



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104736168 B

(45)授权公告日 2018.09.21

(21)申请号 201380040060.X

(22)申请日 2013.05.31

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104736168 A

(43)申请公布日 2015.06.24

(30)优先权数据

61/654,022 2012.05.31 US

61/739,982 2012.12.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/043775 2013.05.31

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/181634 EN 2013.12.05

(73)专利权人 索伦托治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 周贺钺 兰迪·加斯特沃特

芭芭拉·A·斯旺森

约翰·迪克森·葛雷

古纳尔·F·考夫曼

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理

有限公司 44224

代理人 黎艳 胡杰

(51)Int.Cl.

A61K 39/00(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

(56)对比文件

CN 101248089 A,2008.08.20,

CN 101248089 A,2008.08.20,

CN 101104640 A,2008.01.16,

CN 101122603 A,2008.02.13,

审查员 郝佳

权利要求书1页 说明书72页

序列表73页 附图11页

(54)发明名称

与PD-L1结合的抗原结合蛋白

(57)摘要

本发明提供了涉及或源自抗PD-L1抗体的组合物及方法。更具体地来说,本发明提供了与PD-L1结合的人抗体、能够结合PD-L1的所述抗体片段及衍生物、包含所述片段的PD-L1结合性多肽。进一步而言,本发明提供了编码所述抗体的核酸,抗体片段及其衍生物和多肽,含有所述多肽的细胞,制备所抗体、抗体片段及其衍生物和多肽的方法,以及使用所述抗体、抗体片段及其衍生物和多肽的方法,包括治疗或诊断患有PD-L1相关疾病或症状(包括多种炎症性疾病和各种癌症)的对象。

1. 一种与PD-L1表位结合且结合亲和性至少为 10^{-6} M 的IgG类全人抗体,其中所述抗体包括:

重链可变域序列,该重链可变域序列为SEQ ID NO.213所示的氨基酸序列;和
轻链可变域序列,该轻链可变域序列为SEQ ID NO.214所示的氨基酸序列。

2. 一种IgG类的人抗PD-L1抗体,其中所述抗体包括重链可变域序列,该重链可变域序列为SEQ ID NO.213所示的重链可变域氨基酸序列所示的互补决定区(CDRs);和轻链可变域序列,该轻链可变域序列包括如SEQ ID NO.214的轻链可变域氨基酸序列所示的互补决定区(CDRs)。

3. 一种抗PD-L1全人抗体Fab片段,其包括:重链可变域序列,该重链可变域序列为SEQ ID NO.213所示的氨基酸序列;和轻链可变域序列,该轻链可变域序列为SEQ ID NO.214所示的氨基酸序列。

4. 一种抗PD-L1单链人抗体,其包括:由连接肽连接的重链可变域和轻链可变域,其中,所述重链可变域序列为SEQ ID NO.213所示的氨基酸序列;且所述轻链可变域序列为SEQ ID NO.214所示的氨基酸序列。

5. 权利要求1、2或4中任一项所述的抗体在制备用于治疗癌症、炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

6. 权利要求3所述的抗体Fab片段在制备用于治疗癌症、炎性疾病或自身免疫性疾病的药物中的用途。

7. 根据权利要求5或6所述的用途,其中所述癌症选自:卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、骨髓瘤、原始神经母细胞性的CNS瘤、单核细胞性白血病、B细胞性白血病、T细胞性白血病、B细胞性淋巴瘤、T细胞性淋巴瘤和肥大细胞性肿瘤。

8. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病选自:结肠炎相关的消耗病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、病毒感染和银屑病。

9. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病为肠粘膜炎。

10. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病为克罗恩病。

11. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病为炎症性肠病。

12. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病为类风湿关节炎。

13. 根据权利要求5或6所述的用途,其特征在于,所述自身免疫性疾病或所述炎性疾病为骨关节炎。

14. 一种药学组合物,其包含根据权利要求1-4中任一项所述的抗体或抗体Fab片段和药学可接受的载体。

与PD-L1结合的抗原结合蛋白

技术领域

[0001] 本发明提供了涉及或源自抗PD-L1抗体的组合物及方法。更具体地来说,本发明提供了与PD-L1结合的人抗体、能够结合PD-L1的所述抗体片段及衍生物、包含所述片段的PD-L1结合性多肽。进一步而言,本发明提供了编码所述抗体的核酸,抗体片段及衍生物和多肽,含有所述多肽的细胞,制备所述抗体、抗体片段及其衍生物及多肽的方法,以及使用所述抗体、抗体片段及其衍生物和多肽的方法,包括治疗或诊断患有PD-L1相关疾病或病症(包括各种炎症疾病和各种癌症)的对象。

背景技术

[0002] 程序性死亡配体1 (PD-L1) 是40kDa的第一类跨膜蛋白。PD-L1 (人类PD-L1cDNA由EMBL/GenBank Acc.No.NM_001267706所示的碱基序列组成;鼠PD-L1cDNA由NM_021893所示的碱基序列组成) 是PD-1的配体,表达于所谓抗原呈递细胞(例如激活的单核细胞和树突细胞)中。这些细胞向T淋巴细胞呈递诱导各种免疫诱导信号的相互作用分子,且PD-L1是通过与PD-1的连接反应而诱导抑制信号的分子之一。据发现,PD-L1连接反应抑制表达PD-1的T淋巴细胞的激活(细胞增殖及诱导各种细胞因子生成)。PD-L1表达被证实不仅存在于免疫活性细胞中,且还存在于某种肿瘤细胞系(源自单核细胞性白血病的细胞系、源自肥大细胞的细胞系、源自肝癌的细胞系、源自成神经细胞的细胞系,以及源自乳腺癌的细胞系)(Nature Immunology (2001), vol.2, issue 3, p.261-267.)。

[0003] 程序性死亡1 (PD-1) 是CD28受体家族(包括CD28、CTLA-4、ICOS、PD-L1和BTLA)的成员。该家族最初成员CD28是因其添加单克隆抗体后扩大T细胞增殖的功能效应而被发现的(Hutloff et al. (1999) Nature 397:263-266; Hansen et al. (1980) Immunogenetics 10:247-260)。已识别出2个针对PD-1的细胞表面糖蛋白配体,即PD-L1和PD-L2,据发现,当它们与PD-1结合时,能够下调T细胞激活和细胞因子分泌(Freeman et al. (2000) J.Exp.Med.192:1027-34; Latchman et al. (2001) Nat.Immunol.2:261-8; Carter et al. (2002) Eur.J.Immunol.32:634-43; Ohigashi et al. (2005) Clin.Cancer Res.11:2947-53)。PD-L1 (B7-H1) 和PD-L2 (B7-DC) 都是与PD-1结合的B7同系物。据发现,PD-L1在细胞表面上的表达也可以通过IFN- γ 刺激来上调

[0004] 在数种鼠类和人癌症中均发现了PD-L1,包括人肺癌、卵巢癌、结肠癌和各种骨髓瘤(Iwai et al. (2002) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 99:12293-7; Ohigashi et al. (2005) Clin.Cancer Res.11:2947-53)。PD-L1可能还通过增加抗原特异性T细胞克隆的凋亡,参与了肿瘤免疫(Dong et al. (2002) Nat.Med.8:793-800)。PD-L1还可能参与了肠粘膜炎症,抑制PD-L1能抑制与结肠炎相关的消耗病(Kanai et al. (2003) J.Immunol.171:4156-63)。

发明内容

[0005] 本发明提供一种与PD-L1表位结合且结合亲和性至少为 10^{-6} M的IgG类全人抗体,其重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ

ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID

NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合。优选地,该全人抗体具有重链和轻链,其中该抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2(本文称为E6)、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4(本文称为E7)、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6(本文称为E9)、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8(本文称为E11)、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10(本文称为F1)、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12(本文称为F4)、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14(本文称为F7)、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16(本文称为F8)、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18(本文称为F11)、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20(本文称为G4)、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22(本文称为G9)、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24(本文称为G11)、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26(本文称为G12)、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28(本文称为H1)、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30(本文称为H3)、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32(本文称为H4)、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34(本文称为H5)、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36(本文称为H6)、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38(本文称为H10)、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40(本文称为H12)、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42(本文称为PDL-D2)、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44(本文称为PDL-D11)、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46(本文称为PDL-H1)、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48(本文称为RB4)、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50(本文称为RB11)、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52(本文称为RC5)、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54(本文称为RF5)、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56(本文称为RG9)、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58(本文称为RD1)、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60(本文称为RF11)、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62(本文称为RH11)、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64(本文称为RD9)、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66(本文称为RE10)、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68(本文称为RA3)、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70(本文称为RG1)、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72(本文称为RB1)、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74(本文称为RG7)、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76(本文称为RA6)、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78(本文称为RA8)、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80(本文称为RA9)、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82(本文称为RB5)、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84(本文称为RB8)、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86(本文称为RC8)、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88(本文称为RC10)、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90(本文称为RD2)、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92(本文称为RE8)、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94(本文称为RE9)、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96(本文称为RG12)、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98(本文称为RSA1)、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100(本文称为R2A7)、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102(本文称为R2B12)、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104(本文称为R2C9)、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106(本文称为R2D5)、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108(本文称为R2D7)、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110(本文称为R2F4)、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112(本文称为R2A10)、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114(本文称为R2E2)、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116(本文称为R3B8)、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118(本文称为R3C3)、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120(本文称为R3E9)、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122(本文称为R3E10)、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124(本文称为R3F7)、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126(本文称为R3F10)、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128(本文称为R4B10)、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130(本文称为

R4H1)、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132(本文称为R4A11)、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134(本文称为R3D2)、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136(本文称为R5B8)、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138(本文称为SH1A1Q)、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140(本文称为SH1B7B(K))、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142(本文称为SH1C1)、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144(本文称为SH1C8)、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146(本文称为SH1E10)、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148(本文称为SH1E2)、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150(本文称为SH1A9)、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152(本文称为SH1B11)、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154(本文称为SH1E4)、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156(本文称为SH1B3)、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158(本文称为SH1D1)、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160(本文称为SH1D2)、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162(本文称为SH1D12)、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164(本文称为SH1E1)、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166(本文称为SH1G9)、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168(本文称为SH1A11)、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170(本文称为SH1C2)、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172(本文称为SH1G8)、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174(本文称为SH1H2)、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176(本文称为SH1B10)、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178(本文称为SH1B7A(L))、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180(本文称为SH1E6)、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182(本文称为SH1C11)、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184(本文称为SH1A2)、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186(本文称为SH1B1)、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188(本文称为R6B2)、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190(本文称为R6B7)、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192(本文称为R6B11)、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194(本文称为R6D1)、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196(本文称为R6C8)、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198(本文称为R9G8)、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200(本文称为R7D1)、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202(本文称为R7D2)、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204(本文称为R7E7)、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206(本文称为R7F2)、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208(本文称为R7F7)、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210(本文称为R9H2)、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212(本文称为R9H6)、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214(本文称为H6B1L)、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216(本文称为H6A1)、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218(本文称为H6B1)、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220(本文称为H6B2)、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222(本文称为H19C)、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224(本文称为H110D)、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226(本文称为H11F)、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228(本文称为H1C1)、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230(本文称为GPG1A2)、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232(本文称为GPGG8)、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234(本文称为GPGG10)、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236(本文称为GPGH7)、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238(本文称为GPGH10)、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240(本文称为GPGH11)、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242(本文称为GPGH10P),及其组合。

[0006] 本发明提供一个Fab全人抗体片段,其具有来自重链的可变域和来自轻链的可变域,其中,重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO. 33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ

ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241, 及其组合; 且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同: SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、

SEQ ID NO.242,及其组合。优选地,该全人抗体Fab片段具有重链可变域和轻链可变域,其中该抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、

SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0007] 本发明提供一个单链人抗体,其具有来自重链的可变域、来自轻链的可变域、连接重链和轻链可变域的连接肽,其中,重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID

NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合;优选地,该全人单链抗体具有重链可变域和轻链可变域,其中该抗单链全人抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、

SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0008] 本发明进一步提供一种广谱治疗哺乳动物癌症或广谱炎性病症和自身免疫性疾病的方法,包括以抗PD-L1多肽的有效剂量给药,其中所述抗PD-L1多肽选自:一种与PD-L1表位结合且结合亲和力为至少 10^{-6} M的IgG类全人抗体、具有重链可变域和轻链可变域的Fab全人抗体片段、具有来自重链的可变域和来自轻链的可变域以及连接所述轻链和重链可变域的连接肽的单链人抗体,及其组合;

[0009] 其中,所述全人抗体的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同: SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID

NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合;

[0010] 其中,所述全人抗体Fab片段的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ

ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合;

[0011] 其中,所述单链人抗体的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID

NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241, 及其组合; 且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同: SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、

SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合。

[0012] 优选地,所述全人抗体具有重链和轻链,其中所述抗体的重链/轻链可变域序列选自以下序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2(本文称为E6)、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4(本文称为E7)、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6(本文称为E9)、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8(本文称为E11)、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10(本文称为F1)、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12(本文称为F4)、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14(本文称为F7)、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16(本文称为F8)、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18(本文称为F11)、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20(本文称为G4)、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22(本文称为G9)、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24(本文称为G11)、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26(本文称为G12)、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28(本文称为H1)、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30(本文称为H3)、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32(本文称为H4)、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34(本文称为H5)、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36(本文称为H6)、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38(本文称为H10)、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40(本文称为H12)、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42(本文称为PDL-D2)、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44(本文称为PDL-D11)、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46(本文称为PDL-H1)、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48(本文称为RB4)、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50(本文称为RB11)、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52(本文称为RC5)、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54(本文称为RF5)、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56(本文称为RG9)、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58(本文称为RD1)、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60(本文称为RF11)、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62(本文称为RH11)、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64(本文称为RD9)、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66(本文称为RE10)、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68(本文称为RA3)、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70(本文称为RG1)、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72(本文称为RB1)、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74(本文称为RG7)、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76(本文称为RA6)、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78(本文称为RA8)、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80(本文称为RA9)、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82(本文称为RB5)、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84(本文称为RB8)、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86(本文称为RC8)、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88(本文称为RC10)、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90(本文称为RD2)、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92(本文称为RE8)、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94(本文称为RE9)、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96(本文称为RG12)、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98(本文称为RSA1)、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100(本文称为R2A7)、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102(本文称为R2B12)、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104(本文称为R2C9)、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106(本文称为R2D5)、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108(本文称为R2D7)、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110(本文称为R2F4)、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112(本文称为R2A10)、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114(本文称为R2E2)、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116(本文称为R3B8)、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118(本文称为R3C3)、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120(本文称为R3E9)、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122(本文称为R3E10)、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124(本文称为R3F7)、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126(本文称为R3F10)、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128(本文称为R4B10)、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130(本文称为R4H1)、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132(本文称为R4A11)、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134(本文称为R3D2)、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136(本文称为R5B8)、SEQ ID NO.137/SEQ ID

NO.138(本文称为SH1A1Q)、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140(本文称为SH1B7B(K))、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142(本文称为SH1C1)、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144(本文称为SH1C8)、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146(本文称为SH1E10)、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148(本文称为SH1E2)、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150(本文称为SH1A9)、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152(本文称为SH1B11)、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154(本文称为SH1E4)、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156(本文称为SH1B3)、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158(本文称为SH1D1)、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160(本文称为SH1D2)、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162(本文称为SH1D12)、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164(本文称为SH1E1)、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166(本文称为SH1G9)、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168(本文称为SH1A11)、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170(本文称为SH1C2)、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172(本文称为SH1G8)、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174(本文称为SH1H2)、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176(本文称为SH1B10)、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178(本文称为SH1B7A(L))、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180(本文称为SH1E6)、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182(本文称为SH1C11)、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184(本文称为SH1A2)、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186(本文称为SH1B1)、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188(本文称为R6B2)、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190(本文称为R6B7)、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192(本文称为R6B11)、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194(本文称为R6D1)、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196(本文称为R6C8)、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198(本文称为R9G8)、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200(本文称为R7D1)、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202(本文称为R7D2)、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204(本文称为R7E7)、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206(本文称为R7F2)、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208(本文称为R7F7)、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210(本文称为R9H2)、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212(本文称为R9H6)、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214(本文称为H6B1L)、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216(本文称为H6A1)、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218(本文称为H6B1)、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220(本文称为H6B2)、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222(本文称为H19C)、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224(本文称为H110D)、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226(本文称为H11F)、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228(本文称为H1C1)、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230(本文称为GPG1A2)、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232(本文称为GPGG8)、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234(本文称为GPGG10)、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236(本文称为GPGH7)、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238(本文称为GPGH10)、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240(本文称为GPGH11)、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242(本文称为GPGH10P);优选地,所述全人抗体Fab片段具有重链可变域和轻链可变域,其中所述抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2(本文称为E6)、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4(本文称为E7)、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6(本文称为E9)、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8(本文称为E11)、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10(本文称为F1)、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12(本文称为F4)、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14(本文称为F7)、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16(本文称为F8)、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18(本文称为F11)、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20(本文称为G4)、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22(本文称为G9)、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24(本文称为G11)、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26(本文称为G12)、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28(本文称为H1)、SEQ ID NO.29/SEQ ID

NO.30 (本文称为H3)、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32 (本文称为H4)、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34 (本文称为H5)、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36 (本文称为H6)、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38 (本文称为H10)、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40 (本文称为H12)、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42 (本文称为PDL-D2)、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44 (本文称为PDL-D11)、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46 (本文称为PDL-H1)、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48 (本文称为RB4)、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50 (本文称为RB11)、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52 (本文称为RC5)、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54 (本文称为RF5)、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56 (本文称为RG9)、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58 (本文称为RD1)、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60 (本文称为RF11)、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62 (本文称为RH11)、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64 (本文称为RD9)、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66 (本文称为RE10)、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68 (本文称为RA3)、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70 (本文称为RG1)、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72 (本文称为RB1)、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74 (本文称为RG7)、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76 (本文称为RA6)、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78 (本文称为RA8)、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80 (本文称为RA9)、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82 (本文称为RB5)、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84 (本文称为RB8)、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86 (本文称为RC8)、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88 (本文称为RC10)、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90 (本文称为RD2)、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92 (本文称为RE8)、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94 (本文称为RE9)、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96 (本文称为RG12)、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98 (本文称为RSA1)、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100 (本文称为R2A7)、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102 (本文称为R2B12)、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104 (本文称为R2C9)、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106 (本文称为R2D5)、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108 (本文称为R2D7)、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110 (本文称为R2F4)、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112 (本文称为R2A10)、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114 (本文称为R2E2)、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116 (本文称为R3B8)、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118 (本文称为R3C3)、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120 (本文称为R3E9)、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122 (本文称为R3E10)、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124 (本文称为R3F7)、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126 (本文称为R3F10)、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128 (本文称为R4B10)、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130 (本文称为R4H1)、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132 (本文称为R4A11)、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134 (本文称为R3D2)、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136 (本文称为R5B8)、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138 (本文称为SH1A1Q)、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140 (本文称为SH1B7B(K))、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142 (本文称为SH1C1)、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144 (本文称为SH1C8)、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146 (本文称为SH1E10)、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148 (本文称为SH1E2)、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150 (本文称为SH1A9)、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152 (本文称为SH1B11)、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154 (本文称为SH1E4)、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156 (本文称为SH1B3)、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158 (本文称为SH1D1)、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160 (本文称为SH1D2)、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162 (本文称为SH1D12)、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164 (本文称为SH1E1)、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166 (本文称为SH1G9)、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168 (本文称为SH1A11)、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170 (本文称为SH1C2)、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172 (本文称为

