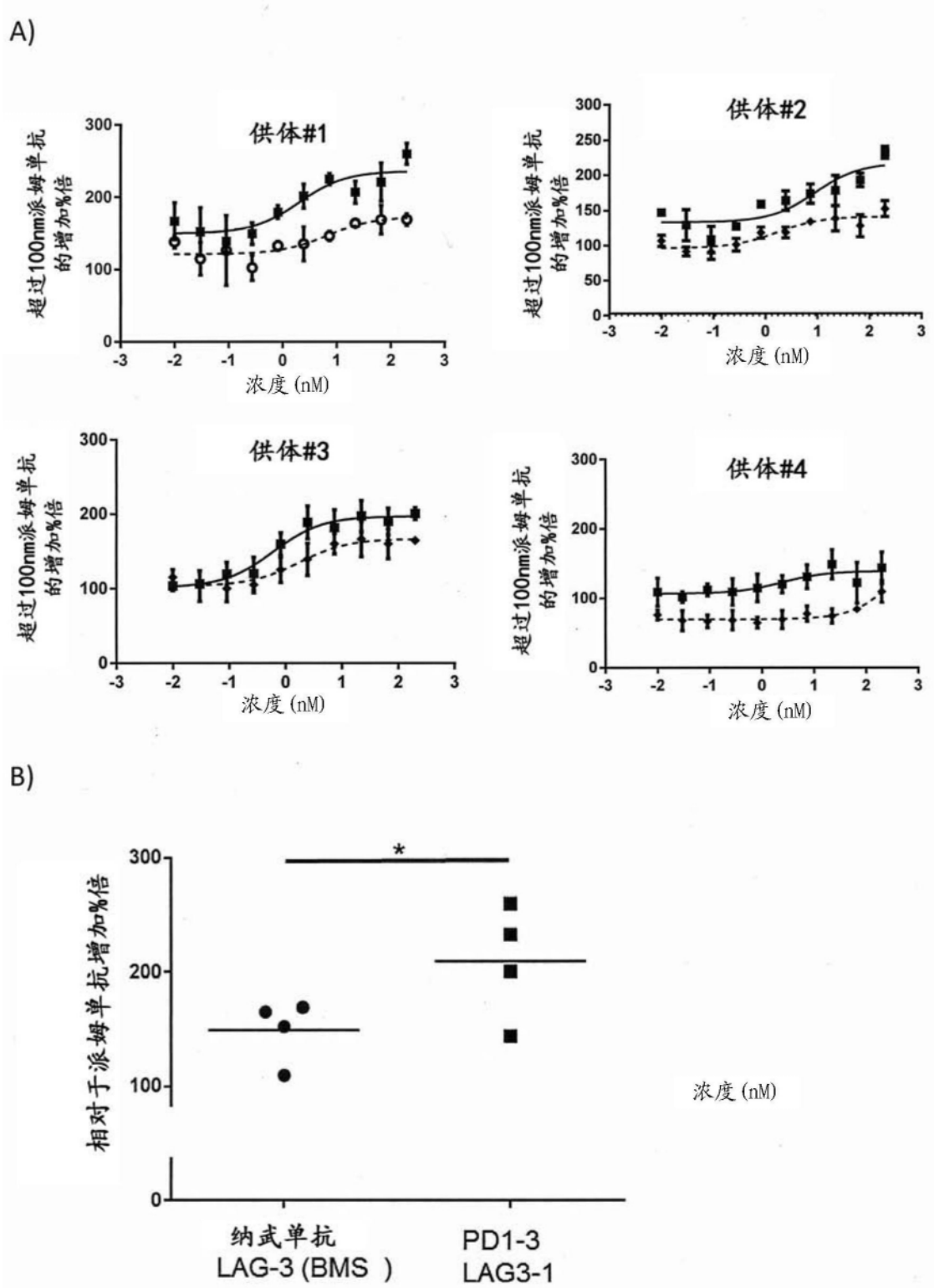

A)
供体#1
供体#2
供体#3
供体#4
超过100nm派姆单抗的增加%倍
浓度 (nM)
B)
相对于派姆单抗增加%倍
*
浓度 (nM)
纳武单抗
LAG-3 (BMS )
PD1-3
LAG3-1

图8

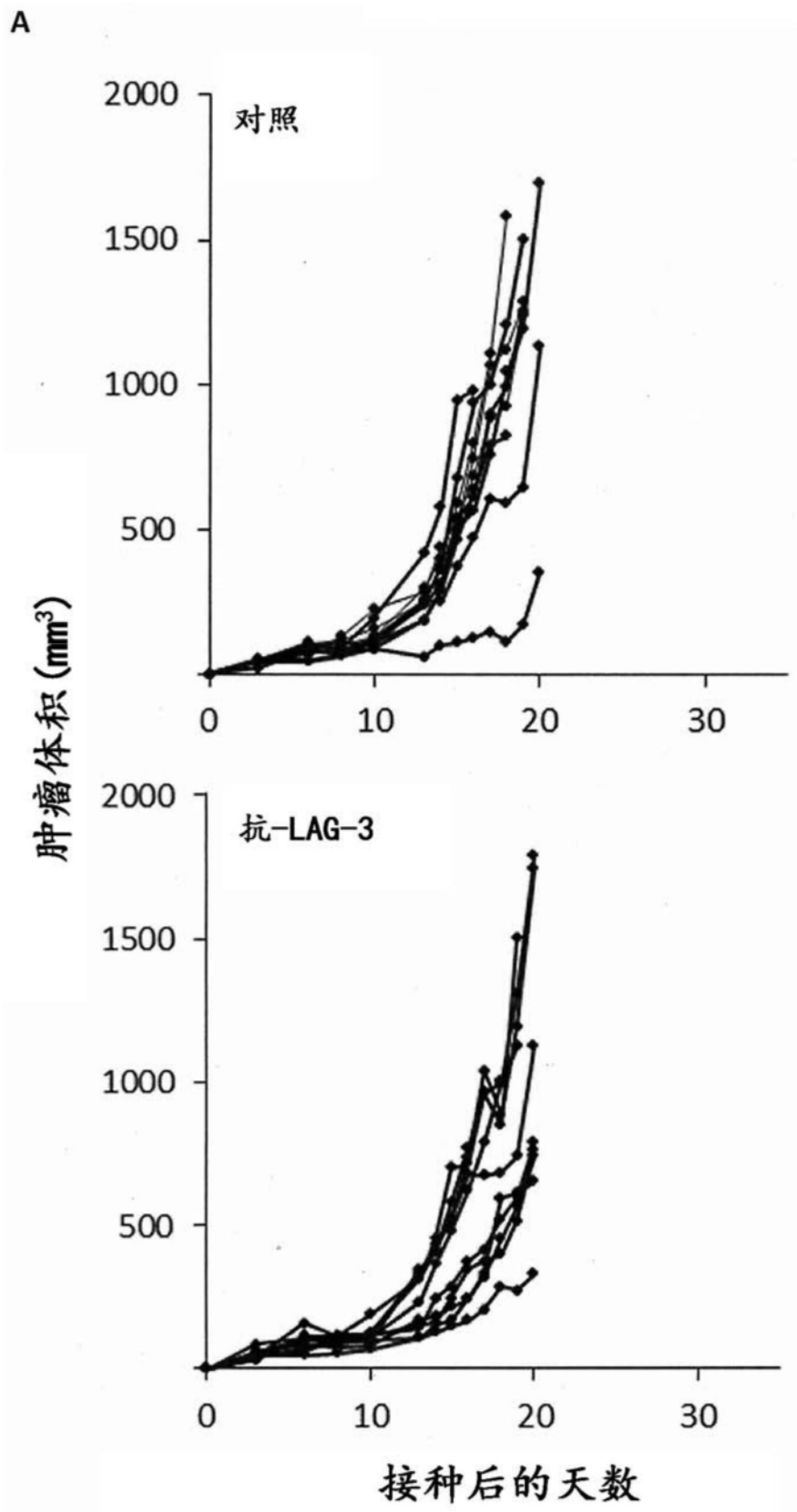



图9

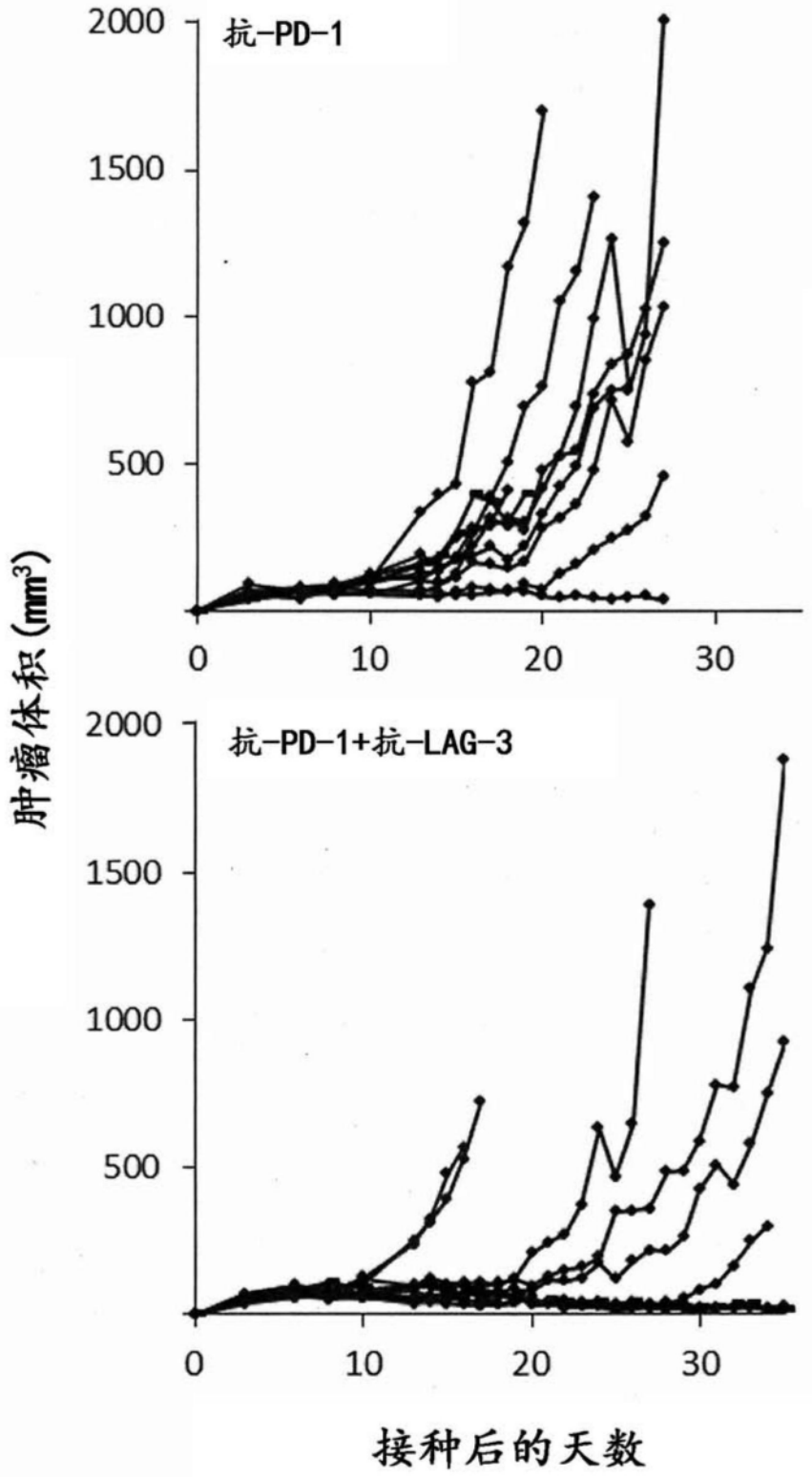

抗-PD-1
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
肿瘤体积 (mm3)
抗-PD-1+抗-LAG-3
2000
1500
1000
500
0
10
20
30
接种后的天数