SH1G8)、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174(本文称为SH1H2)、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176(本文称为SH1B10)、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178(本文称为SH1B7A(L))、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180(本文称为SH1E6)、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182(本文称为SH1C11)、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184(本文称为SH1A2)、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186(本文称为SH1B1)、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188(本文称为R6B2)、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190(本文称为R6B7)、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192(本文称为R6B11)、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194(本文称为R6D1)、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196(本文称为R6C8)、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198(本文称为R9G8)、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200(本文称为R7D1)、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202(本文称为R7D2)、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204(本文称为R7E7)、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206(本文称为R7F2)、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208(本文称为R7F7)、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210(本文称为R9H2)、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212(本文称为R9H6)、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214(本文称为H6B1L)、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216(本文称为H6A1)、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218(本文称为H6B1)、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220(本文称为H6B2)、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222(本文称为H19C)、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224(本文称为H110D)、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226(本文称为H11F)、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228(本文称为H1C1)、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230(本文称为GPG1A2)、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232(本文称为GPGG8)、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234(本文称为GPGG10)、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236(本文称为GPGH7)、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238(本文称为GPGH10)、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240(本文称为GPGH11)、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242(本文称为GPGH10P),及其组合;优选地,所述全人单链抗体具有重链可变域和轻链可变域,其中所述单链全人抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、

SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0013] 优选地,所述以此治疗的广谱哺乳动物癌症选自:卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、骨髓瘤、原始神经母细胞性的CNS瘤、单核细胞性白血病、B细胞性白血病、T细胞性白血病、B细胞性淋巴瘤、T细胞性淋巴瘤、肥大细胞性肿瘤及其组合。优选地,所述自身免疫性疾病或炎性疾病选自:肠粘膜炎症、结肠炎相关的消耗病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、病毒感染、类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病、克罗恩病(Cohn's disease)和炎症性肠病。

附图说明

[0014] 图1展示了抗PD-L1抗体H6和H10与人淋巴细胞上的人PD-L1结合及其在100pm范围内的EC₅₀测定。

[0015] 图2展示了本发明中的抗PD-L1抗体与人淋巴细胞结合的FASCAris分析。

[0016] 图3展示了抗PD-L1抗体H1、H6和H10对淋巴细胞增殖的抑制。

[0017] 图4展示了本发明中的抗PD-L1抗体H10对NK细胞增殖的抑制。

[0018] 图5展示了本发明中的抗PD-L1抗体H6和H10促进细胞激活,以及响应的淋巴细胞

群为NK细胞。

[0019] 图6展示了抗PD-L1抗体H6和H10对鼠类模型多发性硬化症 (MS) 的疾病进展的影响。

[0020] 图7展示了EC50细胞结合流式细胞仪检测试验的结果,其中展示了抗PD-L1抗体G12与转染了全长PD-L1的CHO细胞表面的浓度依赖性结合方式。

[0021] 图8展示了EC50细胞结合流式细胞仪检测试验的结果,其中展示了抗PD-L1抗体G12与ES-2卵巢癌细胞表面的浓度依赖性结合方式,其中所述ES-2卵巢癌细胞以IFN γ 诱导来增加细胞上的PD-L1表达水平。

[0022] 图9展示了抗PD-L1抗体G12对CHO细胞上表达的重组人PD-1和人PD-L1之间的相互作用的阻断的IC50数据。

[0023] 图10展示了用于评价抗体对淋巴效应细胞中淋巴细胞活性的影响的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定IL-2分泌。所用的抗体是本发明的G12抗体,与在先公开的抗体10A5和12A4 (Bristol-Myers/Medarex) 相比较,所述在先公开的抗体是根据在先公开的抗体序列 (美国专利申请2009/0055944,该公开内容在此以引用的方式并入本文) 在实验室自制得到的。

[0024] 图11展示了用于展示本文所列举的抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞的PD-L1/PD-1通路的阻断作用的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定IFN- γ 分泌。所用的抗体是本发明的G12抗体,与在先公开的抗体10A5 (Bristol-Myers/Medarex) 相比较,所述在先公开的抗体是根据在先公开的抗体序列 (美国专利申请2009/0055944,该公开内容在此以引用的方式并入本文) 在实验室自制得到的。

[0025] 图12展示了用于展示本文所列举的抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞的淋巴细胞活性的作用的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定T细胞激活。所用的抗体是本发明的G12抗体,与在先公开的抗体10A5和12A4 (Bristol-Myers/Medarex) 相比较,所述在先公开的抗体是根据在先公开的抗体序列 (美国专利申请2009/0055944,该公开内容在此以引用的方式并入本文) 在实验室自制得到的。

[0026] 图13展示了用于展示本文所列举的抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞的淋巴细胞活性的影响的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定T细胞活性。所用的抗体是本发明的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11和SH1C8抗体,与在先公开的抗体10A5 (Bristol-Myers/Medarex) 和YW243.55S70 (Roche/Genentech) 相比较,此前公开的抗体是根据在先公开的抗体序列 (美国专利申请2009/0055944和美国专利申请2010/0203056,该公开内容在此以引用的方式并入本文) 在实验室自制得到的。

[0027] 图14展示了用于展示抗体对淋巴效应细胞的淋巴细胞活性的影响的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定IL-2分泌。所用的抗体是本发明的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11和SH1C8抗体,与在先公开的抗体10A5 (Bristol-Myers/Medarex) 和YW243.55S70 (Roche/Genentech) 相比较,所述在先公开的抗体是根据在先公开的抗体序列 (美国专利申请2009/0055944和美国专利申请2010/0203056,该公开内容在此以引用的方式并入本文) 在实验室自制得到的。

[0028] 图15展示了用于展示本文所列举的抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞的PD-L1/PD-1通路的阻断作用的混合淋巴细胞反应 (MLR)。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况

下,测定IFN- γ 分泌。所用的抗体是本发明的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11和SH1C8抗体,与在先公开的抗体10A5(Bristol-Myers/Medarex)和YW243.55S70(Roche/Genentech)相比较,所述在先公开的抗体是根据在先公开的抗体序列(美国专利申请2009/0055944和美国专利申请2010/0203056,该公开内容在此以引用的方式并入本文)在实验室自制得到的。

[0029] 本发明提供一个与PD-L1表位结合且结合亲和性为 10^{-6} M或以下的IgG类全人抗体,其重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID

NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242，及其组合。优选地，该全人抗体具有重链和轻链，其中该抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列：SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2(本文称为E6)、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4(本文称为E7)、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6(本文称为E9)、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8(本文称为E11)、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10(本文称为F1)、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12(本文称为F4)、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14(本文称为F7)、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16(本文称为F8)、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18(本文称为F11)、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20(本文称为G4)、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22(本文称为G9)、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24(本文称为G11)、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26(本文称为G12)、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28(本文称为H1)、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30(本文称为H3)、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32(本文称为H4)、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34(本文称为H5)、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36(本文称为H6)、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38(本文称为H10)、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40(本文称为H12)、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42(本文称为PDL-D2)、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44(本文称为PDL-D11)、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46(本文称为PDL-H1)、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48(本文称为RB4)、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50(本文称为RB11)、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52(本文称为RC5)、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54(本文称为RF5)、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56(本文称为RG9)、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58(本文称为RD1)、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60(本文称为RF11)、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62(本文称为RH11)、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64(本文称为RD9)、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66(本文称为RE10)、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68(本文称为RA3)、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70(本文称为RG1)、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72(本文称为RB1)、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74(本文称为RG7)、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76(本文称为RA6)、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78(本文称为RA8)、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80(本文称为RA9)、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82(本文称为RB5)、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84(本文称为RB8)、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86(本文称为RC8)、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88(本文称为RC10)、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90(本文称为RD2)、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92(本文称为RE8)、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94(本文称为RE9)、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96(本文称为RG12)、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98(本文称为RSA1)、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100(本文称为R2A7)、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102(本文称为R2B12)、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104(本文称为R2C9)、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106

(本文称为R2D5)、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108(本文称为R2D7)、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110(本文称为R2F4)、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112(本文称为R2A10)、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114(本文称为R2E2)、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116(本文称为R3B8)、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118(本文称为R3C3)、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120(本文称为R3E9)、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122(本文称为R3E10)、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124(本文称为R3F7)、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126(本文称为R3F10)、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128(本文称为R4B10)、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130(本文称为R4H1)、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132(本文称为R4A11)、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134(本文称为R3D2)、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136(本文称为R5B8)、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138(本文称为SH1A1Q)、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140(本文称为SH1B7B(K))、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142(本文称为SH1C1)、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144(本文称为SH1C8)、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146(本文称为SH1E10)、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148(本文称为SH1E2)、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150(本文称为SH1A9)、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152(本文称为SH1B11)、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154(本文称为SH1E4)、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156(本文称为SH1B3)、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158(本文称为SH1D1)、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160(本文称为SH1D2)、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162(本文称为SH1D12)、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164(本文称为SH1E1)、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166(本文称为SH1G9)、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168(本文称为SH1A11)、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170(本文称为SH1C2)、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172(本文称为SH1G8)、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174(本文称为SH1H2)、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176(本文称为SH1B10)、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178(本文称为SH1B7A(L))、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180(本文称为SH1E6)、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182(本文称为SH1C11)、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184(本文称为SH1A2)、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186(本文称为SH1B1)、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188(本文称为R6B2)、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190(本文称为R6B7)、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192(本文称为R6B11)、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194(本文称为R6D1)、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196(本文称为R6C8)、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198(本文称为R9G8)、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200(本文称为R7D1)、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202(本文称为R7D2)、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204(本文称为R7E7)、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206(本文称为R7F2)、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208(本文称为R7F7)、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210(本文称为R9H2)、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212(本文称为R9H6)、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214(本文称为H6B1L)、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216(本文称为H6A1)、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218(本文称为H6B1)、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220(本文称为H6B2)、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222(本文称为H19C)、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224(本文称为H110D)、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226(本文称为H11F)、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228(本文称为H1C1)、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230(本文称为GPG1A2)、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232(本文称为GPGG8)、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234(本文称为GPGG10)、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236(本文称为GPGH7)、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238(本文称为GPGH10)、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240(本文称为GPGH11)、SEQ ID

NO.241/SEQ ID NO.242(本文称为GPGH10P),及其组合。

[0030] 本发明提供一个Fab全人抗体片段,其具有来自重链的可变域和来自轻链的可变域,其中,重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241; 且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID

NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242，及其组合。优选地，该全人抗体Fab片段具有重链可变域和轻链可变域，其中该抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列：SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/

SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0031] 本发明提供一个单链人抗体,其具有来自重链的可变域、来自轻链的可变域、连接重链和轻链可变域的连接肽,其中,重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ

ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合。优选地,该全人单链抗体具有重链可变域和轻链可变域,其中该抗单链全人抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/

SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0032] 本发明进一步提供一种广谱治疗哺乳动物癌症或炎性疾病或自身免疫性疾病的方法,包括以抗PD-L1多肽的有效剂量给药,其中所述抗PD-L1多肽选自:一种与PD-L1表位结合且结合亲和力为至少 10^{-6} M的IgG类全人抗体;具有重链可变域和轻链可变域的全人抗体Fab片段;具有来自重链的可变域、来自轻链的可变域、连接所述轻链和重链可变域的连接肽的单链人抗体,及其组合;

[0033] 其中,所述全人抗体的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同: SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID

NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241, 及其组合; 且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少 95% 相同: SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242, 及其组合;

[0034] 其中, 所述 Fab 全人抗体片段的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少 95% 相同: SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID

NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241, 及其组合; 且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同: SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、

SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合;

[0035] 其中,所述单链人抗体的重链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.1、SEQ ID NO.3、SEQ ID NO.5、SEQ ID NO.7、SEQ ID NO.9、SEQ ID NO.11、SEQ ID NO.13、SEQ ID NO.15、SEQ ID NO.17、SEQ ID NO.19、SEQ ID NO.21、SEQ ID NO.23、SEQ ID NO.25、SEQ ID NO.27、SEQ ID NO.29、SEQ ID NO.31、SEQ ID NO.33、SEQ ID NO.35、SEQ ID NO.37、SEQ ID NO.39、SEQ ID NO.41、SEQ ID NO.43、SEQ ID NO.45、SEQ ID NO.47、SEQ ID NO.49、SEQ ID NO.51、SEQ ID NO.53、SEQ ID NO.55、SEQ ID NO.57、SEQ ID NO.59、SEQ ID NO.61、SEQ ID NO.63、SEQ ID NO.65、SEQ ID NO.67、SEQ ID NO.69、SEQ ID NO.71、SEQ ID NO.73、SEQ ID NO.75、SEQ ID NO.77、SEQ ID NO.79、SEQ ID NO.81、SEQ ID NO.83、SEQ ID NO.85、SEQ ID NO.87、SEQ ID NO.89、SEQ ID NO.91、SEQ ID NO.93、SEQ ID NO.95、SEQ ID NO.97、SEQ ID NO.99、SEQ ID NO.101、SEQ ID NO.103、SEQ ID NO.105、SEQ ID NO.107、SEQ ID NO.109、SEQ ID NO.111、SEQ ID NO.113、SEQ ID NO.115、SEQ ID NO.117、SEQ ID NO.119、SEQ ID NO.121、SEQ ID NO.123、SEQ ID NO.125、SEQ ID NO.127、SEQ ID NO.129、SEQ ID NO.131、SEQ ID NO.133、SEQ ID NO.135、SEQ ID NO.137、SEQ ID NO.139、SEQ ID NO.141、SEQ ID NO.143、SEQ ID NO.145、SEQ ID NO.147、SEQ ID NO.149、SEQ ID NO.151、SEQ ID NO.153、SEQ ID NO.155、SEQ ID NO.157、SEQ ID NO.159、SEQ ID NO.161、SEQ ID NO.163、SEQ ID NO.165、SEQ ID NO.167、SEQ ID NO.169、SEQ ID NO.171、SEQ ID NO.173、SEQ ID NO.175、SEQ ID NO.177、SEQ ID NO.179、SEQ ID NO.181、SEQ ID NO.183、SEQ ID NO.185、SEQ ID NO.187、SEQ ID NO.189、SEQ ID NO.191、SEQ ID NO.193、SEQ ID NO.195、SEQ ID NO.197、SEQ ID NO.199、SEQ ID NO.201、SEQ ID NO.203、SEQ ID NO.205、SEQ ID NO.207、SEQ ID NO.209、SEQ ID NO.211、SEQ ID NO.213、SEQ ID NO.215、SEQ ID NO.217、SEQ ID NO.219、SEQ ID NO.221、SEQ ID NO.223、SEQ ID NO.225、SEQ ID NO.227、SEQ ID NO.229、SEQ ID NO.231、SEQ ID NO.233、SEQ ID NO.235、SEQ ID NO.237、SEQ ID NO.239、SEQ ID NO.241,及其组合;且其轻链可变域序列与选自下列的氨基酸序列至少95%相同:SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.160、

SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.242,及其组合。

[0036] 优选地,所述全人抗体具有重链和轻链,其中所述抗体的重链/轻链可变域序列选自以下序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID

NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合;优选地,所述全人抗体 Fab 片段具有重链可变域和轻链可变域,其中所述抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/

SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。优选地,所述全人单链抗体具有重链可变域和轻链可变域,其中所述单链全人抗体的重链/轻链可变域序列选自下列序列:SEQ ID NO.1/SEQ ID NO.2、SEQ ID NO.3/SEQ ID NO.4、SEQ ID NO.5/SEQ ID NO.6、SEQ ID NO.7/SEQ ID NO.8、SEQ ID NO.9/SEQ ID NO.10、SEQ ID NO.11/SEQ ID NO.12、SEQ ID NO.13/SEQ ID NO.14、SEQ ID NO.15/SEQ ID NO.16、SEQ ID NO.17/SEQ ID NO.18、SEQ ID NO.19/SEQ ID NO.20、SEQ ID NO.21/SEQ ID NO.22、SEQ ID NO.23/SEQ ID NO.24、SEQ ID NO.25/SEQ ID NO.26、SEQ ID NO.27/SEQ ID NO.28、SEQ ID NO.29/SEQ ID NO.30、SEQ ID NO.31/SEQ ID NO.32、SEQ ID NO.33/SEQ ID NO.34、SEQ ID NO.35/SEQ ID NO.36、SEQ ID NO.37/SEQ ID NO.38、SEQ ID NO.39/SEQ ID NO.40、SEQ ID NO.41/SEQ ID NO.42、SEQ ID NO.43/SEQ ID NO.44、SEQ ID NO.45/SEQ ID NO.46、SEQ ID NO.47/SEQ ID NO.48、SEQ ID NO.49/SEQ ID NO.50、SEQ ID NO.51/SEQ ID NO.52、SEQ ID NO.53/SEQ ID NO.54、SEQ ID NO.55/SEQ ID NO.56、SEQ ID NO.57/SEQ ID NO.58、SEQ ID NO.59/SEQ ID NO.60、SEQ ID NO.61/SEQ ID NO.62、SEQ ID NO.63/SEQ ID NO.64、SEQ ID NO.65/SEQ ID NO.66、SEQ ID NO.67/SEQ ID NO.68、SEQ ID NO.69/SEQ ID NO.70、SEQ ID NO.71/SEQ ID NO.72、SEQ ID NO.73/SEQ ID NO.74、SEQ ID NO.75/SEQ ID NO.76、SEQ ID NO.77/SEQ ID NO.78、SEQ ID NO.79/SEQ ID NO.80、SEQ ID NO.81/SEQ ID NO.82、SEQ ID NO.83/SEQ ID NO.84、SEQ ID NO.85/SEQ ID NO.86、SEQ ID NO.87/SEQ ID NO.88、SEQ ID NO.89/SEQ ID NO.90、SEQ ID NO.91/SEQ ID NO.92、SEQ ID NO.93/SEQ ID NO.94、SEQ ID NO.95/SEQ ID NO.96、SEQ ID NO.97/SEQ ID NO.98、SEQ ID NO.99/SEQ ID NO.100、SEQ ID NO.101/SEQ ID NO.102、SEQ ID NO.103/SEQ ID NO.104、SEQ ID NO.105/SEQ ID NO.106、SEQ ID NO.107/SEQ ID NO.108、SEQ ID NO.109/SEQ ID NO.110、SEQ ID NO.111/SEQ ID NO.112、SEQ ID NO.113/SEQ ID NO.114、SEQ ID NO.115/SEQ ID NO.116、SEQ ID NO.117/SEQ ID