图9续

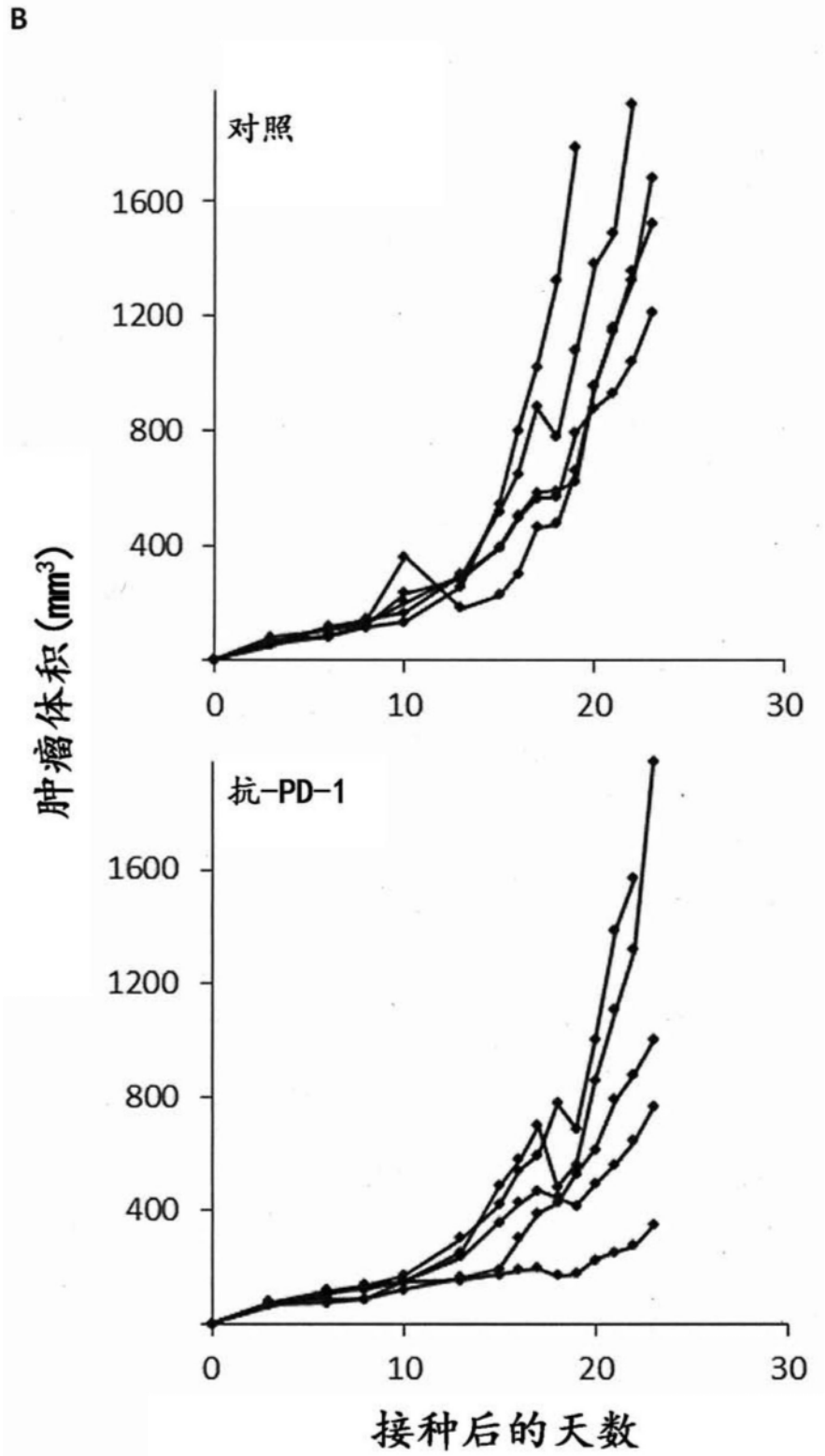

B
对照
1600
1200
800
400
0
10
20
30
肿瘤体积 (mm³)
抗-PD-1
1600
1200
800
400
0
10
20
30
接种后的天数