NO.118、SEQ ID NO.119/SEQ ID NO.120、SEQ ID NO.121/SEQ ID NO.122、SEQ ID NO.123/SEQ ID NO.124、SEQ ID NO.125/SEQ ID NO.126、SEQ ID NO.127/SEQ ID NO.128、SEQ ID NO.129/SEQ ID NO.130、SEQ ID NO.131/SEQ ID NO.132、SEQ ID NO.133/SEQ ID NO.134、SEQ ID NO.135/SEQ ID NO.136、SEQ ID NO.137/SEQ ID NO.138、SEQ ID NO.139/SEQ ID NO.140、SEQ ID NO.141/SEQ ID NO.142、SEQ ID NO.143/SEQ ID NO.144、SEQ ID NO.145/SEQ ID NO.146、SEQ ID NO.147/SEQ ID NO.148、SEQ ID NO.149/SEQ ID NO.150、SEQ ID NO.151/SEQ ID NO.152、SEQ ID NO.153/SEQ ID NO.154、SEQ ID NO.155/SEQ ID NO.156、SEQ ID NO.157/SEQ ID NO.158、SEQ ID NO.159/SEQ ID NO.160、SEQ ID NO.161/SEQ ID NO.162、SEQ ID NO.163/SEQ ID NO.164、SEQ ID NO.165/SEQ ID NO.166、SEQ ID NO.167/SEQ ID NO.168、SEQ ID NO.169/SEQ ID NO.170、SEQ ID NO.171/SEQ ID NO.172、SEQ ID NO.173/SEQ ID NO.174、SEQ ID NO.175/SEQ ID NO.176、SEQ ID NO.177/SEQ ID NO.178、SEQ ID NO.179/SEQ ID NO.180、SEQ ID NO.181/SEQ ID NO.182、SEQ ID NO.183/SEQ ID NO.184、SEQ ID NO.185/SEQ ID NO.186、SEQ ID NO.187/SEQ ID NO.188、SEQ ID NO.189/SEQ ID NO.190、SEQ ID NO.191/SEQ ID NO.192、SEQ ID NO.193/SEQ ID NO.194、SEQ ID NO.195/SEQ ID NO.196、SEQ ID NO.197/SEQ ID NO.198、SEQ ID NO.199/SEQ ID NO.200、SEQ ID NO.201/SEQ ID NO.202、SEQ ID NO.203/SEQ ID NO.204、SEQ ID NO.205/SEQ ID NO.206、SEQ ID NO.207/SEQ ID NO.208、SEQ ID NO.209/SEQ ID NO.210、SEQ ID NO.211/SEQ ID NO.212、SEQ ID NO.213/SEQ ID NO.214、SEQ ID NO.215/SEQ ID NO.216、SEQ ID NO.217/SEQ ID NO.218、SEQ ID NO.219/SEQ ID NO.220、SEQ ID NO.221/SEQ ID NO.222、SEQ ID NO.223/SEQ ID NO.224、SEQ ID NO.225/SEQ ID NO.226、SEQ ID NO.227/SEQ ID NO.228、SEQ ID NO.229/SEQ ID NO.230、SEQ ID NO.231/SEQ ID NO.232、SEQ ID NO.233/SEQ ID NO.234、SEQ ID NO.235/SEQ ID NO.236、SEQ ID NO.237/SEQ ID NO.238、SEQ ID NO.239/SEQ ID NO.240、SEQ ID NO.241/SEQ ID NO.242,及其组合。

[0037] 优选地,所述以此治疗的广谱哺乳动物癌症选自:卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、骨髓瘤、原始神经母细胞性的CNS瘤、单核细胞性白血病、B细胞性白血病、T细胞性白血病、B细胞性淋巴瘤、T细胞性淋巴瘤、肥大细胞性肿瘤及其组合。优选地,所述自身免疫性疾病或炎性疾病选自:肠粘膜炎、结肠炎相关的消耗病、多发性硬化症、全身性红斑狼疮、病毒感染、类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病、克罗恩病(Cohn's disease)和炎症性肠病。

[0038] “抗原结合蛋白”是包括以下部分的蛋白:与抗原结合的部分;以及可选地,允许抗原结合部分采取促进抗原结合蛋白与蛋白的结合的构型的支架或骨架部分。抗原结合蛋白的例子包括抗体、抗体片段(例如,抗体的抗原结合部分)、抗体衍生物和抗体类似物。该抗原结合蛋白可以包括,例如,具有接枝的CDRs或CDRs衍生物的替代蛋白支架或人工支架。所述支架包括但不限于,包含引入了突变(例如用于稳定该抗原结合蛋白的三维结构的突变)的抗体衍生支架,以及包括例如生物可相容聚合物的全合成支架。例如参见:Korndorfer et al.,2003,Proteins:Structure,Function,and Bioinformatics,Volume 53,Issue 1:121-129;Roque et al.,2004,Biotechnol.Prog.20:639-654。此外,可以使用多肽抗体模拟物(“PAMs”),以及基于以纤维蛋白连接素成分为支架的抗体模拟物的支架。

[0039] 抗原结合蛋白可以具有,例如,天然存在的免疫球蛋白的结构。“免疫球蛋白”是四聚物分子。在天然存在的球蛋白中,每个四聚物由2对相同的多肽链组成,每对中有一条

“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50–70kDa)。每条链的氨基末端部分包括约100–110或以上氨基酸的可变区,主要负责抗原识别。每条链的羧基末端部分具有恒定区,主要负责效应子功能。人轻链归类为 κ (kappa) 或 λ (lambda) 轻链;重链归类为 μ (mu)、 Δ (delta)、 γ (gamma)、 α (alpha) 或 ϵ (epsilon),分别令抗体的种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链中,可变区和恒定区由约12个或以上氨基酸的“J”区连接,其中重链还包括一个含约10个或以上氨基酸的“D”区。一般请参见Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (在此为通用目的以引用方式全文引入)。每对轻/重链的可变域组成了抗体结合位点,因此一个完整的免疫球蛋白具有2个结合位点。

[0040] 天然存在的免疫球蛋白链具有的相同通用结构为相对保守骨架区 (FR) 连接3个高变区(也称为互补决定区或CDRs)。从N-端到C-端,轻链和重链均包含以下域:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。每个域中的氨基酸分配与Kabat et al.在Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991中所述一致。其他的免疫球蛋白链氨基酸编号系统包括IMGT.RTM. (国际免疫遗传学信息系统 (International Immunogenetics information system); Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol. 29:185–203; 2005) 和AHO (Honegger and Pluckthun, J. Mol. Biol. 309 (3):657–670; 2001)。

[0041] 抗体可以从含多样化抗原特异性免疫球蛋白的血清或血浆等来源制得。如果此类抗体进行亲和纯化,则能够针对特定抗原特异性进行富集强化。所述抗体富集制剂通常由低于约10%的针对特定抗原具有特定结合活性的抗体组成。将这些制剂经过几轮亲和纯化,能够增加针对抗原具有特定结合活性的抗体的比例。以此方式制备的抗体通常称为“单特异性”。单特异性抗体制剂可以由约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或99.9%的针对特定抗原具有特定结合活性的抗体组成。

[0042] “抗体”指的是完整免疫球蛋白或其能与完整抗体为特异结合而竞争的抗原结合部分,除非另有说明。抗原结合部分可以由重组DNA技术或完整抗体的酶切或化学裂解法制备。抗原结合部分包括但不限于:Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、域抗体(dAbs),以及互补决定区(CDR)片段、单链抗体(scFv)、嵌合抗体、二聚体、三聚体、四聚体和至少包含足以令特定抗原与多肽结合的免疫球蛋白部分的多肽。

[0043] Fab片段是具有V_L、V_H、C_L和C_{H1}域的单价片段;F(ab')₂片段是具有2个Fab片段的二价片段,其Fab片段在铰链区处由二硫键连接;Fv片段具有抗体单臂的V_L和V_H域;dAb片段具有V_H域、V_L域或具有V_H域或V_L域的抗原结合片段(美国专利6846634、6696245;美国申请公开20/0202512;2004/0202995;2004/0038291;2004/0009507;2003/0039958;以及Ward et al., Nature 341:544–546, 1989)。

[0044] 单链抗体(scFv)是一种抗体,其中V_L和V_H域由连接子(例如,氨基酸残基合成序列)连接以形成连续蛋白链,且该连接子的长度足以允许该蛋白链自身折叠并形成单价抗原结合位点(参见例如Bird et al., 1988, Science 242:423–26 and Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879–83)。二聚体是含有两条多肽链的二价抗体,其中每条多肽链包括由连接子连接的V_L和V_H域,且该连接子长度短,不允许同一条链上的两个域之间配对,由此每个域能够与另一条多肽链上的互补域配对(参见例如Holliger et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444–48, and Poljak et al., 1994, Structure 2:1121–

23)。若二聚体的2条多肽链相同,则其配对所得的二聚体将具有2个相同的抗原决定位点。具有不同序列的多肽链可用于形成具有2个不同抗原结合位点的二聚体。类似地,三聚体和四聚体分别是含有3个或4个多肽链并分别形成3个或4个抗原结合位点(可以相同或不同)的抗体。

[0045] 可以使用Kabat et al.*supra*;Lefranc et al.,*supra*和/或Honegger and Pluckthun,*supra*所描述的体系,来识别特定抗体的互补决定区(CDRs)和骨架区(FR)。一个分子中可以共价或非共价地包含一个或多个CDRs,来使其成为抗原结合蛋白。抗原结合蛋白可以并入作为较大多肽链的一部分的CDR(s),可以将该CDR(s)共价连接另一个多肽链,或可以非共价地连接该CDR(s)。所述CDRs允许该抗原结合蛋白与所需的特定抗原进行特异结合。

[0046] 抗原结合蛋白可以具有一个或多个结合位点。若有超过一个结合位点,这些结合位点可以相同或不同。例如,天然存在的人免疫球蛋白典型地具有2个相同结合位点,而“双特异”或“双官能团”抗体则具有2个不同结合位点。

[0047] 术语“人抗体”包括具有源于人免疫球蛋白序列的一个或多个可变域和恒定域的所有抗体。在一个实施例中,所有的可变域和恒定域均源自人免疫球蛋白序列(全人抗体)。这些抗体可以从多种途径制备,下文对此进行了举例,包括通过与小鼠的目标抗原的免疫反应,其中小鼠经过基因改造以表达源自人重链和/或轻链编码基因的抗体。

[0048] 人源化抗体的序列不同于源自非人物种的抗体序列,其差别在于一个或多个氨基酸的取代、删除和/或添加,由此令该人源化抗体在对人类对象给药时,引起免疫反应的可能性低于非人物种抗体,和/或引起的免疫反应严重性降低。在一个实施例中,非人物种抗体的重链和/或轻链的骨架和恒定区中的某些氨基酸突变,以产生人源化抗体。在又一个实施例中,人抗体的恒定区融合至非人物种的可变域。在又一个实施例中,非人抗体的一个或多个CDR序列中的一个或多个氨基酸残基改变,以降低该非人抗体向人类对象给药时的可能的免疫原性,其中改变的氨基酸残基要么对于该抗体与其抗原的免疫特异结合来说并不重要,或该氨基酸序列的改变是保守变化,由此该人源化抗体与抗原的结合并不显著差于该非人抗体与抗原的结合。如何制备人源化抗体的示例可以参见美国专利6054297; 5886152和5877293。

[0049] 术语“嵌合抗体”指的是含有来自一个抗体的一个或多个区和来自一个或多个其他抗体的一个或多个区的抗体。在一个实施例中,一个或多个CDRs源自人抗PD-L1抗体。在另一个实施例中,所有CDRs都源自人抗PD-L1抗体。在另一个实施例中,源自多个人抗PD-L1抗体的CDRs混合搭配在嵌合抗体中。例如,嵌合抗体可以包括来自第一个人抗PAR-2抗体的轻链的CDR1、来自第二个人抗PD-L1抗体的轻链的CDR2和CDR3,以及来自第三个抗PD-L1抗体的重链的CDRs。其他组合也是可能的。

[0050] 此外,骨架区可以来自相同的抗PD-L1抗体之一,一个或多个不同抗体(例如人抗体),或来自人源化抗体。在一个嵌合抗体的实施例中,其重链和/或轻链的局部等同于、同源于或来源于:特定物种的抗体,或类属于特定抗体类型或亚类的抗体;且所述链的剩余部分等同于、同源于或来源于:另一个特定物种的抗体,或类属于另一个特定抗体类型或亚类的抗体。还包括所述抗体具有所需生物活性的片段(即,能够特异性结合PD-L1的能力)。

[0051] “中和抗体”或“抑制抗体”是当过量抗PD-L1抗体令激活量降低至少约20%(使用

如本文实施例中所述的化验)时,对PD-L1的蛋白水解激活进行抑制的抗体。在各实施例中,抗原结合蛋白将PD-L1的蛋白水解激活量降低至少30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%和99.9%。

[0052] 本领域技术人员根据本说明书的教导并使用本领域熟知的技术,能够容易地制备抗体片段或类似物。片段或类似物的氨基末端和羧基末端优选为靠近功能域的边界。可以通过将核苷酸和/或氨基酸序列数据与公共或私人序列数据库,来识别结构域和功能域。可以使用计算机化的比较方法来识别存在于已知结构和/或功能的其他蛋白中的序列基序或预期蛋白构造域。用于识别折叠为已知三维结构的蛋白质序列的方法是已知的,参见Bowie et al.,1991,Science 253:164。

[0053] “CDR接枝抗体”是含有来自特定物种或种型抗体的一个或多个CDRs和来自相同或不同物种或种型的另一抗体的骨架的抗体。

[0054] “多特异抗体”是设别一种或多种抗原上的多个表位的抗体。此类型抗体的一个子类为“双特异抗体”,其识别相同或不同抗体上的两个不同表位。

[0055] 若抗原结合蛋白在结合抗原(例如人PD-L1)时的解离常数为1nM或以下,则称其与抗原“特异结合”。

[0056] “抗原结合域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”是指抗原结合蛋白上含有与抗原相互作用的氨基酸残基(或其他化学部分)并有利于该抗原结合蛋白对该抗原的特异性和亲和性的部分。对于与其抗原特异结合的抗体而言,这包括其至少一个CDR域的至少一部分。

[0057] “表位”是分子上连接抗原结合蛋白(例如,抗体)的部分。表位可以包括该分子的非邻近部分(例如,在多肽中,在多肽一级序列中并不相邻但在该多肽的三级和四级结构中相互足够靠近以被抗原结合蛋白结合的氨基酸残基)。

[0058] 两个多核苷酸或两个多肽序列的“相同百分比”是用GAP电脑程序(GCG Wisconsin Package,version10.3(Accelrys, San Diego, Calif.)中的一部分)以其默认参数来比较序列而确定的。

[0059] 术语“多核苷酸”、“寡核苷酸”和“核酸”在全文中可交换地使用,其包括DNA分子(例如cDNA或基因组DNA)、RNA基因组(例如mRNA)、以核苷酸类似物生成的DNA或RNA类似物(例如,肽核酸和非天然存在核苷酸类似物)及其杂合体。核酸分子可以是单链或双链的。在一个实施例中,本发明的核酸分子包括编码抗体或其片段、衍生物、突变蛋白或变体的连续开放阅读框。

[0060] 若两条单链多核苷酸的序列能够反向平行对齐,使得一条多核苷酸中的每个核苷酸都与另一条多核苷酸上的互补核苷酸相对,而不存在间隙,且各序列的5'端或3'端也没有不配对的核苷酸,则称这两条多核苷酸互为“互补链”。若两条多核苷酸可在中等严格条件下相互杂交,则称其“互补”。因此,一条多核苷酸可以在并非对方互补链的情况下与另一条多核苷酸互补。

[0061] “载体”是一种可用于将另一条与之连接的核酸引入细胞的核酸。一种载体类型是“质粒”,即可供额外核酸片段连接的线形或环形双链DNA分子。另一种载体类型是病毒载体(例如复制缺陷反转录病毒、腺病毒和腺相关病毒),其中额外DNA片段可引入病毒基因组中。某些载体被引入宿主细胞后能够进行自主复制(例如,含有细菌复制起点的细菌载体和

附加体哺乳类载体)。其他载体(例如,非附加体哺乳类载体)当引入宿主细胞时,整合入宿主细胞的基因组,由此随着宿主基因组进行复制。“表达载体”是一种能够进行指定多核苷酸表达的载体类型。

[0062] 当核苷酸序列所连接的调控序列影响该核苷酸序列的表达(例如表达水平、时机或位点)时,则称该核苷酸序列“可操作地”连接到该调控序列。“调控序列”是能够影响与之可操作地连接的核酸的表达(例如表达水平、时机或位点)的核酸。例如,调控序列可以直接对其所调控的核酸起作用,或通过一个或多个其他分子(例如与该调控序列和/或核酸结合的多肽)来起作用。调控序列的例子包括启动子、增强子和其他表达控制元件(例如,多腺苷酸化信号)。调控序列的其他例子记载在例如Goeddel,1990, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology* 185, Academic Press, San Diego, Calif. 和 Baron et al., 1995, *Nucleic Acids Res.* 23:3605-06中。

[0063] “宿主细胞”是可用于表达核酸(例如本发明的核酸)的细胞。宿主细胞可以是原核细胞,例如E. coli;或真核细胞,例如真核单细胞(如酵母菌或其他真菌)、植物细胞(例如,烟草或番茄植物细胞)、动物细胞(如人细胞、猴细胞、仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞或昆虫细胞)或杂种细胞。宿主细胞的例子包括猴肾细胞COS-7系(ATCC CRL 1651)(参见Gluzman et al., 1981, *Cell* 23:175)、L细胞、C127细胞、3T3细胞(ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或其衍生物(例如Veggie CHO)和在无血清培养基上生长的相关细胞系(参见Rasmussen et al., 1998, *Cytotechnology* 28:31),或CHO的DX-B11品系(缺少DHFR)(参见Urlaub et al., 1980, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-20)、HeLa细胞、BHK(ATCC CRL 10)细胞系、源于非洲绿猴肾细胞系CV1的CV1/EBNA细胞系(ATCC CCL 70)(参见McMahan et al., 1991, *EMBO J.* 10:2821)、人胚肾细胞(例如293、293EBNA或MSR 293)、人表皮A431细胞、人Colo205细胞、其他转化灵长类细胞系、正常二倍体细胞、源于初生组织和初生外植体的体外培养所得的细胞系、HL-60、U937、HaK或Jurkat细胞。典型地,宿主细胞是能够以编码多肽且能够在该宿主细胞中表达的核酸转化或转染得到的培养细胞。术语“重组宿主细胞”可用于表示已经用需表达的核酸来转化或转染的宿主细胞。宿主细胞还可以是指包含该核酸,但在调控序列被引入该宿主细胞并与该核酸可操作连接以前,并不以所需表达水平来表达该核酸的细胞。应当理解,术语“宿主细胞”并不单指特定的对象细胞,而是也指所述细胞的后代或潜在后代。因为由于例如突变或环境影响的存在,后代中可能发生某些修饰,使得这些后代事实上与其亲代细胞并不等同,但其仍应属于本文中的“宿主细胞”术语所涵盖的范围。