图9续

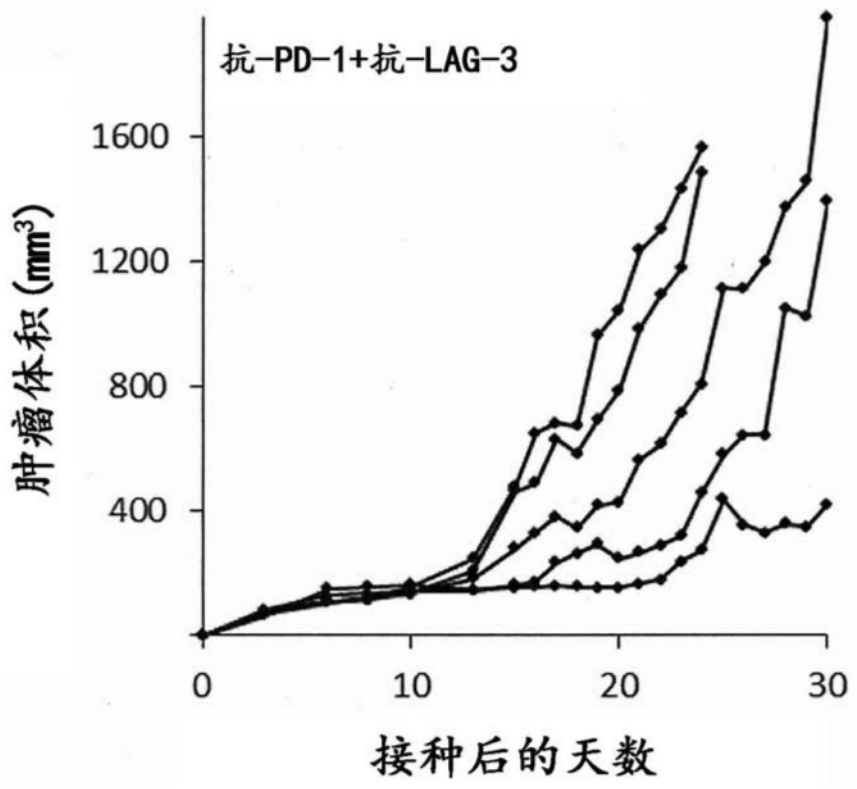



图9续

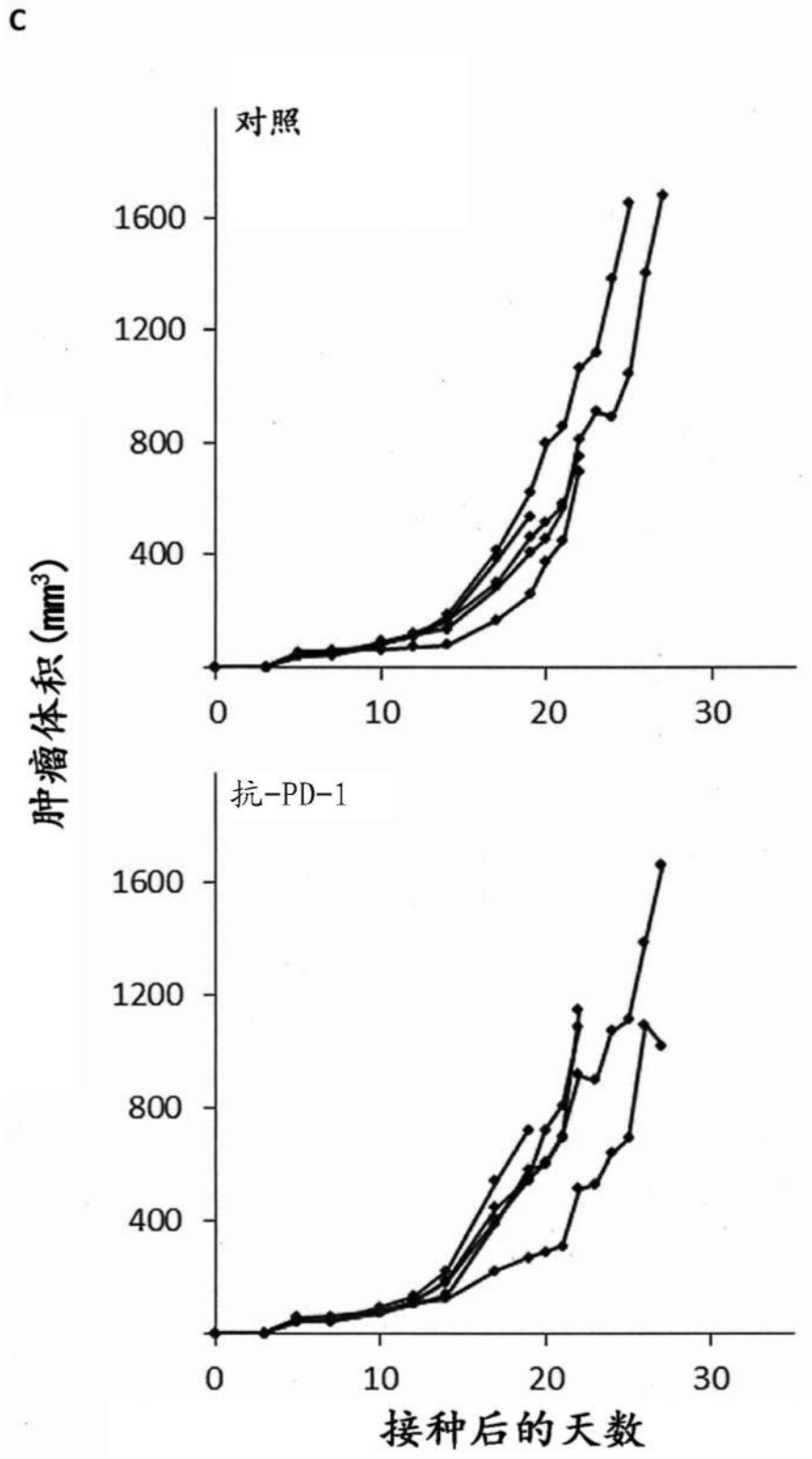

C
对照
1600
1200
800
400
0
10
20
30
肿瘤体积 (mm3)
抗-PD-1
1600
1200
800
400
0
10
20
30
接种后的天数