[0064] 优选地,所述以此治疗的广谱哺乳动物癌症选自:卵巢癌、结肠癌、乳腺癌、肺癌、骨髓瘤、原始神经母细胞性的CNS瘤、单核细胞性白血病、B细胞性白血病、T细胞性白血病、B细胞性淋巴瘤、T细胞性淋巴瘤、肥大细胞性肿瘤及其组合。

[0065] 本申请的多肽可使用本领域已知的任何标准方法制得。在一个实施例中,所述多肽是以DNA重组的方法,通过将编码该多肽的核酸序列(例如,cDNA)插入重组表达载体,并在促进表达的条件下表达该DNA序列来制得的。

[0066] 编码本文公开的各种多肽的核酸可以化学合成制得。可以选择密码子使用来提高细胞中的表达。所述密码子使用取决于所选择的细胞类型。E. coli和其他细菌,以及哺乳类细胞、植物细胞、酵母菌细胞和昆虫细胞,都已经发展了专门的密码子使用模式。参见示

例:Mayfield et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA.2003 100 (2):438-42;Sinclair et al.Protein Expr.Purif.2002 (1):96-105;Connell N D.Curr.Opin.Biotechnol.2001 12 (5):446-9;Makrides et al.Microbiol.Rev.1996 60 (3):512-38;和Sharp et al.Yeast.1991 7 (7):657-78)。

[0067] 用于核酸操作的常见技术描述例如可参见:Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,Vols.1-3,Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ed.,1989;或Ausubel et al.,Current Protocols in MolecularBiology (Green Publishing and Wiley-Interscience:New York,1987) 及其定期更新,在此以引用方式并入本文。编码该多肽的DNA可操作地连接在源于哺乳类、病毒或昆虫基因的适当转录或翻译调节因子上。所述调节因子包括转录启动子、可选的用于控制转录的操纵子序列、编码适当 mRNA核糖体结合位点的序列以及控制转录和翻译终止的序列。在宿主中进行复制的能力,通常是借由复制起点赋予的,而且此外还包含了用于帮助识别转化体的选择基因。

[0068] 重组DNA还可以包括可能对纯化蛋白有用的任何蛋白标记序列种类。蛋白标记的例子包括但不限于组氨酸标记、FLAG标记、myc标记、HA标记或GST标记。适用于细菌、真菌、酵母菌和哺乳类细胞宿主的克隆和表达载体可以参见:Cloning Vectors:A Laboratory Manual, (Elsevier,N.Y.,1985)。

[0069] 采取适用于宿主细胞的方法将该表达结构引入宿主细胞。本领域已知有各种用于将核酸引入宿主细胞的方法,包括但不限于:电穿孔;以氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖 (DEAE-dextran) 或其他物质进行的转染;微弹轰击法 (microprojectile bombardment); 脂质转染;以及,感染 (其中载体充当感染原)。适当的宿主细胞包括原核细胞、酵母菌、哺乳类细胞或细菌细胞。

[0070] 适当的细菌包括革兰氏阴性或革兰氏阳性生物,例如,E.coli或Bacillus spp.酵母菌,优选为Saccharomyces菌种 (例如S.cerevisiae),也可以用于多肽制备。各种哺乳类或昆虫细胞培养体系也可用于表达重组蛋白。用于在昆虫细胞中制备外源蛋白的Baculovirus体系可参见综述:Luckow and Summers, (Bio/Technology,6:47,1988)。适当的哺乳类宿主细胞系的例子包括内皮细胞、COS-7猴肾细胞、CV-1、L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢 (CHO)、人胚肾细胞、HeLa、293,293T和BHK细胞系。通过培养适当的宿主/载体体系来表达重组蛋白,以制备纯化多肽。在许多应用中,本文公开的众多多肽的小尺寸使得在E.coli中表达成为优选表达方法。然后,从培养基或细胞提取物中纯化该蛋白。

[0071] 本文所公开的蛋白还可以使用细胞翻译体系来制备。为此,必须对编码该多肽的核酸进行修饰,以允许体外转录以产生mRNA并允许该mRNA在所用的特定无细胞体系 (真核 (例如哺乳类或酵母菌) 无细胞翻译体系或原核 (例如细菌) 无细胞翻译体系) 中进行无细胞翻译。

[0072] PD-L1结合性多肽还可以通过化学合成来制备 (例如,按照Solid Phase Peptide Synthesis,2nd ed.,1984,The Pierce Chemical Co.,Rockford,Ill.中所记载的方法)。也可以通过化学合成来对蛋白进行修饰。

[0073] 本发明中的所述多肽可以通过蛋白化学领域众所周知的蛋白分离/纯化方法进行纯化。非限制性的例子包括:提取、重结晶、盐析 (例如,硫酸铵或硫酸钠)、离心、渗析、超滤、吸附层析、离子交换层析、疏水层析、正相层析、反相层析、凝胶过滤、凝胶渗透层析、亲和层

析、电泳、逆流分布或其任意组合。纯化后,多肽可以交换入不同缓冲液,和/或以本领域所知各种方法中的任一种(包括但不限于过滤和渗析)浓缩。

[0074] 纯化多肽优选为具有至少85%纯度,更优选的纯度为至少95%,最优选纯度为至少98%。无论该纯度的确切数值是多少,该多肽的纯度足以用作医药产品。

[0075] 多肽的翻译后修饰

[0076] 在一些实施例中,本发明的结合性多肽还可以包括翻译后修饰。示范性翻译后蛋白修饰包括磷酸化、乙酰化、甲基化、在一些实施例中,本发明的结合性多肽还可以包括翻译后修饰。示范性翻译后蛋白修饰包括磷酸化、乙酰化、甲基化、ADP-核糖基化、泛素化、糖基化、羧基化、类泛素化、生物素酰化或添加多肽侧链或疏水基。由此一来,修饰后的可溶性多肽可能含有非氨基酸成分,例如脂类、多糖或单糖、磷酸。糖基化的一种优选形式为唾液酸化,其将一个或多个唾液酸部分链接至所属多肽。唾液酸部分提高蛋白的可溶性及血清半排出期,同时还降低其可能的免疫原性。参见Raju et al. *Biochemistry*. 2001 31;40 (30):8868-76。可以测试所述非氨基酸成分对多肽功能性的影响以了解其对PD-L1或PD-1功能的拮抗作用(例如其对血管生成或肿瘤生长的抑制作用)。

[0077] 在一个特定实施例中,所述所述可溶性多肽的修饰形式包括将所述可溶性多肽链接至非蛋白质高分子。在一个特定实施例中,所述高分子为聚乙二醇(PEG)、聚丙醇或聚氧化烯烃,如美国专利4640835;4496689;4301144;4670417;4791192或4179337所述。

[0078] PEG是可溶于水的聚合物,其市面有售,或可以根据本领域所熟知的方法(Sandler and Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, New York, Vol. 3, pages 138-161)通过乙二醇的开环聚合反应制备而成。术语“PEG”用于广泛涵盖任何聚乙二醇分子,无论其大小或PEG末端的修饰为何,且可以用以下公式代表: $X-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$ (1), 其中 $n=20-2300$ 且X为H或末端修饰(例如 C_{1-4} 烷基)。在一个实施例中,本发明的PEG的一个末端以羟基或甲氧基结尾,即X为H或 CH_3 (“甲氧基PEG”)。PEG还可以进一步包括:结合反应所必需的化学基团;源于该分子的化学合成的化学基团;或作为该分子的部分的最佳距离的间隔子的化学基团。此外,所述PEG可以由一个或多个连接在一起的PEG侧链组成。具有多个PEG链的PEGs称为多臂或分支PEGs。分支PEGs可以通过例如向各种多元醇(包括甘油、季戊四醇、山梨醇)添加聚氧化乙烯来制备。例如,可以从季戊四醇和环氧乙烷制备4臂分支PEG。分支PEG参见例如EP-A0473084和美国专利5932462所述。PEGs的一种形式包括两个通过赖氨酸的主要氨基链接的PEG侧链(PEG2) (Monfardini et al., *Bioconjugate Chem.* 6 (1995) 62-69)。

[0079] 虽然PEG是众所周知的,但就我们所知,这是首次验证聚乙二醇化 $^{10}F_n3$ 多肽可以被聚乙二醇化并保持配体结合活性。在一个优选实施例中,聚乙二醇化 $^{10}F_n3$ 多肽是由定点聚乙二醇化制备的,尤其是通过PEG与N端或C端的半胱氨酸缀合。由此一来,本发明提供了一种具有提高的药代动力学性质的靶向结合 $^{10}F_n3$ 多肽,所述多肽包括:具有约80至约150个氨基酸的 $^{10}F_n3$ 域,其中所述 $^{10}F_n3$ 域的至少一个环参与了靶向结合;以及,共价结合的PEG部分,其中所述 $^{10}F_n3$ 多肽与靶向目标结合的 K_D 小于100nM且在哺乳类中的半排出率小于30mL/hr/kg。该PEG部分可以通过定点聚乙二醇化来与 $^{10}F_n3$ 多肽连接,例如通过与Cys残基连接,其中该Cys残基可以位于该 $^{10}F_n3$ 多肽的N端或位于N端和最N端 β 或 β 样链之间,或位于该 $^{10}F_n3$ 多肽的C端或位于C端和最C端 β 或 β 样链之间。Cys残基也可以位于其他位置,尤其是任何不参与靶向结合的环上。PEG部分还可以通过其他化学方式连接,包括通过与胺类缀合。

[0080] PEG与多肽或蛋白的缀合通常涉及PEG激活以及已激活的PEG中间体与靶蛋白/多肽的直接结合,或与连接子的结合后,连接子被激活并连接至靶蛋白/多肽(参见Abuchowski et al., J.Biol.Chem., 252, 3571 (1977) and J.Biol.Chem., 252, 3582 (1977), Zalipsky, et al., 以及Harris et al., in: Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications; (J.M.Harris ed.) Plenum Press: New York, 1992; Chap. 21 and 22)。注意,含有PEG分子的结合性多肽亦称为缀合蛋白,其中缺少PEG分子附着的该蛋白称为未缀合蛋白。

[0081] 可以选择各种分子量形式的PEG(例如,约1000道尔顿(Da)-100000Da ($n=20\sim 2300$))来连接至PD-L1结合性多肽。PEG中得重复单元数“ n ”是根据以道尔顿为单位的分子量的近似值。优选地,一个激活的连接子上的PEG的总分子量适合于医药用途。因此,在一个实施例中,所述PEG分子的分子量不超过100000Da。例如,若3个PEG分子连接在链接子上,而每个PEG分子具有相同的分子量(12000Da,每个 n 约为270),那么连接子上的PEG总分子量为约36000Da(总 n 为约820)。连接在连接子上的PEG分子量也可以不同,例如,在连接子上的3个PEG分子中,其中可以有2个各5000Da(每个 n 为约110)和1个12000Da(n 为约270)的PEG分子。

[0082] 本发明的一个具体实施例中,PD-L1结合性多肽共价连接在通式 $--CO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$ 的一个聚(乙二醇)基团上,其中所述聚(乙二醇)基团的一CO(即羰基)与所述结合性多肽的一个氨基形成酰胺键; R 为低烷基; x 为2或3; m 为约450-约950;且 n 和 m 的选择使得所述结合物减去结合性多肽的分子量为约10-40kDa。在一个实施例中,结合性多肽的赖氨酸的6-氨基为可用(自由)氨基。

[0083] 上述结合物可以更具体地由通式(II)表示: $P--NHCO--(CH_2)_x--(OCH_2CH_2)_m--OR$ (II),其中 P 为如本文所述的结合性多肽的基团(即无与通式(II)所示羰基形成酰胺的一个或多个氨基);且其中 R 为低级烷基; x 为2或3; m 为约450至约950,且其选择在于使得缀合物分子量减去结合性多肽分子量的差值为约10-40Da。本文中所称的“ m ”的指定范围具有定向含义。在任何情况下,“ m ”的确切范围由PEG基团的分子量决定。

[0084] 本领域技术人员可以选择合适的PEG分子量,例如基于聚乙二醇化结合性多肽的治疗用法、所需剂量、循环时间、蛋白水解抗性、免疫原性和其他考量。欲探讨PEG及其在促进蛋白质性质方面的用途,参见Katre, Advanced Drug Delivery Reviews 10:91-114 (1993)。

[0085] 在一个实施例中,可以激活PEG分子并与结合性多肽上的氨基反应,例如赖氨酸(Bencham et al., Anal. Biochem., 131, 25 (1983); Veronese et al., Appl. Biochem., 11, 141 (1985).; Zalipsky et al., Polymeric Drugs and Drug Delivery Systems, adrs 9-110 ACS Symposium Series 469 (1999); Zalipsky et al., Europ. Polym. J., 19, 1177-1183 (1983); Delgado et al., Biotechnology and Applied Biochemistry, 12, 119-128 (1990))。

[0086] 在一个特定实施例中,使用PEG的碳酸酯来形成该聚乙二醇化结合性多肽缀合物。可以用 N,N' -二琥珀酰亚胺碳酸酯(N,N' -disuccinimidyl carbonate, DSC)与PEG反应以形成活性混合PEG-琥珀酰亚胺碳酸酯,随后可用该产物与连接肽的亲核基团或结合多肽的氨基反应(参见美国专利5281698和5932462)。在一种相似反应类型中,可以用1,1'-(二苯并

三唑) 碳酸酯(1,1'-(dibenzotriazolyl) carbonate) 和二-(2-吡啶) 碳酸酯(di-(2-pyridyl) carbonate) 分别与PEG反应以形成PEG-苯并三唑和PEG-吡啶混合碳酸酯(美国专利5382657)。

[0087] 可以根据本领域中的现有方法来进行^{10F}n₃多肽的聚乙二醇化,例如通过令结合性多肽与亲电子活性PEGs(供应商Shearwater Corp.,USA,www.shearwatercorp.com)反应。本发明的优选PEG试剂例如N-羟基琥珀酰亚胺丙酸酯(PEG-SPA)、丁酸酯(PEG-SBA)、PEG-琥珀酰亚胺丙酸酯或带支链的N-羟基琥珀酰亚胺(例如mPEG2-NHS)(Monfardini et al., Bioconjugate Chem.6(1995)62-69)。此类方法可用于在结合性多肽赖氨酸的ε-氨基处或结合性多肽的N端氨基处进行聚乙二醇化。

[0088] 在又一个实施例中,PEG分子可以连接在结合性多肽的巯基上(Sartore et al., Appl.Biochem.Biotechnol.,27,45(1991);Morpurgo et al.,Biocon.Chem.,7,363-368(1996);Goodson et al.,Bio/Technology(1990)8,343;美国专利5766897)。美国专利6610281和5766897描述了可连接至巯基的示例反应PEG种类。

[0089] 在一些实施例中,PEG分子缀合在结合性多肽的半胱氨酸残基上,这些半胱氨酸残基是该结合性多肽上的原生残基;而在其他一些实施例中,一个或多个半胱氨酸残基被设计引入该结合性多肽。可以向结合性多肽编码序列引入突变,来产生半胱氨酸残基。这可以通过例如令一个或多个氨基酸残基突变成为半胱氨酸残基来达成。用于突变为半胱氨酸残基的优选氨基酸包括丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸和其他亲水残基。优选地,用于突变为半胱氨酸的残基是暴露在表面的残基。用于根据基本序列或蛋白来预测残基的表面可接触性的算法在本领域中是众所周知的。可选地,若已经解出了结合性多肽的设计和演化的基础骨架的晶体结构,则可以对比结合性多肽的氨基酸残基来预测表面残基(Himanen et al., Nature.(2001)20-27;414(6866):933-8),由此识别表面暴露的残基。在一个实施例中,半胱氨酸残基被引入结合性多肽的N端和/或C端或其附近,或引入环区中。

[0090] 在一些实施例中,该聚乙二醇化结合性多肽包括共价连接在N端氨基酸的α-氨基上的PEG分子。位点特异性的N端还原胺化反应如Pepinsky et al.,(2001)JPET,297,1059和美国专利5824784所述。PEG-醛在采用其他可用亲核氨基的蛋白的还原胺化反应中的用途,如美国专利4002531、Wieder et al.,(1979)J.Biol.Chem.254,12579和Chamow et al.,(1994)Bioconjugate Chem.5,133所述。

[0091] 在又一个实施例中,聚乙二醇化结合性多肽包括一个或多个与连接在该结合性多肽的N端氨基酸残基的α-氨基上的连接子共价连接的PEG分子。所述途径公开于美国专利公开2002/0044921和W0094/01451中。

[0092] 在一个实施例中,结合性多肽的C端聚乙二醇化。在一个特定实施例中,通过引入C端叠氮基-蛋氨酸及随后通过施陶丁格反应连接甲基-PEG-三芳基膦化合物,从而对蛋白质的C端进行聚乙二醇化。该C端连接方法如Cazalis et al.,Bioconjug.Chem.2004;15(5):1005-1009所述。

[0093] 还可以根据W0 94/01451中所述的一般方法来制备单聚乙二醇化的结合性多肽。W0 94/01451描述了一种用于制备带有修饰后的末端氨基酸α-碳反应基团的重组多肽的方法。该方法的步骤包括生成该重组多肽,并以一个或多个生物性添加于N端α-氨基和C端α-羧基的保护基团来对其进行保护。该多肽可随后与化学保护剂反应,以选择性地保护反应

侧链基团,从而防止侧链基团被修饰。然后,以该生物保护基团的特异性剪切试剂来对该多肽进行剪切,以形成无保护的末端氨基酸 α -碳反应基团。以化学修饰试剂来修饰该无保护的末端氨基酸 α -碳反应基团。然后,对该侧链保护-末端修饰的单拷贝多肽的侧链基团解保护,以形成末端修饰的重组单拷贝多肽。该方法的步骤数量和顺序可以改变,以在该多肽的N端和/或C端氨基酸进行选择性的修饰。

[0094] 缀合反应中,结合性多肽与激活PEG的比值可以约为1:0.5至1:50,约1:1至1:30,或约1:5至1:15。本发明中,可使用各种水性缓冲液来催化PEG至结合性多肽的共价加成。在一个实施例中,所用缓冲液的pH为约7.0至9.0。在又一个实施例中,pH在略微碱性的范围内,例如从约7.5至8.5。可以使用pKa接近中性pH的缓冲液,例如磷酸缓冲液。

[0095] 可以使用本领域的常规分离和纯化技术来纯化聚乙二醇化结合性多肽,例如尺寸排阻(例如凝胶过滤)和离子交换层析法。也可以使用SDS-PAGE来分离产物。可以被分离出来的产物包括单体、二聚、三聚、多聚和未聚乙二醇化结合性多肽,以及自由PEG。单PEG缀合物的百分比控制,可以通过在洗脱峰附近汇聚更广馏分来增加该组合物中的单PEG百分比。单PEG缀合物百分比在约90%,代表着产量和活性的良好平衡。可能期望的组合物中例如至少93%或至少96%的缀合物为单PEG种类。在本发明的另一个实施例中,该单PEG缀合物百分比为90%-96%。

[0096] 在一个实施例中,本发明的该聚乙二醇化结合性多肽包括1个、2个或更多的PEG部分。在一个实施例中,该PEG部分连接在该蛋白表面的氨基酸残基上和/或远离该蛋白接触目标配体的表面。在一个实施例中,该聚乙二醇化结合性多肽中的PEG合并或总分子量为约3000-60000Da,可选为约10000-36000Da。在一个实施例中,聚乙二醇化结合性多肽中的PEG是基本线形的直链PEG。

[0097] 本发明的一个实施例中,该聚乙二醇化结合性多肽并非使用羟胺法(例如450mM羟胺(pH 6.5)在室温下反应8-16小时)从聚乙二醇化氨基酸残基水解而来,因此是稳定的。在一个实施例中,该组合物中超过80%为稳定的单PEG结合性多肽,更优选为至少90%,且最优选为至少95%。

[0098] 在又一个实施例中,本发明中的该聚乙二醇化结合性多肽优选为,相对于未修饰蛋白保持至少25%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或100%的生物活性。在一个实施例中,生物活性指的是其与PD-L1结合的能力,以KD、 k_{on} 或 k_{off} 来评估。在一个特定实施例中,该聚乙二醇化结合性多肽蛋白相对于未聚乙二醇化的结合性多肽,表现出增强的PD-L1结合能力。

[0099] 相对于未修饰结合性多肽的清除率,PEG修饰的多肽的血清清除率可以降低约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或甚至90%。该PEG修饰的多肽的半排出期($t_{1/2}$)也可能相对于未修饰蛋白得到改善。相对于未修饰结合性多肽的半排出期,该PEG修饰的多肽的半排出期可以被改善至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%或500%,或甚至1000%。在一些实施例中,该蛋白半排出期是体外测定的,例如在盐水缓冲溶液或血清中。在其他实施例中,该蛋白半排出期是体内半排出期,例如该蛋白在血清或其他动物体液中的半排出期。

[0100] 治疗剂型和给药模式

[0101] 本发明中的特点之一在于,提供了用于治疗对抑制PD-L1生物活性有应答的病症

或预防其前置症状。优选的实施例中,所述病症的特征在于炎症或细胞过度增殖。给要得技术的剂量取决于特定多肽类型及治疗中的特定症状,但能够被本领域技术人员容易地确定。一般来说,监管机构要求用作药物的蛋白试剂的制型能够使得致热源达到可接受的低水平。由此一来,药物制型通常会与其他制型非常不同,因为其几乎没有致热源,或至少仅含有由适当监管机构(例如,FDA)所确定的可接受致热源水平。

[0102] 本发明的治疗组合物可以与药学可接受稀释剂、载体或赋形剂以单位剂型一同给药。给药的非限定性示例可以是非肠道的(例如静脉注射,皮下注射)、口服或外用的。此外,可以使用任何基因治疗技术(使用编码本发明多肽的核酸),例如裸DNA递送、重组基因和载体、基于细胞的递送,包括间接体内操作患者细胞等。

[0103] 该组合物可以用丸剂、片剂、胶囊、液体或持续释放片剂的形式用于口服给药;或以液体形式用于静脉注射、皮下注射或非肠道给药;以凝胶剂、洗剂、软膏剂、乳膏剂或聚合物形式进行外用给药。

[0104] 本领域中熟知的制型方法可以参见例如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(20th ed.,ed.A.R.Gennaro A R.,2000,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.)。外用给药的制型可以例如包括赋形剂、无菌水、盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、植物原料油或氢化萘。可以使用可生物相容、可生物降解的丙交酯聚合物,丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物来控制化合物的释放。可以使用纳米颗粒剂型(如可生物降解的纳米粒子、固体脂质纳米粒、脂质体)来控制化合物的体内分布。其他潜在的有用非肠道递送体系包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。该化合物的制型浓度根据若干因素而改变,包括药物给药剂量和给药途径。

[0105] 可选地,该多肽可以作为药学可接受的盐的形式来给药,例如常用于药学产业中的无毒性酸加成盐或金属复合物。酸加成盐的例子包括:有机酸,例如醋酸、乳酸、扑酸、马来酸、柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、苯甲酸、棕榈酸、辛二酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、甲苯磺酸或三氟乙酸等;聚合酸,如单宁酸、羧甲基纤维素等;以及,无机酸。如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等等。金属复合物包括锌、铁等等。在一个实施例中、所述多肽制型中存在醋酸钠,以增加热稳定性。

[0106] 口服制型包括含有活性成分和无毒药学可接受赋形剂的混合物的片剂。所述赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂或填料(例如,蔗糖和山梨醇)、润滑剂、助流剂和防粘剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸、二氧化硅、氢化植物油或滑石)。

[0107] 用于口服的制型还可以作为可咀嚼片剂提供,或作为有效成分与惰性固体稀释剂混合的硬胶囊,或有效成分与水或油介质混合的软胶囊。

[0108] 治疗有效剂量指的是对给药对象产生疗效的剂量。确切剂量取决于需治疗的病症,且可以由本领域技术人员使用已知技术来确定查明。一般来说,该多肽的给药为每天约0.01 μ g/kg至约50mg/kg,优选为每日0.01mg/kg至约30mg/kg,最优选为每日0.1mg/kg至约20mg/kg。该多肽可以每天给药(例如每日一次、两次、三次或四次)或优选为较低频率给药(例如,每周、每两周、每三周、每月或每季度)。此外,本领域已知,可能需要根据年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、药物相互作用和疾病严重程度来调节,且可以由本领域技术人员通过常规实验来查明。

[0109] 本发明的抗体与肿瘤疫苗的药物制剂

[0110] 本发明中的抗PD-L1抗体与治疗性疫苗的联合治疗产品或制剂,能提供协同性肿瘤治疗疗效。例如,本发明中,提供了本发明的抗PD-L1抗体与“Neuvax”(一种从HER2/neu分离的E75衍生9聚物合成肽,与佐药GM-CSF联合,如美国专利8222214所述,其公开在此以引用的方式并入)。此外,本发明提供了本发明的抗PD-L1抗体与ALVAC-CEA疫苗(与癌胚抗原联合的金丝雀痘病毒)的联合。

[0111] 用法示例

[0112] 此述的PD-L1结合性蛋白及其相关变体可用于多种治疗和诊断应用中,包括通过竞争或阻断与PD-L1的结合,以及向细胞(优选为表达PD-L1的细胞)递送细胞毒性或成像部分,来抑制PD-L1的生物活性。这些分子的小尺寸和稳定结构对于药物生产,对于在需要迅速清除的某些应用中从身体内快速清除,或对于使用带有所述性质的分子来制作适当或改进的新型递送体系制剂而言,尤其具有重要价值。

[0113] 基于其作为PD-L1生物活性抑制剂的效力,本发明的多肽能够有效对抗多种癌症以及癌症并发症,例如胸膜积液和腹水。优选地,本发明的PD-L1结合性多肽可用于治疗或预防过度增生性疾病或癌症以及癌转移扩散。本发明的抗PD-L1抗体的优选适应症包括结肠直肠癌、头颈癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)和胰腺癌。癌症的非限制性例子包括膀胱癌、血液癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、软骨癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、淋巴结癌、神经组织癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、骨骼肌癌、皮肤癌、脊髓癌、脾癌、胃癌、睾丸癌、胸腺癌、甲状腺癌、气管癌、泌尿生殖道癌、输尿管癌、尿道癌、子宫癌或阴道癌。

[0114] 此外,还可以用本发明的抗PD-L1结合性多肽来治疗多种炎症病症。所述炎症病症包括例如与结肠炎相关的肠粘膜炎症消耗病、多发性硬化、全身性红斑狼疮、病毒性感染、风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和克罗恩病(Crohn's disease)。

[0115] PD-L1结合多肽可单独给药或与一种或多种附加疗法共同给予,例如化疗、放疗、免疫疗法、手术治疗或其任意组合。如上所述,在其他治疗策略中,也可以使用长期疗法或辅助疗法。

[0116] 所述方法的某些实施例中,可以共同(同时)或不同时期(前后相继)地用一种或多种多肽治疗剂给药。此外,多肽治疗剂可以与另一种类的癌症治疗或血管生成抑制化合物共同给药。

[0117] 在某些实施例中,本发明所述抗PD-L1抗体剂可单独使用。可选地,所述药剂可以与针对增殖性紊乱(如肿瘤)的治疗或预防的其他常规抗癌治疗途径组合使用。例如,所述方法可用于癌症预防药,癌症术后复发和转移预防,以及作为其他常规癌症疗法的佐药。本发明认为,常规癌症疗法(例如化疗、放疗、光疗、免疫疗法和手术)的效力可以通过使用所述多肽治疗剂来增强。

[0118] 据发现,多种常规化合物都具有抗肿瘤活性。这些化合物被用作化疗中的治疗剂,以收缩实体瘤,预防转移瘤和预防进一步生长,或降低白血病或骨髓恶性肿瘤中的恶性细胞数量。虽然化疗对治疗多种恶性肿瘤有效,但许多抗肿瘤化合物会导致有害副作用。据发现,当结合两种或以上不同治疗时,治疗可能协同作用,允许降低每种治疗的剂量,由此降低每种化合物在较高剂量下产生的有害副作用。在其他实施例中,难于以一种疗法治疗的恶性肿瘤可能会响应两种或以上不同疗法的组合疗法。

[0119] 当本发明的多肽治疗剂附随或前后相继地与其他常规抗肿瘤剂组合给药时,所述

治疗剂可能提高抗肿瘤剂的疗效,或克服所述抗肿瘤剂的细胞抗性。这能够减少抗肿瘤剂的剂量,由此降低有害副作用,或恢复抗肿瘤药在抵抗细胞中的效力。

[0120] 可用于组合抗肿瘤疗法的要学化合物包括但不限于:氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、卡介苗、比卡鲁胺、博来霉素、布舍瑞林、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉西他滨、染料木黄酮、戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、依立替康、来曲唑、亚叶酸、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸、喷司他丁、普卡霉素、吡吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、苏拉明、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾酮、硫鸟嘌呤、塞替派、二氯二茂钛、拓扑替康、曲妥珠单抗、维甲酸、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨。

[0121] 某些化疗抗肿瘤化合物可以通过其进入例如下列基团的作用机理进行分类:代谢拮抗剂/抗癌剂,例如嘧啶类似物(5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨和阿糖胞苷)和嘌呤类似物、叶酸拮抗剂和相关抑制剂(巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和2-氯脱氧腺苷(克拉屈滨));抗增殖/抗有丝分裂剂,包括天然产物如长春花生物碱(长春碱、长春新碱和长春瑞滨)、微管干扰物如紫杉烷(紫杉醇、多西他赛)、新长春碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本、epidipodophyllotoxins(依托泊苷、替尼泊苷)、DNA损伤剂(放线菌素、安吡啶、蒽环类药物、博来霉素、白消安、喜树碱、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、环磷酰胺、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、六甲密胺奥利沙伯、异环磷酰胺、美法仑、merchlorehtamine、丝裂霉素、米托蒽醌、亚硝基脲、普卡霉素、丙卡巴肼、泰素、泰索帝、替尼泊苷、三亚乙基硫代磷酰胺和依托泊苷(VP16));抗生素如更生霉素(放线菌素D)、柔红霉素、多柔比星(阿霉素)、伊达比星、蒽环类、米托蒽醌、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素;酶(L-天冬酰胺酶,其系统性地代谢L-天冬酰胺并消除无法自身合成天冬酰胺的细胞);抗血小板药物;抗增殖/抗有丝分裂烷化剂如氮芥类(氮芥、环磷酰胺和类似物、美法仑、苯丁酸氮芥)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(六甲密胺和噻替派)、烷基磺酸盐-白消安、亚硝基脲(卡莫司汀(BCNU)及类似物、链佐星)、trazenes-达卡巴嗪(DTIC);抗增殖/抗有丝分裂代谢拮抗剂,例如叶酸类似物(甲氨蝶呤);铂配位络合物(顺铂、卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦、氨鲁米特;激素、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺、尼鲁米特)和芳香化酶抑制剂(来曲唑、阿那曲唑);抗凝剂(肝素、合成肝素盐和其他凝血酶抑制剂);纤维蛋白溶解剂(例如组织纤维溶酶原激活剂、链激酶和尿激酶)、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定、氯吡格雷、阿昔单抗;抗迁移剂;抗分泌剂(breveldin);免疫抑制剂(环孢霉素、他克莫司(FK-506)、西罗莫司(雷帕霉素)、硫唑嘌呤、霉酚酸酯);抗血管生成化合物(TNP-470、染料木黄酮)和生长因子抑制剂(例如、VEGF抑制剂、成纤维细胞生长因子(FGF)抑制剂);血管紧张素受体阻断剂;一氧化氮供体;反义寡核苷酸;抗体(曲妥珠单抗);细胞周期抑制剂和分化诱导剂(维甲酸);mTOR抑制剂、拓扑异构酶抑制剂(多柔比星(阿霉素)、安吡啶、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、eniposide、表柔比星、依托泊苷、伊达比星和米托蒽醌、拓扑替康、伊立替康)、皮质类固醇(可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基强的松龙、泼尼

松、和泼尼松龙)；生长因子信号转导激酶抑制剂；线粒体功能障碍诱导物和半胱天冬酶活化剂；和染色质干扰物。

[0122] 根据组合疗法的性质，可以在施加其他疗法的同时和/或之后以该多肽治疗剂给药。该多肽治疗剂的给药可以是单剂或多剂。在一些实施例中，该多肽治疗剂的给药开始于常规疗法之前的至少数天；而在其他实施例中，给药开始于紧接着该传统疗法之前或在施予传统疗法的同时。

[0123] 在一个诊断应用的实施例中，从以不适当血管生成为特征的病症的疑患病人取得生物样本，例如血清或组织活体切片，与本发明的可检测标记多肽接触，以检测PD-L1水平。然后，将该PD-L1水平与正常样本与该标记多肽接触而测得的PD-L1水平比较。PD-L1水平的增量为至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，可看作是诊断指标。

[0124] 在一些实施例中，PD-L1结合多肽进一步附着了能够被检测的标记(例如，该标记可以是放射同位素、荧光化合物、酶或辅酶因子)。活性部分可以是放射性试剂，例如放射性重金属如铁螯合物，钆或锰的放射性螯合物，氧、氮、铁、碳或钆的正电子发射体， ^{43}K 、 ^{52}Fe 、 ^{57}Co 、 ^{67}Cu 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{132}I 或 ^{99}Tc 。可以使用连接有该部分的结合剂来作为成像剂，并以哺乳类(例如人类)诊断目的的有效剂量来给药，然后检测该成像剂的定位和累积。可以用放射性闪烁摄影术、核磁共振成像、计算机断层扫描或正电子成像术来检测该成像剂的定位和累积。可以使用指向PD-L1的PD-L1结合多肽的免疫闪烁成像，来检测和/或诊断癌症和脉管系统。例如，任何针对PD-L1的结合性多肽，以 ^{99}Tc 、 ^{111}In 或 ^{125}I 标记后均可以有效地用于所述成像。对于本领域技术人员来说，显而易见，给药的放射性同位素量取决于该放射性同位素。本领域技术人员可以容易地根据用作活性部分的指定放射性核素的比活性和能量来计算成像剂的给药量。典型地，在给药中使用每剂0.1-100毫居成像剂，优选为1-10毫居，更常用的是2-5毫居。因此，本发明中可用作成像剂的组合物包含缀合的放射性部分和靶向部分，其含0.1-100毫居，在一些实施例中优选为1-10毫居，在一些实施例中优选为2-5毫居，在一些实施例中更优选为1-5毫居。

[0125] 该PD-L1结合多肽还可用于想表达PD-L1的细胞或组织递送额外的治疗试剂(包括但不限于药物化合物、化疗化合物和放疗化合物)。在一个实施例中，该PD-L1结合性多肽与化疗试剂融合，以将该化疗试剂靶向递送至表达PD-L1的肿瘤细胞或组织。

[0126] 该PD-L1结合多肽可用于各种应用中，包括研究、诊断和治疗应用。例如，其可用于分离和/或纯化受体或其部分，以及用于研究受体结构(例如构象)和功能。

[0127] 在一些方面中，可以使用所述多种结合性多肽来检测或测量PD-L1表达，例如在内皮细胞(例如静脉内皮细胞)或被PD-L1基因转染的细胞上的表达。因此，其还可以用于例如细胞分选和成像(例如流式细胞仪和荧光激活细胞分选)，以用于诊断或研究目的。

[0128] 在一些实施例中，所述结合性多肽或其片段用于诊断目的时可以标记或不标记。典型地，诊断性分析需要检测结合性多肽与PD-L1之间结合而形成的复合物。所述结合性多肽或其片段可以被直接标记，类似于抗体。可以使用各种标记，包括但不限于，放射性核素、荧光剂、酶、酶底物、辅酶因子、酶抑制剂和配体(例如生物素、半抗原)。本领域技术人员熟知多种适当的免疫分析法(美国专利3817827、3850752、3901654、4098876)。未标记的结合性多肽可用于分析中，例如凝集试验。未标记的结合性多肽还可以与另一种(一种或多种)可用于检测该结合性多肽的适当试剂(例如能与该结合性多肽反应的已标记抗体或其他适

当试剂(如标记的蛋白A))组合使用。

[0129] 在一个实施例中,本发明的结合性多肽可用于酶免疫分析,其中所述多肽与酶缀合。当含有PD-L1蛋白的生物样本与所述结合性多肽PD-L1接触时,结合性多肽和PD-L1蛋白之间发生结合。在一个实施例中,含有表达PD-L1蛋白的细胞(例如内皮细胞)的样本与所述抗体接触,而在结合性多肽和载有能被该结合性多肽识别的PD-L1蛋白的细胞之间发生结合。已结合细胞可以从未结合试剂中分离,且可以测定特异结合至细胞上的结合性多肽-酶嵌合体的存在,例如通过令该样本与能够在该酶作用下产生颜色或其他可检测变化的酶底物相接触。在又一个实施例中,可以不标记所述结合性多肽,而添加第二种已标记多肽(例如一种抗体)来识别所述结合性多肽。

[0130] 在一些方面中,还可以制备用于检测生物样本中的PD-L1蛋白的存在的试剂盒。所述试剂盒可包括与PD-L1蛋白或所述受体的部分相结合的PD-L1结合性多肽,以及一种或多种适用于检测结合性多肽与受体蛋白或其部分之间的复合物的存在的辅助试剂。本发明的多肽组合物可提供为单独或与其他表位特异性的额外抗体组合的冻干形式,所述标记或未标记的结合性多肽和/或抗体可以与辅料(例如,缓冲液,例如Tris、磷酸和碳酸盐缓冲液;稳定剂;赋形剂;杀菌剂和/或惰性蛋白例如牛血清白蛋白)一起包含在试剂盒中。例如,该结合性多肽和/或抗体可以与辅料共同提供为冻干形式,或辅料可以单独提供,由使用者来组合。一般来说,所述辅料的含量低于多肽或抗体浓度的约5%重量,且通常总量至少为多肽或抗体浓度的约0.001%重量。当使用了第二种能够与该结合性蛋白结合的抗体时,所述抗体在该试剂盒中可以例如提供在单独的试管或容器中。该第二抗体(若存在)一般已标记,且可以制型为与上述抗体制型的类似形式。