图9续

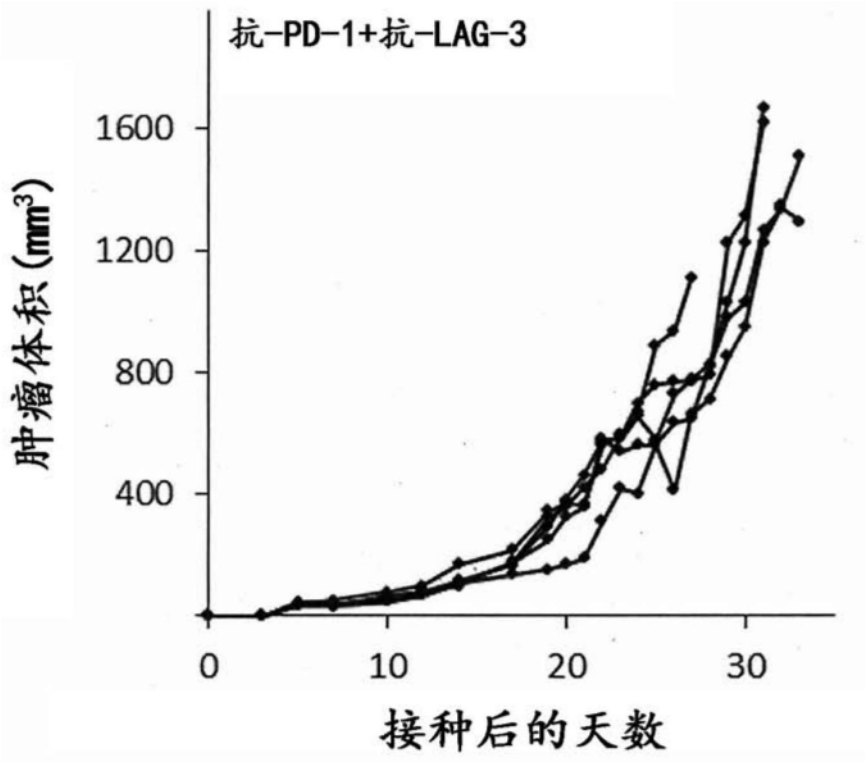



图9续

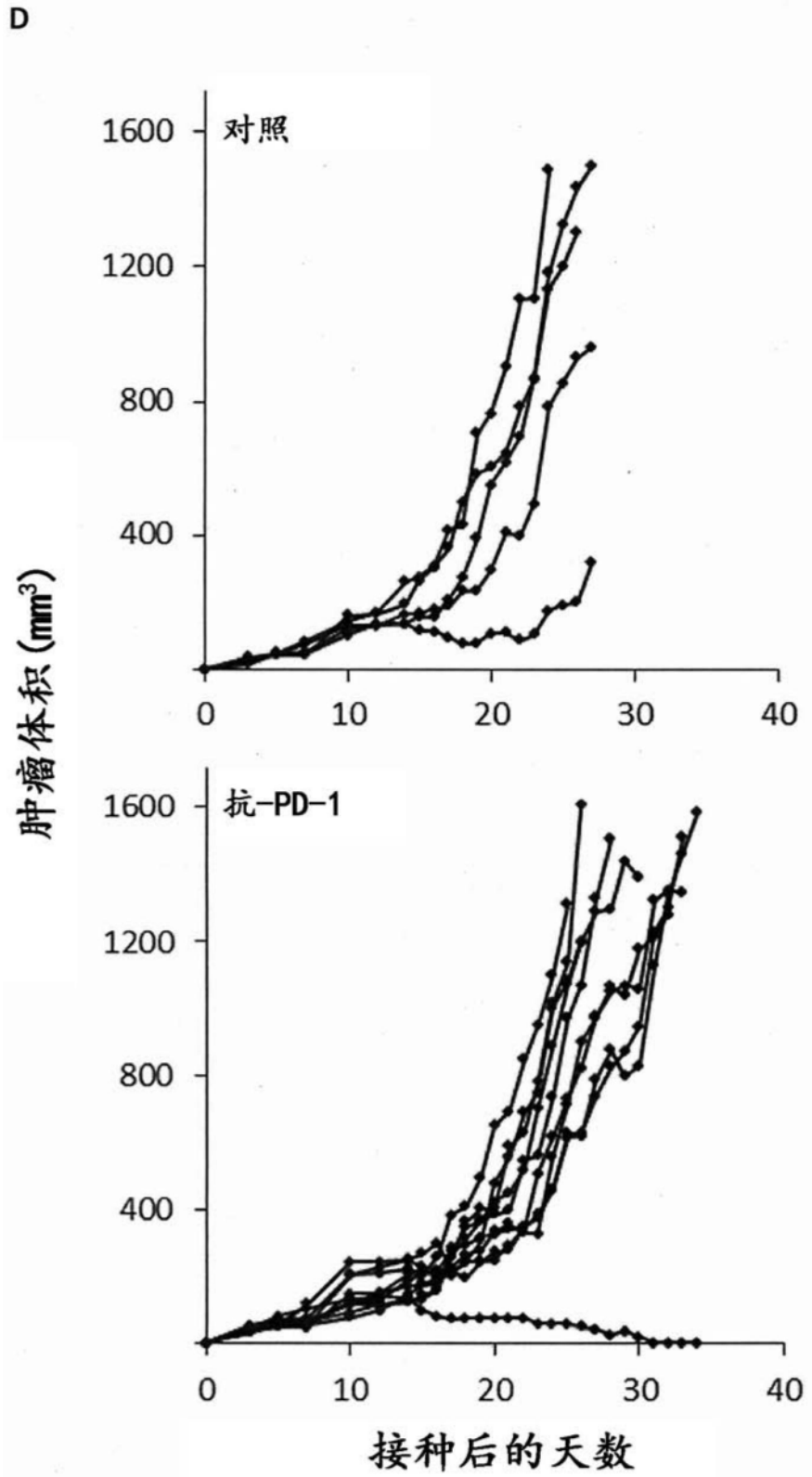



图9续