[0131] 相似地,本发明还提供了一种用于检测和/或定量PD-L1表达的方法,其中,一种含有细胞或其碎片(例如,膜碎片)的组合物在适合结合的条件下与能结合PD-L1的结合性多肽或其部分相接触,并监控其结合。若检测到结合性多肽,则表明该结合性多肽和PD-L1或其部分之间形成了复合物,因此表明了受体的存在。多肽与细胞的结合可以用标准方法来测定,例如实施例中所述的方法。所述方法可用于检测个体中的PD-L1在细胞上的表达。可选地,可以评估内皮细胞表面上的PD-L1的数量表达,例如通过流体细胞仪,且染色强度可以与疾病易感性、进程或风险相关。

[0132] 本发明还提供了一种检测哺乳类对某些病症的易感性的方法。举例而言,该方法可用于检测哺乳类对于根据细胞上的PD-L1量和/或哺乳类体内的PD-L1-阳性细胞的数量而进展的病症的易感性。

[0133] 使用标准的单字母或三字母缩写来表示多肽序列。除非另有说明,否则每个多肽序列的左侧为氨基端,右侧为羧基端;每条单链核酸序列以及每条双链核酸序列的顶链的左侧为5'端,右侧为3'端。还可以通过与对照序列的差异说明,来描述特定的多肽序列。

[0134] 术语“PD-L1抑制剂”和“PD-L1拮抗剂”可交换使用,两者均指能可检测地抑制PD-L1的至少一种功能的分子。相反地,“PD-L1激动剂”是指能可检测地增强PD-L1地至少一种功能的分子。由PD-L1抑制剂引起的抑制无需是完全抑制,只要其能被化验检测到即可。可以使用PD-L1功能的任何化验,本文提供了一些示例。能够被PD-L1抑制剂所抑制或被PD-L1激动剂所增加的PD-L1功能的例子包括:癌细胞生长或凋亡(程序性细胞死亡)等等。PD-L1抑制剂和PD-L1激动剂类型的例子包括但不限于:PD-L1结合多肽(例如抗原结合蛋白(如:

PD-L1抑制抗原结合蛋白))、抗体、抗体片段和抗体衍生物。

[0135] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白”均指包括2个或以上相互以肽键连接的氨基酸残基的分子。这些术语涵盖,例如,天然和人工蛋白、蛋白片段、蛋白序列的多肽类似物(例如突变蛋白、变体蛋白或融合蛋白),以及翻译后修饰蛋白,或共价或非共价修饰蛋白。肽、多肽或蛋白可以是单体或聚合物。

[0136] 多肽(例如,抗体)的“变体”包括:相对于其他多肽序列而插入、删除和/或取代了一个或多个氨基酸残基的氨基酸序列。已公开的变体包括,例如,融合蛋白。

[0137] 多肽的“衍生物”是经过化学修饰的多肽(例如,抗体),如通过连接另一个化学部分(例如,聚乙二醇,或白蛋白,如人血清白蛋白)、磷酸化和糖基化。除非另有说明,否则术语“抗体”除了指含有两条全长的重链和两条全长的轻链的抗体之外,还包括其衍生物、变体、片段及突变蛋白,其示例如下所述。

[0138] “抗原结合蛋白”是包括以下部分的蛋白:与抗原结合的部分;以及可选地,允许抗原结合部分采取促进抗原结合蛋白与蛋白的结合的构型的支架或骨架部分。抗原结合蛋白的例子包括抗体、抗体片段(例如,抗体的抗原结合部分)、抗体衍生物和抗体类似物。该抗原结合蛋白可以包括,例如,具有接枝的CDRs或CDRs衍生物的替代蛋白支架或人工支架。所述支架包括但不限于,包含引入了突变(例如用于稳定该抗原结合蛋白的三维结构的突变)的抗体衍生支架,以及包括例如生物可相容聚合物的全合成支架。例如参见:Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1: 121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654。此外,可以使用多肽抗体模拟物(“PAMs”),以及基于以纤维蛋白连接素成分为支架的抗体模拟物的支架。

[0139] 抗原结合蛋白可以具有,例如,天然存在的免疫球蛋白的结构。“免疫球蛋白”是四聚物分子。在天然存在的球蛋白中,每个四聚物由2对相同的多肽链组成,每对中有一条“轻”(约25kDa)链和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括约100-110或以上氨基酸的可变区,主要负责抗原识别。每条链的羧基末端部分具有恒定区,主要负责效应子功能。人轻链归类为 κ (kappa) 或 λ (lambda) 轻链;重链归类为 μ (mu)、 Δ (delta)、 γ (gamma)、 α (alpha) 或 ϵ (epsilon),分别令抗体的种型定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。优选地,本申请公开的该抗PD-L1抗体的特征在于其重链和轻链氨基酸序列中的可变域序列(V_H 和 V_L)。优选抗体为VK-B8(κ IgG抗体)。在轻链和重链中,可变域和恒定域由约12个或以上氨基酸的“J”区连接,其中重链还包括一个含约10个或以上氨基酸的“D”区。一般请参见 *Fundamental Immunology* Ch.7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。每对轻/重链的可变域组成了抗体结合位点,因此一个完整的免疫球蛋白具有2个结合位点。

[0140] “多特异抗体”是设别一种或多种抗原上的多个表位的抗体。此类型抗体的一个子类为“双特异抗体”,其识别相同或不同抗体上的两个不同表位。

[0141] 若抗原结合蛋白在结合抗原(例如人PD-L1)时的解离常数为1nM或以下,则称其与抗原“特异结合”。

[0142] “抗原结合域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”是指抗原结合蛋白上含有与抗原相互作用的氨基酸残基(或其他化学部分)并有利于该抗原结合蛋白对该抗原的特异性和亲和性的部分。对于与其抗原特异结合的抗体而言,这包括其至少一个CDR域的至少一部分。

[0143] “表位”是分子上连接抗原结合蛋白(例如,抗体)的部分。表位可以包括该分子的非邻近部分(例如,在多肽中,在多肽一级序列中并不相邻但在该多肽的三级和四级结构中相互足够靠近以被抗原结合蛋白结合的氨基酸残基)。

[0144] 两个多核苷酸或两个多肽序列的“同源百分比”是用GAP电脑程序(GCG Wisconsin Package, version 10.3 (Accelrys, San Diego, Calif.) 中的一部分)以其默认参数来比较序列而确定的。

[0145] “宿主细胞”是可用于表达核酸的细胞。宿主细胞可以是原核细胞,例如E.coli;或真核细胞,例如真核单细胞(如酵母菌或其他真菌)、植物细胞(例如,烟草或番茄植物细胞)、动物细胞(如人细胞、猴细胞、仓鼠细胞、小鼠细胞、大鼠细胞或昆虫细胞)或杂种细胞。宿主细胞的例子包括猴肾细胞COS-7系(ATCC CRL 1651) (Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175)、L细胞、C127细胞、3T3细胞(ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或其衍生物(例如Veggie CHO)和在无血清培养基上生长的相关细胞系(Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28:31),或CHO的DX-B11品系(缺少DHFR) (Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216-20)、HeLa细胞、BHK(ATCC CRL 10)细胞系、源于非洲绿猴肾细胞系CV1的CV1/EBNA细胞系(ATCC CCL 70) (McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821)、人胚肾细胞(例如293、293EBNA或MSR 293)、人表皮A431细胞、人Colo205细胞、其他转化灵长类细胞系、正常二倍体细胞、源于初生组织和初生外植体的体外培养所得的细胞系、HL-60、U937、HaK或Jurkat细胞。典型地,宿主细胞是能够以编码多肽且能够在该宿主细胞中表达的核酸转化或转染得到的培养细胞。术语“重组宿主细胞”可用于表示已经用需表达的核酸来转化或转染的宿主细胞。宿主细胞还可以是指包含该核酸,但在调控序列被引入该宿主细胞并与该核酸可操作连接以前,并不以所需表达水平来表达该核酸的细胞。应当理解,术语“宿主细胞”并不单指特定的对象细胞,而是也指所述细胞的后代或潜在后代。因为由于例如突变或环境影响的存在,后代中可能发生某些修饰,使得这些后代事实上与其亲代细胞并不等同,但其仍应属于本文中的“宿主细胞”术语所涵盖的范围。

[0146] 抗原结合蛋白

[0147] 抗原结合蛋白(例如抗体、抗体片段、抗体衍生物、抗体突变蛋白和抗体变体)是与PD-L1(优选为人PD-L1)结合的多肽。抗原结合蛋白包括抑制PD-L1生物活性的抗原结合蛋白。

[0148] 含有一个或多个抗原结合蛋白的寡聚物可以用作PD-L1的拮抗剂。寡聚物可以是共价连接或非共价连接的二聚体、三聚体或更高寡聚物的形式。也可以使用包括2个或更多抗原结合蛋白的寡聚物,其例子之一为同源二聚体。其他寡聚物包括异源二聚体、同源三聚体、异源三聚体、同源四聚体、异源四聚体等。

[0149] 其中一个实施例指向的寡聚物中,包含多个抗原结合蛋白,这些抗原结合蛋白之间的连接,是通过抗原结合蛋白上所融合的多肽部分之间的共价或非共价相互作用而形成的。所说多肽可以是连接多肽(间隔子)或具有寡聚反应促进性质的多肽。一些多肽可以促进与该多肽连接的抗原结合蛋白的寡聚反应,包括亮氨酸拉链和某些源自抗体的多肽,下面将更加详细地进行描述。

[0150] 在特定实施例中,这些寡聚物包括2-4个抗原结合蛋白。该寡聚物的抗原结合蛋白可以是任何形式,例如上述任何形式,例如变体或片段。优选地,所述寡聚物包括具有PD-L1

结合活性的抗原结合蛋白。

[0151] 在一个实施例中,寡聚物是用源自免疫球蛋白的多肽来制备的。含有与源于抗体的多肽的各部分(包括Fc域)相融合的某些异源多肽的融合蛋白,其制备记载于例如Ashkenazi et al.,1991,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:10535;Byrn et al.,1990,Nature 344:677;以及Hollenbaugh et al.,1992"Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins",in Current Protocols in Immunology,Suppl.4,pages 10.19.1-10.19.11中。

[0152] 一个实施例指向一种含有2个融合蛋白的二聚体,所述融合蛋白是通过将一种抗PD-L1抗体的PD-L1结合片段与一个抗体的Fc区域相融合来获得的。该二聚体可以例如如下所述地制备:将编码该融合蛋白的基因融合插入适当的表达载体中,在以该重组表达载体转化的宿主细胞中表达该基因融合,并允许所表达的融合蛋白大致如抗体分子般组装,由此在Fc部分之间形成链间二硫键,以获得该二聚体。

[0153] 术语"Fc多肽"包括源于抗体Fc区域的多肽的原生和突变形式。还包括含有促进二聚化的铰链区的所述多肽的截短形式。含有Fc部分的融合蛋白(及由此形成的寡聚物)提供的有益效果在于,易于通过蛋白质A或蛋白质G柱来以亲和层析法进行纯化。

[0154] 另一种用于制备寡聚抗原结合蛋白的方法包括使用亮氨酸拉链。亮氨酸拉链域是促进其所在的蛋白质的寡聚化的多肽。亮氨酸拉链最初是在若干DNA结合蛋白中识别出来的(Landschulz et al.,1988,Science 240:1759),此后在各种不同蛋白中也发现过。在已知的亮氨酸拉链中,有天然存在的多肽及其衍生物,能够二聚化或三聚化。适用于制备可溶寡聚蛋白的亮氨酸拉链域的例子如W0 94/10308所述,以及如Hoppe et al.,1994,FEBS Letters 344:191中所述的源自肺表面活化蛋白D (SPD) 的亮氨酸拉链。Fanslow et al.,1994,Semin.Immunol.6:267-78描述了一种修饰亮氨酸拉链,其允许与其融合的外源蛋白稳定地三聚化。在一种途径中,在适当的宿主细胞中表达含有与亮氨酸拉链融合的抗PD-L1抗体片段或衍生物的重组融合蛋白,并从培养基上清液中回收可溶寡聚抗PD-L1抗体片段或衍生物。

[0155] 本发明的抗原结合蛋白的抗体结合片段可以用常规技术制备。所述片段的例子包括但不限于Fab和F(ab')₂片段。

[0156] 本发明提供与PD-L1结合的单克隆抗体。单克隆抗体可以使用本领域已知的任何方法来制备,例如从完成免疫接种程序的转基因动物中收获脾细胞并使其无限增殖化。所述脾细胞可以使用本领域任何技术来达成无限增殖化,例如将其与骨髓瘤细胞融合以形成杂交瘤。用于制备融合蛋白的杂交瘤技术的骨髓瘤细胞优选为不产生抗体、融合效率高,且缺乏某些酶从而无法在某些仅支持所需融合细胞(杂交瘤)生长的选择性培养基中生长的细胞。适用于小鼠融合的细胞系的例子包括Sp-20、P3-X63/Ag8、P3-X63-Ag8.653、NS1/1.Ag41、Sp210-Ag14、FO、NS0/U、MPC-11、MPC11-X45-GTG 1.7和S194/5XX0Bu1;用于大鼠融合的细胞系的例子包括R210.RCY3、Y3-Ag 1.2.3、IR983F和48210。可用于细胞融合的其他细胞系有U-266、GM1500-GRG2、LICR-LON-HMy2和UC729-6。

[0157] 针对PD-L1的抗原结合蛋白可用于例如检测PD-L1多肽的存在的体外或体内化验。所述抗原结合蛋白还可用在以亲和层析法对PD-L1蛋白进行的纯化中。能够额外阻止配体结合介导的PD-L1激活的抗原结合蛋白可以用于抑制来源于所述结合的生物活性。阻断性

抗原结合蛋白可用于本申请所公开的方法中。具有PD-L1拮抗剂功能的所述抗原结合蛋白可用于智力爱哦任何PD-L1引起的病症,包括但不限于各种癌症。

[0158] 抗原结合蛋白可用于体外过程或体内给药以抑制PD-L1诱导的生物活性。由此可以治疗由PD-L1激活所导致或加重(直接或间接)的病症,所述病症的例子如本文所述。在一个实施例中,本发明提供了一种治疗方法,包括以降低PD-L1诱导的生物活性的有效剂量,用PD-L1阻断性抗原结合蛋白对哺乳动物进行体内给药。

[0159] 抗原结合蛋白包括抑制PD-L1生物活性(例如血管生成)的全人单克隆抗体。

[0160] 抗原结合蛋白可以由多种常规技术中的任一种来制备。例如,可以使用任何本领域已知技术,从天然表达所述蛋白的细胞中纯化而得(例如,从产生一种抗体的杂交瘤中纯化该抗体),或在重组表达体系中制备。例如,参见:Monoclonal Antibodies,Hybridomas:A New Dimension in Biological Analyses,Kennet et al.(eds.),Plenum Press,New York(1980);and Antibodies:A Laboratory Manual,Harlow and Land(eds.),Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,(1988)。

[0161] 本领域已知的任何表达体系均可用于制备本发明的重组多肽。一般来说,以含有编码一种所需多肽的DNA的重组表达载体来转化宿主细胞。可以使用的宿主细胞包括原核细胞、酵母菌或更高等的真核细胞。原核细胞包括革兰氏阳性菌或革兰氏阴性菌,例如E.coli或bacilli。更高等的真核生物包括昆虫细胞扩已建立的源于哺乳类的细胞系。使用的哺乳类宿主细胞系的例子包括猴肾细胞(ATCC CRL 1651)(Gluzman et al.,1981,Cell 23:175),L cells,293cells、C127细胞、3T3细胞(ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、HeLa细胞、BHK(ATCC CRL 10)细胞系、源于非洲绿猴肾细胞系CV1的CV1/EBNA细胞系(ATCC CCL 70)(McMahan et al.,1991,EMBO J.10:2821)。适用于细菌、真菌、酵母菌和哺乳类细胞宿主的克隆和表达载体如Pouwels et al.(Cloning Vectors:A Laboratory Manual,Elsevier,N.Y.,1985)所述。

[0162] 转化后的细胞可以在促进多肽表达的条件下培养,且以常规蛋白纯化程序来回收多肽。一种所述纯化过程包括使用亲和层析法,例如,通过能与PD-L1的全部或部分(例如胞外域)结合的基质。本申请的思路中使用的多肽包括基本不含内源性污染杂质的基本同质的重组哺乳类抗PD-L1抗体多肽。

[0163] 可以使用多种已知技术中的任一种来制备抗原结合蛋白并筛选所需性质。某些技术涉及分离编码有感兴趣的抗原结合蛋白(例如,抗PD-L1抗体)的多肽链(或其部分)的核酸,并通过重组DNA技术操作该核酸。例如,该核酸可以融合到另一感兴趣的核酸,或通过添加、删除或取代一个或多个氨基酸残基来改变(例如,通过诱变或其他常规技术)。

[0164] 单链抗体可通过氨基酸桥接(短连接肽)来连接重链和轻链可变域(Fv区)片段,以形成单一多肽链。所述单链Fvs(scFvs)通过在编码两个可变域多肽(V_L和V_H)的DNAs之间融合编码连接肽的DNA来制备。所得多肽可以自身折叠来形成抗原结合单体,或能够形成多聚体(例如二聚体、三聚体或四聚体),取决于两个可变域之间的柔性连接子的长度(Kortt et al.,1997,Prot.Eng.10:423;Kortt et al.,2001,Biomol.Eng.18:95-108)。通过连接不同的含V_L和V_H的多肽,可以形成与不同表位结合的多价scFvs(Kriangkum et al.,2001,Biomol.Eng.18:31-40)。为制备单链抗体而开发的技术包括如美国专利4946778;Bird,1988,Science242:423;Huston et al.,1988,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879;Ward et

al.,1989,Nature 334:544,de Graaf et al.,2002,Methods Mol.Biol.178:379-87所述的技术。

[0165] 用于从感兴趣的抗体获得不同子类或种型的抗体的方法是已知的,即子类转换(subclass switching)。因此,例如可以从IgM抗体得到IgG抗体,反之亦然。此类技术允许制备既具有特定抗体(亲代抗体)的抗原结合性质,也具有不同于亲代抗体种型或子类的抗体的相关生物性质的新抗体。可以使用重组DNA技术。所述过程中可以使用编码特定抗体多肽的克隆DNA,例如编码所需种型抗体的恒定域的DNA(Lantto et al.,2002,Methods Mol.Biol.178:303-16)。此外,若需要的是IgG4,还可能希望在铰链区中引入点突变(CPSCP→CPPCP)(Bloom et al.,1997,Protein Science 6:407),以减缓重链间形成二硫键从而可能导致IgG4抗体异质性的趋势。