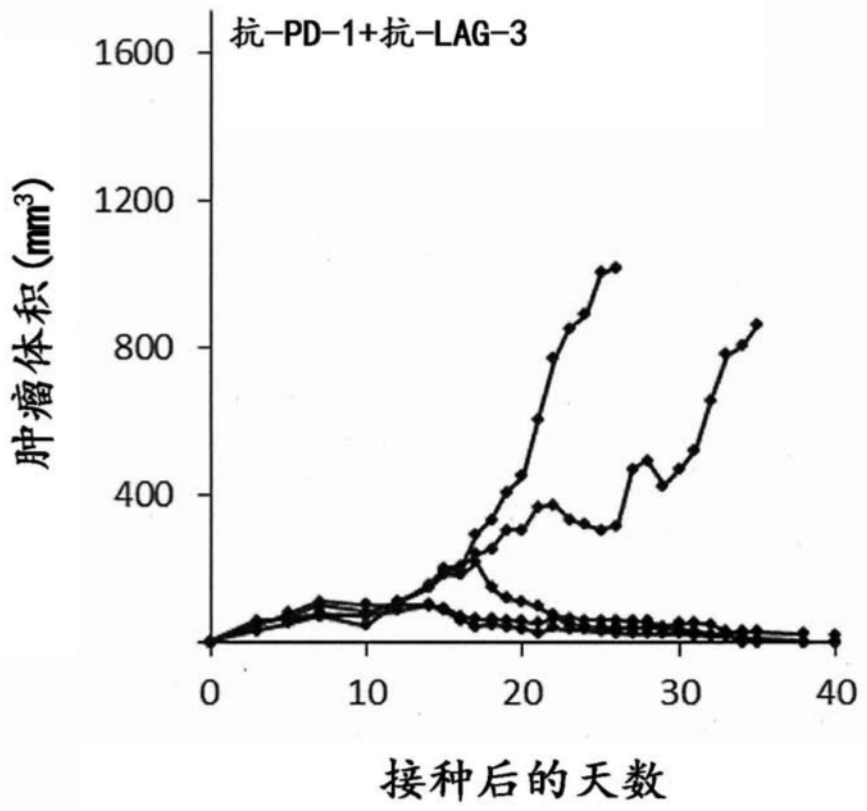



图9续

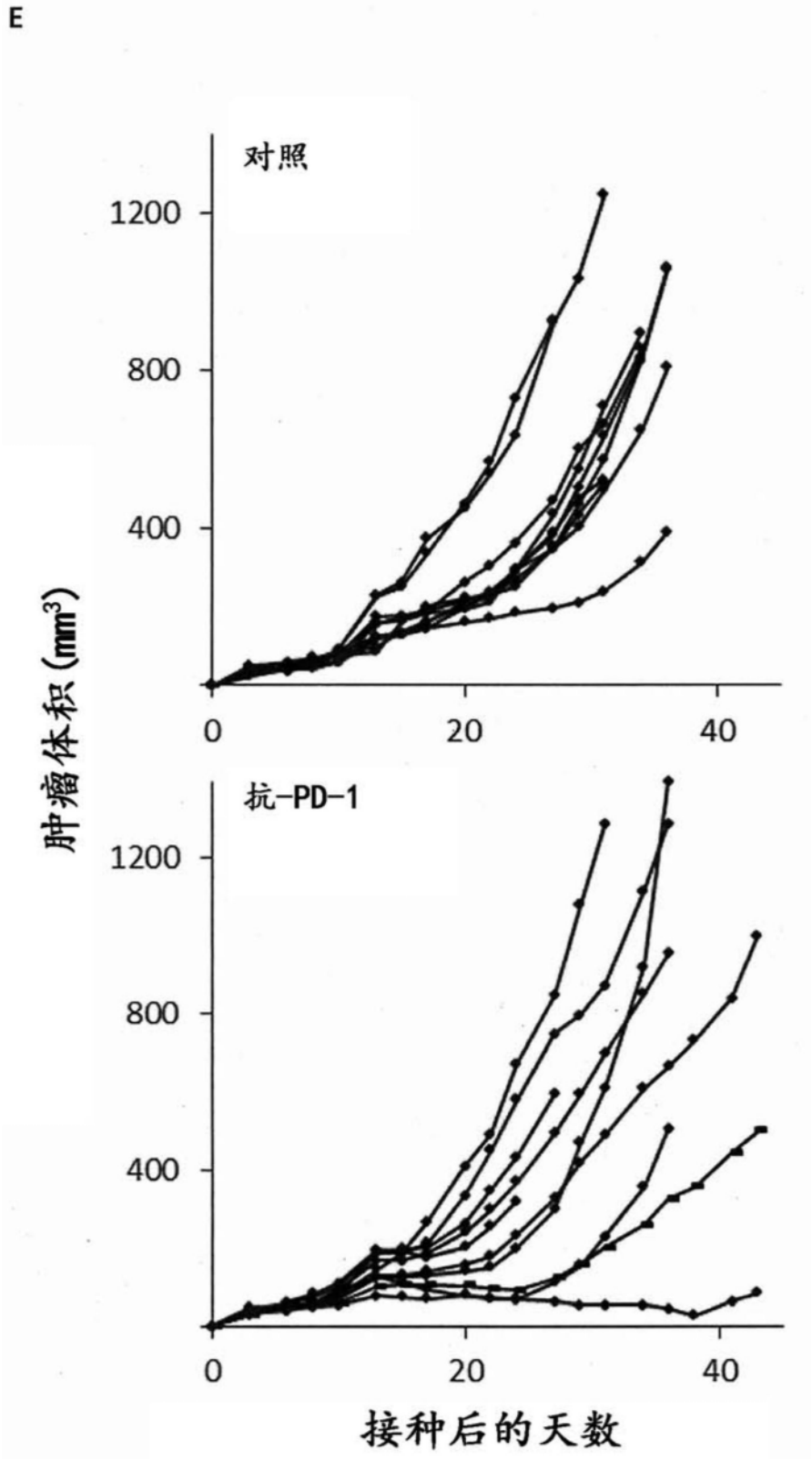

E
对照
1200
800
400
0
20
40
肿瘤体积 (mm³)
抗-PD-1
1200
800
400
0
20
40
接种后的天数

图9续

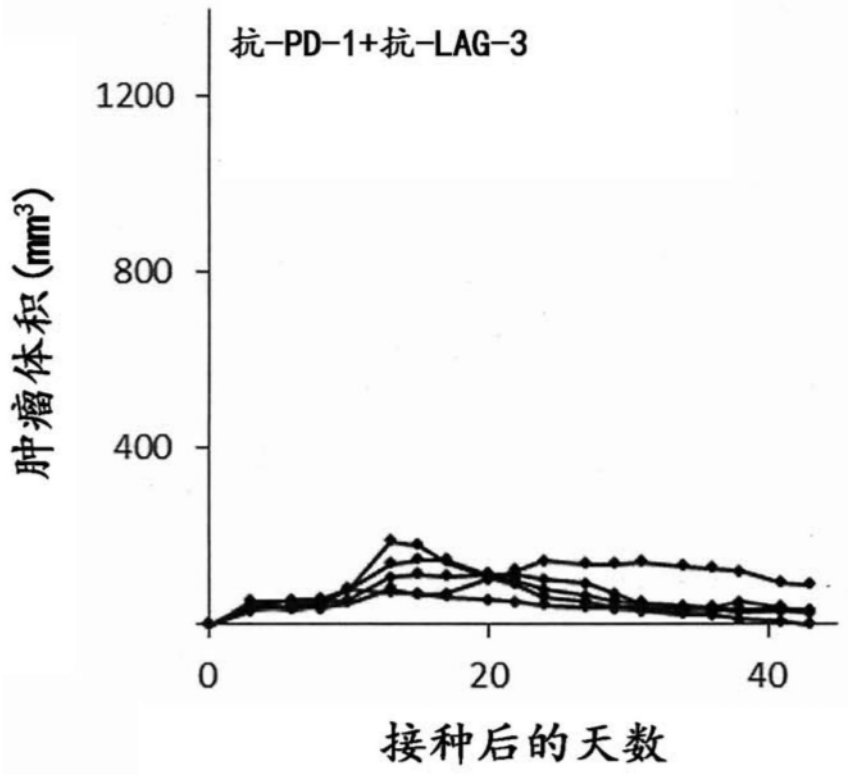



图9续