[0166] 在一些特定实施例中,本发明的抗原结合蛋白对PD-L1的结合亲和性(K_a)为至少 10^6 。在另外一些实施例中,抗原结合蛋白的 K_a 为至少 10^7 、至少 10^8 、至少 10^9 、或至少 10^{10} 。在另一个实施例中,该抗原结合蛋白的 K_a 与本申请实施例中所述的抗体实质相同。

[0167] 在又一个实施例中,本发明提供了一种与PD-L1的解离常数低的抗原结合蛋白。在一个实施例中,该抗原结合蛋白的 K_{off} 为 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或更低。在又一个实施例中,该 K_{off} 为 $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ 或更低。在又一个实施例中, K_{off} 与本申请实施例中所述的抗体实质相同。在又一个实施例中,抗原结合蛋白与PD-L1结合的 K_a 与本申请实施例中所述的抗体实质相同。

[0168] 本发明的另一个方面中,提供抑制PD-L1活性的抗原结合蛋白。在一个实施例中,该抗原结合蛋白的 IC_{50} 为1000nM或以下。在又一个实施例中,该 IC_{50} 为100nM或以下;在又一个实施例中,该 IC_{50} 为10nM或以下。在又一个实施例中,该 IC_{50} 与本申请实施例中所述的抗体实质相同。在又一个实施例中,该抗原结合蛋白抑制PD-L1活性的 IC_{50} 与本申请实施例中所述的抗体实质相同。

[0169] 本发明的另一个方面中,提供与细胞表面表达的人PD-L1结合的抗原结合蛋白,且当发生该结合时,抑制PD-L1在该细胞中的信号活动,而不会显著降低细胞表面的PD-L1量。可以使用任何用于测定或估计细胞表面和/或细胞内部的PD-L1量的方法。在其他实施例中,该抗原结合蛋白绑定至PD-L1表达细胞,使得低于约75%、50%、40%、30%、20%、15%、10%、5%、1%或0.1%的细胞表面PD-L1被内吞。

[0170] 本发明的另一个方面中,提供一种抗原结合蛋白,其体外或体内(例如,对人类对象给药时)的半排出期为至少1天。在一个实施例中,该抗原结合蛋白的半排出期为至少3天。在又一个实施例中,该抗原结合蛋白的半排出期为4天或以上。在又一个实施例中,该抗原结合蛋白的半排出期为8天或以上。在又一个实施例中,该抗原结合蛋白衍生化或改性,从而使其半排出期与未衍生化或未改性的抗原结合蛋白相比更为长久。在又一个实施例中,该抗原结合蛋白包括一个或多个点突变,以增加血清半排出期,例如W000/09560所述,在此以引用方式并入。

[0171] 本发明还提供了多特异性抗原结合蛋白,例如双特异抗原结合蛋白(例如通过两个不同的抗原结合位点或区域,与PD-L1的两个不同表位结合或与PD-L1的表位和另一分子的表位结合的抗原结合蛋白)。此外,本申请公开的双特异抗原结合蛋白可以包括:来自此述的一种抗体的PD-L1结合位点,以及来自此述的另一种抗体的另一PD-L1结合区,其中涵盖本文引用其他出版物所描述的抗体。可选地,一种双特异性抗原结合蛋白可以包括一个

来自此述的一种抗体的抗原结合位点,以及来自本领域所知的另一种PD-L1抗体或以已知方法或此述方法制备的抗体的又一抗原结合位点。

[0172] 本领域中已知多种制备双特异性抗体的方法。所述方法包括使用杂交-杂交瘤(hybrid-hybridomas),如Milstein et al.,1983,Nature 305:537所述,以及抗体片段的化学连接(Brennan et al.,1985,Science 229:81;Glennie et al.,1987,J.Immunol.139:2367;美国专利6,010,902)。此外,双特异性抗体可以通过重组途径来制备,例如使用亮氨酸拉链部分(即,来自优选地形成异源二聚体的Fos和Jun蛋白;Kostelny et al.,1992,J.Immunol.148:1547)或其他锁匙互动域结构,如美国专利5582996所述。额外的可用技术包括如美国专利5959083和5807706中所述的技术。

[0173] 在又一个方面中,抗原结合蛋白包括抗体的衍生物。该衍生化抗体可以包括能够赋予该抗体所需性质的任何分子或物质,例如在一种特定用途中增加其半排出期。所述衍生化抗体可以包括例如可检测的(或标签)部分(例如:放射性、比色的、抗原性或酶活性分子)、可检测珠(例如磁性或电子致密性的(如金珠))、结合另一分子(例如生物素或链霉亲和素)的分子、治疗性或诊断性部分(例如,放射性、细胞毒性或药理学活性部分)或能够增加该抗体对一种特定用途(例如向对象如人类对象给药,或其他体内或体外用途)的适用度的分子。可用于衍生抗体的分子例子包括白蛋白(例如人血清白蛋白)和聚乙二醇(PEG)。连接白蛋白且聚乙二醇化的抗体衍生物可以使用本领域所熟知的技术来制备。在一个实施例中,该抗体与甲状腺素运载蛋白(TTR)或TTR变体缀合或以其他方式结合。该TTR或TTR变体可以用选自以下种类的化学物质进行化学改性:葡聚糖、聚(N-乙基吡咯烷)、聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯多元醇及聚乙烯醇。

[0174] 适应症

[0175] 本发明的一个方面中,提供了用于治疗对象的方法。该方法可以,例如,对对象产生一般而言有益健康的效果,例如,可以提高对象的期望寿命。可选地,该方法可以,例如,治疗、预防、治愈、缓解或改善(“治疗”)疾病、失调、病症或病状(“症状”)。可治疗的病症中,包括特征为PD-L1不适当表达或不适当活性的病症。在一些所述病症中,表达或活性水平过高,则治疗中包括PD-L1拮抗剂给药,如此所述。所述失调或病症是癌症相关的。特别是,所述癌症包括但不限于,肺癌、卵巢癌和结肠癌及各种骨髓瘤。

[0176] 本发明的抗原结合蛋白可治疗或可预防的特定病症和疾病包括各种癌症。

[0177] 抗原结合蛋白的治疗方法和给药

[0178] 本文所提供的一些方法包括用PD-L1结合性抗原结合蛋白向对象给药,从而降低PD-L1引起的参与特定病症的生物反应。在特定实施例中,本发明的方法涉及令内源性PD-L1与PD-L1结合性抗原结合蛋白相接触,例如,通过向对象给药或通过间接体内(ex vivo)疗法。

[0179] 术语“治疗”涵盖缓解或预防失调的至少一种症状或其他方面,或减轻疾病严重程度等。抗原结合蛋白并非必须产生完全治愈或根除疾病的每一症状或表现,才能构成可行的治疗剂。如本领域所知,用作治疗剂的药物可以减轻指定疾病状态的严重程度,而并非必须根除疾病的每一症状,即可被看作有用的治疗剂。类似地,预防性的给药治疗无需非要完全有效地预防病症的发生,才能被看作是构成了可行的预防剂。只要降低疾病的影响(例如,降低症状数量或严重程度,或提高另一治疗的有效性,或产生另一有益效果),或降低对

象体内疾病发生或恶化的可能性,就足够了。本发明的一个实施例指向一种方法,包括用PD-L1拮抗剂向患者给药,其给药量和给药时间足以使得反映特定病症严重程度的指标持续得到超过基线的改善。

[0180] 根据相关领域中的认识,含有本发明的抗体及其片段的药物组合物以适用于其适应症的方式向对象给药。可以用任何适当的技术对药物组合物进行给药,包括但不限于,非肠道给药、外敷或吸入。若注射,则该药物组合物可以通过例如关节内、静脉内、肌肉内、病灶内、腹膜内或皮下途径的大剂量注射或持续输注来给药。局部给药,例如可在疾病或损伤的部位,作为经皮递送和从植入物持续释放。吸入递送,包括例如经鼻或经口吸入,使用喷雾器,吸入气雾剂形式的拮抗剂,等等。其他可选形式包括:眼药水;口服制剂,包括丸剂、糖浆剂、锭剂或口香糖;和外用制剂,如洗剂、凝胶剂、喷雾剂和软膏剂。

[0181] 本发明还涵盖了抗原结合蛋白在间接体内疗法中的用途。例如,可以令患者的血液或其他体液与PD-L1结合性抗原结合蛋白进行体外接触。该抗原结合蛋白可以与适当的不溶性基质或固体支持材料结合。

[0182] 优选地,抗原结合蛋白的给药形式为一种包含一种或多种附加成分(例如生理学可接受的载体、赋形剂或稀释剂)的组合物。可选地,该组合物还包括一种或多种生理活性药剂,例如,第二种炎症或免疫抑制物质、抗血管生成物质、镇痛物质等等,本发明中提供了一些非限制性示例。在多种特定实施例中,该组合物中除PD-L1结合性抗原结合蛋白外,还包括1、2、3、4、5或6种生理活性药剂。

[0183] 联合疗法

[0184] 在另一个方面中,本发明提供了一种用PD-L1抑制性抗原结合蛋白和一种或多种其他疗法来治疗对象的方法。在一个实施例中,所述联合疗法通过例如攻击肿瘤中的多个位点或分子靶点,来获得协同效应或累加效应。可以与本发明共同使用的联合疗法的种类包括抑制或激活(酌情)单一疾病相关通路中的多个节点,靶细胞中的多个通路,或靶组织中的多个细胞类型。

[0185] 在又一个实施例中,一种联合治疗方法,包括向对象以此述的2、3、4、5、6或更多种PD-L1激动剂或拮抗剂给药。在又一个实施例中,该方法包括给予对象两种或更多种共同抑制或激活(直接或间接)PD-L1接到的信号传导的疗法。所述方法的例子包括使用两种或以上PD-L1抑制性抗原结合蛋白的组合、PD-L1抑制性抗原结合蛋白和一种或多种其他具有抗癌性质的治疗部分(例如,细胞毒素剂和/或免疫调节剂)的组合,或PD-L1抑制性抗原结合蛋白和一种或多种其他治疗(例如,手术或辐射)的组合。此外,可以将一种或多种抗PD-L1抗体或抗体衍生物与一种或多种分子或其他治疗联用,其中所述其他分子和/或治疗并不直接连接或影响PD-L1,但该组合可有效治疗或预防所治疗的病症。在一个实施例中,一种或多种分子和/或疗法治疗或预防由一种或多种所述其他分子或治疗在治疗期间引起的症状,例如恶心、疲乏、脱发、恶病质、失眠等。在每种使用分子和/或其他治疗的组合的情况下,各分子和/或其他治疗均可以在任意时间长度上,以任意顺序给药,例如同时给药、相继给药或交替给药,只要有效即可。在一个实施例中,治疗方法包括完成以第一分子或其他疗法进行的第一疗程之后,再开始第二疗程。治疗的第一疗程末尾和第二疗程初始之间的时长可以是允许治疗全程有效的任意时长,例如数秒、数分钟、数小时、数天、数周、数月甚至数年。

[0186] 在又一个实施例中,该方法包括给予此述的一种或多种PD-L1拮抗剂和一种或多种其他治疗(例如,治疗处理或姑息疗法)。若一种方法中包括向对象给予超过一种治疗,则应当理解,给予治疗的顺序、时机、数量、浓度和体积仅受到医疗要求和疗法局限的限制,即,向对象给予两种治疗时,可以是例如同时、相继、交替或根据其他模式给予治疗。

[0187] 实施例1

[0188] 本实施例提供了对本发明中与人淋巴细胞上表达的人PD-L1相结合的抗PD-L1抗体的特征描述。取人外周血单核细胞,与抗CD3共培养3日来激活人外周血单核细胞,以促进PD-L1的表达。通过向激活后的淋巴细胞添加该抗体的系列稀释液,来评估结合度。洗涤后,以藻红蛋白标记的抗人Ig试剂进行染色,然后使用FACS Aria流式细胞仪(Becton Dickinson, San Jose, CA)进行分析,以检测结合度。由于抗人Ig试剂与B淋巴细胞上的免疫球蛋白相反应,因此以抗人CD19CD19APC-Cy5试剂对细胞共同染色。通过对CD19阴性淋巴细胞进行门控来获得数据,如图1所示。H6和H10抗体均显示了强力结合活性,其EC₅₀在100pM范围以内。

[0189] 实施例2

[0190] 本实施例提供了本发明中的抗PD-L1抗体与人淋巴细胞结合的实验结果。对抗PD-L1抗体进行与未激活淋巴细胞的结合实验。取外周血单核细胞与抗PD-L1抗体(1μg/ml)共培养,随后洗涤。使用藻红蛋白连接的人Ig试剂进行染色,以检测抗PD-L1抗体的结合度。为了辨认染色细胞群,使用抗CD3FITC或抗CD56APC试剂对细胞进行共染色。由于抗人Ig试剂与B淋巴细胞上的免疫球蛋白相反应,因此以抗人CD19CD19APC-Cy5试剂对细胞共同染色。图2数据来自FACS Aria流式细胞仪(Becton Dickinson, San Jose, CA)分析后的CD19阴性淋巴细胞。实验结果表明,CD56阳性NK细胞,而非CD3+T细胞,与抗PD-L1抗体反应。

[0191] 实施例3

[0192] 本实施例展示了本发明中的抗PD-L1抗体对淋巴细胞增殖的影响。测定抗PD-L1抗体对淋巴细胞响应刺激的调控能力。向以荧光染料羧基荧光素(CFSE)标记的外周血单核细胞培养基中添加10μg/ml的抗PD-L1抗体H1、H6和H10,并以抗CD3(1ng/ml)激活。培养3天后,使用FACS Aria流式细胞仪(Becton Dickinson, San Jose, CA)测定细胞的增殖活性。如图3所示的实验结果显示了抗PD-L1抗体对淋巴细胞增殖的抑制。

[0193] 实施例4

[0194] 本实施例展示了NK细胞对本发明中的抗PD-L1抗体在调控性抑制增殖方面的影响。由于抗PD-L1抗体优先与NK细胞结合,因此对该优先结合对增殖的抑制显著性进行了测试。通过使用FACS Aria(Becton Dickinson, San Jose, CA)进行细胞分选,获得了CD4⁺、CD8⁺、CD56⁺(NK)的纯化细胞群和单核细胞。作为基础培养物,1.5x 10⁵CD4⁺细胞和3x 10⁴单核细胞以添加或不添加H10抗PD-L1抗体(10μg/ml)的抗CD3(1ng/ml)进行刺激。在各培养物中,向该基础培养物添加CD8⁺细胞或NK细胞(均为3x 10⁴)。培养3日后,对细胞中表达的CD25进行染色,作为淋巴细胞激活的量度,以流式细胞仪进行测定。如图4所示的结果与使用完整的未分级PBMC(1.5x 10⁵)所得结果进行比较。抗PD-L1抗体抑制了含有完整PBMC的培养物及添加了NK细胞的培养物中的淋巴细胞的激活,但在无NK细胞的情况下则不然。

[0195] 实施例5

[0196] 本实施例展示了抗PD-L1抗体对NK细胞激活的作用。测定了本发明的抗PD-L1抗体

促进淋巴细胞激活的能力。取外周血单核细胞或以细胞分选来分离的纯化淋巴细胞亚群，在添加或不添加抗PD-L1抗体 (10 μ g/ml) 的情况下，与IL-2 (100U/ml) 共培养。培养5天后，对细胞中的CD25表达进行染色，作为淋巴细胞激活的量度，以流式细胞仪进行测定。图5所示的结果揭示，H6和H10增进了细胞激活，且响应的淋巴细胞群为NK细胞。

[0197] 实施例6

[0198] 本实施例展示了本发明中的抗PD-L1抗体对鼠科模型多发性硬化症 (MS) 的疾病进展的作用。在小鼠中诱导发展实验性自身免疫性脑炎 (EAE) 的病情进程，以作为MS模型，测定抗PD-L1抗体对该病情进程的调控能力。向C57B1/6小鼠注射了髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 多肽和百日咳毒素，诱导疾病产生。一旦病情症状开始发展，则每两天对小鼠进行一次抗PD-L1抗体 (0.1mg) 的腹腔内注射处理。图6所示的结果表明，抗PD-L1抗体H6和H10都影响了疾病进程发展，其中H6极大地减轻了疾病严重程度。

[0199] 实施例7

[0200] 本实施例提供了本发明中的抗PD-L1抗体G12的特性描述。使用标准NHS/EDS连接方法将rhPD-L1固定在CM5感应芯片上，所有的测定均在流速为30 μ L/min的HBS-EP缓冲液中进行。稀释抗体从而得到系列浓度。使用1:1结合模型 (Langmuir模型) 来拟合数据。

[0201] 表1提供了G12的结合数据

[0202]	Biacore	G12	
		$k_{on} (M^{-1} s^{-1})$	1.31E+07
		$k_{off} (s^{-1})$	4.90E-04
		$Kd (M)$	3.74E-11

[0203] 实施例8

[0204] 本实施例提供了G12阻断rhPD-1与rhPD-L1之间的相互作用的实验结果。在96孔ELISA板上涂布1ng/ μ L PD1/His，4 $^{\circ}$ C下过夜，然后以含酪蛋白的PBS予以阻断。预混合20 μ L系列2倍稀释IgGs (从20 μ g/ml开始) 和20 μ L 0.25 μ L/ml PD-L1/Fc，并将混合物培养30分钟，以PBS-Tween (PBST) 洗涤该板3次。将25 μ L混合物转移至ELISA板上，并摇动培养30分钟。用PBST洗涤3次。添加HRP连接的羊抗人Fc (酪蛋白中，1:500)，使用TMB作为底物，反应30分钟。添加2M H_2SO_4 以终止反应。在450nm处进行OD读数。

[0205] 表2

[0206]

		G12
阻断PD-1/PD-L1反应 (M)	IC ₅₀	7.288E-11

[0207] 实施例9

[0208] 本实施例展示了G12与CHO细胞表面表达的人PD-L1结合的体外EC₅₀数据。该实施例展示了该抗体的结合特性，包括细胞最大结合度和达到50%结合饱和度 (EC₅₀) 的浓度。在此实施例中，实验步骤如下：将50000CHO-PD-L1细胞等份加入96孔尖底板的孔中的100 μ L FACS缓冲液 (PBS+2%FBS) 中。以FACS缓冲液制作涵盖图7所示浓度的抗体稀释曲线。将细胞离心沉淀，以FACS缓冲液洗涤一次，然后以25 μ L抗体溶液重悬浮为一式三份。培养半小时后，以FACS缓冲液洗涤一次，然后以50 μ L PE连接的羊抗人IgG (γ -链特异性) 二级抗体重悬浮 (Southern Biotech Cat#2040-09)。细胞再次培养半小时，然后以FACS缓冲液洗涤一次，

以25μl FACS缓冲液重悬浮细胞,然后用Intellicyt HTFC流式细胞仪测定FL2-H通道中的荧光强度中位值。

[0209] 实验结果:如图7和表3所示,抗PD-L1抗体G12对CHO-PD-L1细胞的细胞结合度EC₅₀为1.71E-09M。以Intellicyt HTFC流式细胞仪收集数据,并使用FlowJo软件处理,用Graph Pad Prism以非线性回归拟合方法进行分析并作图。如图所示的数据点为阳性标记细胞的荧光强度中位值(MFI)±标准误差。

[0210] 表3

[0211]

		G12
细胞结合度EC ₅₀ (M)	CHO-PD-L1	1.71E-09

[0212] 实施例10

[0213] 本实施例提供了抗PD-L1抗体G12对重组人PD-1 (PD-1-Fc Chimera嵌合抗体;Sino Biologics) 和CHO细胞表达的人PD-L1之间相互作用的阻断作用的体外IC₅₀数据。在此,表达PD-L1的CHO细胞在添加rhPD-1-Fc嵌合蛋白前,先与G12预培养。培养并洗涤后,使用流式细胞仪(Intellicyt HTFC;FL-4H)以Alexa-Fluor 647标记的抗PD-L1抗体来检测与细胞表面表达的PD-L1所结合的PD-1。本实施例表明,抗PD-L1单克隆抗体G12能够有效抑制PD-1与CHO细胞表面表达的PD-L1相结合。

[0214] 实验结果:如图8和表4所示,G12对PD-1/PD-L1的细胞相互反应的阻断作用的IC₅₀为1.76E-09M。以Intellicyt HTFC流式细胞仪收集数据,并使用FlowJo软件处理,用Graph Pad Prism以非线性回归拟合方法进行分析并作图。如图所示的数据点为FL-4H通道的荧光强度中位值(MFI)±标准误差。

[0215] 表4

		G12
[0216] 对 PD-1/PD-L1 相互作用的阻断 IC ₅₀ (M)	CHO-PD-L1/ rhPD-1-Fc	1.76E-09

[0217] 实施例11

[0218] 本实施例提供了G12与ES-2人卵巢癌细胞表面所表达的PD-L1的结合度的体外EC₅₀数据。本实施例展示了该抗体的结合特性,包括细胞最大结合度和达到50%结合饱和度(EC₅₀)时的浓度。在本实施例中,实验步骤如下:使用500IU/ml IFN γ 处理ES-2细胞18小时,以提高PD-L1水平至高于基础表达。培养后,将50000ES-2细胞等份加入96孔尖底板的孔中的100μl FACS缓冲液(PBS+2%FBS)中。以FACS缓冲液制作涵盖图9所示浓度的抗体稀释曲线。将细胞离心沉淀,以FACS缓冲液洗涤一次,然后以25μl抗体溶液重悬浮为一式三份。培养半小时后,以FACS缓冲液洗涤一次,然后以50μl PE连接的羊抗人IgG(γ-链特异性)二级抗体重悬浮(Southern Biotech Cat#2040-09)。细胞再次培养半小时,然后以FACS缓冲液洗涤一次,以25μlFACS缓冲液重悬浮细胞,然后用Intellicyt HTFC流式细胞仪测定FL2-H通道中的荧光强度中位值。

[0219] 实验结果:如图9和表5所示,抗PD-L1抗体G12对ES-2卵巢癌细胞的细胞结合度EC₅₀为4.58E-11M。以Intellicyt HTFC流式细胞仪收集数据,并使用FlowJo软件处理,用Graph Pad Prism以非线性回归拟合方法进行分析并作图。如图所示的数据点为FL-2H通道的荧光

强度中位值 (MFI) +/-标准误差。如表5所示为使用500IU/ml hIFN γ 处理ES-2卵巢癌细胞18小时后,抗PD-L1抗体mAb G12对ES-2卵巢癌细胞上表达的人PD-L1的细胞结合度的EC₅₀。

[0220] 表5

[0221]

		G12
细胞结合EC50 (M)	ES-2	4.58E-11

[0222] 实施例12

[0223] 本实施例采用了混合淋巴细胞反应 (MLR) 来评估抗体对淋巴效应细胞中的淋巴细胞活性的影响。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定IL-2分泌 (图10)。在由纯化CD4+T淋巴细胞和同种异体树突细胞组成的同种异体混合淋巴细胞反应 (MLR) 中,评估抗体的功能活性。所用的抗体是所公开的G12抗体,并与根据在先公开的抗体序列在实验室自制的在先公开抗体10A5和12A4 (Bristol-Myers/Medarex) (美国专利申请2009/0055944,其公开在此以引用的方式并入本文) 相比较。为制备树突细胞,将通过不连续珀可 (Percoll) 梯度离心纯化的单核细胞与GM-CSF (1,000U/ml) 和IL-4 (500U/ml) 共培养7天。使用可与CD8、CD16、CD19和CD20反应的生物素化抗体,以阴性选择法来制备CD4+细胞。使用生物素结合磁珠,移除反应性细胞。将指定浓度的抗体添加至含10⁵以羧基荧光素 (CFSE) 标记的CD4+细胞和10⁴树突细胞的孔中。培养5天后,收获上清液,用于细胞因子测定。

[0224] 实施例13

[0225] 本实施例采用了混合淋巴细胞反应 (MLR) 来展示抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞上的PD-L1/PD-1通路的阻断作用。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下,测定T细胞激活 (图12)。在由纯化CD4+T淋巴细胞和同种异体树突细胞组成的同种异体混合淋巴细胞反应 (MLR) 中,评估抗体的功能活性。所用的抗体是所公开的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11、SH1C8抗体,并与根据在先公开的抗体序列在实验室自制的在先公开抗体10A5 (Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 和YW243.55S70 (Roche/Genentech) (美国专利申请2009/0055944和美国专利申请US 2010/0203056,其公开在此以引用的方式并入本文) 相比较。为制备树突细胞,将通过不连续珀可 (Percoll) 梯度离心纯化的单核细胞与GM-CSF (1,000U/ml) 和IL-4 (500U/ml) 共培养7天。使用可与CD8、CD16、CD19和CD20反应的生物素化抗体,以阴性选择法来制备CD4+细胞。使用生物素结合磁珠,移除反应性细胞。将指定浓度的抗体添加至含10⁵以羧基荧光素 (CFSE) 标记的CD4+细胞和10⁴树突细胞的孔中。培养5天后,收获上清液,并对CD25表达进行染色,作为细胞激活的量度。使用流式细胞仪测定细胞激活。

[0226] 细胞激活的结果如图13所示。所有抗PD-L1抗体均提高了细胞激活。在图13中,数据表示为相对于无抗体添加时所得测试值的百分比。由此一来,得到细胞激活的增长百分比。

[0227] 实施例14

[0228] 本实施例采用混合淋巴细胞反应 (MLR) 来评估抗PD-L1抗体调节免疫响应性的能力。通过该反应,测定了抗PD-L1抗体对细胞激活和IL-2生成的作用。通过共培养从一个供体得到的10⁵纯化人CD4+细胞和从另一个供体制备所得的10⁴单核细胞衍生树突细胞,来进行MLR。为制备树突细胞,将纯化的单核细胞与GM-CSF (1,000U/ml) 和IL-4 (500U/ml) 共培养

7天。将10 μ g/ml (除非另有说明) 的抗PD-L1抗体或对照抗体加入同种异体MLR培养物中。设置平行板来在第3天和第5天收集上清液, 并使用商购ELISA试剂盒 (Biolegend) 测定其IL-2。所用的抗体是所公开的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11、SH1C8抗体, 并与根据在先公开的抗体序列在实验室自制的在先公开抗体10A5 (Bristol-Myers-Squibb/Medarex) 和YW243.55S70 (Roche/Genentech) (美国专利申请2009/0055944和美国专利申请US 2010/0203056, 其公开在此以引用的方式并入本文) 相比较。

[0229] 抗PD-L1抗体的添加促进了IL-2的生成。

[0230] 实施例15

[0231] 本实施例采用了混合淋巴细胞反应 (MLR) 来展示抗PD-L1抗体对淋巴效应细胞上的PD-L1/PD-1通路的阻断作用。在存在或不存在抗PD-L1人单克隆抗体的情况下, 测定IFN- γ 分泌 (图11)。在由纯化CD4+T淋巴细胞和同种异体树突细胞组成的同种异体混合淋巴细胞反应 (MLR) 中, 评估抗体的功能活性。所用的抗体是所公开的H6B1L、RSA1、RA3、RC5、SH1E2、SH1E4、SH1B11、SH1C8抗体, 并与根据在先公开的抗体序列在实验室自制的在先公开抗体10A5 (Bristol-Myers/Medarex) 和YW243.55S70 (Roche/Genentech) (美国专利申请2009/0055944和美国专利申请US 2010/0203056, 其公开在此以引用的方式并入本文) 相比较。

[0232] 为制备树突细胞, 将通过不连续珀可 (Percoll) 梯度离心纯化的单核细胞与GM-CSF (1,000U/ml) 和IL-4 (500U/ml) 共培养7天。使用可与CD8、CD16、CD19和CD20反应的生物素化抗体, 以阴性选择法来制备CD4+细胞。使用生物素结合磁珠, 移除反应性细胞。将指定浓度的抗体添加至含10⁵以羧基荧光素 (CFSE) 标记的CD4+细胞和10⁴树突细胞的孔中。培养5天后, 收获上清液, 并进行细胞因子测定。

[0233] 抗PD-L1抗体的添加促进了IFN- γ 的生成。

[0234] 序列列表

[0235]

	重链可变域区	轻链可变域区
E6	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNTYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPLFGKADYAQKFQDRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDKGREELG GNYYYAVDVWGP GTTVTVSS SEQ ID NO. 1 QVQLQQLGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYTNAYAVSMRS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYFCAGGNSSS	DIVMTQTPYVSASVGDRTITCRASQEVSR WVAWYQQKPGQAPKSLIYASSRLQSGVPS RFTASGSGTDFTLVISLQPEDFATYYCQQYS RFPLTFGGGTKEIK SEQ ID NO. 2 QPVLTPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMVYDVSKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSS
E7	HDDYWGQGT LTVTVSS SEQ ID NO. 3 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MITDSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARDLFPTIF	YTSSNTRVFGTGKLTVL SEQ ID NO. 4 DIVMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQSFTT YLAWYQQKPGKAPKLLIYQTSNLESGVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQQYSRY
E9	WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 5 EVQLVQSGAEVKKPGASLVKVSCKASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRV TMTRDSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLFPHIY	WWSFGQGTREIK SEQ ID NO. 6 AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSSSTP
E11	GNYYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 7 QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	LTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 8 QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVRTRPSG VSDRFSGSKSGNTASLSISGLQAEDADYYC SSHSSSTTVIFGGGTGKLTVL SEQ ID NO.
F1	DYWGQGT LTVTVSS SEQ ID NO. 9 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSLRSEDTAIYYCARERSSGY	10 DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP
F4	FDWWGQGT LTVTVSS SEQ ID NO. 11 EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGEHDAF	ITFGQGTREIK SEQ ID NO. 12 QAVLTQPPSVSAAPGQRTISC5GSNSNIAD TYVSWYQQLPGTAPRLLIYDNDQRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT
F7	DIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 13 QVQLVQSGGGVVQPGRSPRLSCAASGFTFNTYGM HWVRQAPGKGLEWVAVISDGGNNKKYADSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIGESYY	WDSSL5GVFGTGKVTVL SEQ ID NO. 14 QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG FNSVSWYQQHPGKAPKLMYDVS KRPS EIS DRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSY
F8	YYMDVWGKGTTVTVSS SEQ ID NO. 15 QVQLQQSGPGLVKPSQSLSTCAISGDSLSSNSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRTYYRSKWYNEYVESLSRIT INSDISRNQFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM	TSSSTLVFGGGT KLTVL SEQ ID NO. 16 SYVLTQPPSVSVSPGQTASISCSGYKLENKYV SWYQQRAGQSPVLVIYQDNKRPSGIPERFS GSNSGNTASLTITGLQPEDEADYYCSAWDS
F11	DVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 17	SLRAWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 18

[0236]

G4	QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCAISGDSVSENSAAW NWIRQSPSGGLEWLGRYYRSKWYNEYVESLSRIT INSDISRNFSLHLNSVTPEDTAVYYCASGTGARGM DVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 19	QPVLTQPPSVSVSPGQTASITCSGDELGNKY VYWYQQKPGRSPVLVIYQDSKRPSGFPARF SGANSGNTATLTISGTQAMDEADYFCQAW DSSTAWVFVGGGKLTVL SEQ ID NO. 20
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 21	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 22
G9	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 23	LPVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG HNYVSWYQQHPGKAPKLLMIYEVNKRPSGV PDRFSGSKSDYASLTISGLQPDDEADYFCSS YTATTTGVVFGTGKVTVL SEQ ID NO. 24
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 25	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP ITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 26
G11	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGNTFTNYMH WVRQAPGQGLEWMGIMNPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAIYYCARDLPHI YGNYYGMDIWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 27	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTP YTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 28
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTASYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSSLRSEDTAIYYCAREGPEYCSGG TCYSADAFDIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 29	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSGTSNIEN YSVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DNRLSSVVFVGGGKVTVL SEQ ID NO. 30
H1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARSESGSYSHDY WGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 31	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN SHVSWFQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIAD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGVFVGGGKLTVL SEQ ID NO. 32
	QVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHW VRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRVSM TRDTSTRTVYMELSLISDDTAIYYCARDDFSYGYP GDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 33	QAVVTQPPSASGTPGQRTVITCSGSSSNVG VNHFVWYQHLPGMAPKLLIHRTNQWPSG VPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYC GTWDSLSAVFVGGGKLTVL SEQ ID NO. 34
H3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIW WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAIYYCARGNIVATITP LDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 35	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYDSDRPSGIPERF SGNSNGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGKLTVL SEQ ID NO. 36
	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYSISSSTIYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYIYGMD VWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 37	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRFL NWWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFLTINSLQPEDFATYYCQQSYAVS PYTFGQGTKEIR SEQ ID NO. 38
H4		
H5		
H6		
H10		

[0237]

H12	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDFWSGY RTYYYYYGMDVWGQGTMTVSS SEQ ID NO. 39	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFGSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSL SAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 40
PDL-D2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKTSGYTFTSNAIG WVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNQLQGR VTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVFYCARKGTGL HFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 41	ALTQPASVSGSLGQSITISCTGSSSDVGGYKY VSWYQQHPGKAPKLMYDVINRPSGVSSRF SGSKSANTASLTISGLQAEDEADYYCFYSRR STRIFGSGTKVTVL SEQ ID NO. 42
PDL-D11	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGAAG RAFDIWGGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 43	QTVVTQPPSVSKDLGQTATLTCTGNNNNV GNHGAAWLQQHQGHPPKLSYRNNNRPS GISERLSASRSGNTASLTITGLQPEDEADYYC SAWDRSLSAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 44
PDL-H1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYSSSSSTIYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD VWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 45	EIVLTQSPSSLSASIGDRVTLTCRASQSIRRF LNWYQQKPGKAPELLIYTASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTINSLPEDFATYYCQQSYAVS PYTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 46
RB4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFYLGSYWMA WVRQAPGKGLEWVAAIRQDGETIYVDSVKGRFIIS RDNGGNSVTLQMTTLRAGDTAVYYCARAHYFGFD NWGQGTTLTVTVSS SEQ ID NO. 47	QSVLTQPASVSGSPGQISVSCTGTSSDVGR YNFVSWYQQHPGKAPKLMVFDVSNRPSGI SNRFGSGSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTTNSTYVFGSGTKVTVL SEQ ID NO. 48
RB11	QMQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYPERNYIYH WVRQAPGQGLEWVGIIINPDGGTITYAGKFQGRVS MTRDTSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLPHIYG NYYGMDIWGGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 49	QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIAN NYVSWYQQLPGTAPKLLIFANNKRPSGIPD RFGSGSKSGTSAALDITGLQTGDEADYYCGT WDSDLRAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 50
RC5	EVQLLES GGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI SRDNSKNTVSLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRIYNFP LGMDVWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 51	AIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYTSSLSKSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISRLQPEDFATYYCQQSYST WTFGRGTKVEIK SEQ ID NO. 52
RF5	EVQLLES GAEVKKPGSSVKVSCSSGDTFTNFAINWI RQAPGQGLEWMGRIIPLFGTTNYAQKFQGRVTITA DESTSTAFMDLNSLTSEDTAVYYCARTLGDDYYDSR GYYNWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 53	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQYPGKAPKLMYEVSERPSGVPD RFGSGSGNTASLTVSLQAEDEADYYCSSY TDSNNFRVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 54
RG9	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSVV WNWFRQSPSRGLEWLGRAYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQSLQLNSVTPEDTAVYYCAKGLDV WGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 55	EIVMTQSPSSLYASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKVPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYTP AWTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 56
RD1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQH WGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 57	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD RFGSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT WDSSLNAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 58

[0238]

RF11	QVQLVQSGAEVKKPGASVRVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDGIVADFQ HWGQGTLTVSS SEQ ID NO. 59	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIEN NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDFKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DSSLSAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 60
	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFNSYPIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAMYYCAKNHPTATL DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 61	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDADYYCS SYAGSNNLGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 62
RH11	QVQLVQSGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS RDNANTSLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGA MDVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 63	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISS WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAN SFPLTFGGGTKEIK SEQ ID NO. 64
	EVQLLESGGNLVKPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMN WVRQAPGRGLEWVSSISGTGRYEYSPSVKGRFTIS RDNANTSLYLQMNSLTADDTAVYFCTRGDILTGA MDVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 65	DVVMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSIGT WLAWYQQKPGKAPNLLIYKASSLESGVPSR FSGSGSGTEFTLTISLQPDFATYYCQQAN SFPLTFGGGTKEIK SEQ ID NO. 66
RD9	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 67	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYS SHWTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 68
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 69	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA GYGVHWYQHLPGSAPKLLIYGNSNRPSGVT DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDAVYYCQSY DSSLSTSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 70
RA3	QMQLVQSGGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 71	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVTKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDAEANYCS SYTSRSTSVLFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 72
	EVQLVESGGGVVLPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 73	QPVLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNIGH NAVWYQQVPGKAPKLLIYDDLLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 74
RG1	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 75	QAGLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMIDVSNRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDDADYYCA SYTSTSLGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 76
	QVQLVESGGGVVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 77	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQHHPGKAPKLMIFDVNKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCN SYTTSSTVYVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 78
RG7		
RA6		
RA8		

[0239]

RA9	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 79	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS NTVHWYQQLPGTAPKVLITYTNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDGRLQGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 80
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSNSNIAN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGSW DSSLSVWMFGGGTCLTVL SEQ ID NO. 82
RB5	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 81	LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVTKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTGSSTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 84
		QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPD RFSGSKSGTSASLAISELRFEDADYYCAAW DDTLSGHVFGPGTKLTVL SEQ ID NO. 86 SYELMQPPSVSVPPGETARITCGGNIGNK NVHWYQQKPGQAPVLLVREDSSARPAIPE RFSGSNSGNSATLTISRVEAGDEADYYCQV WDNTSDHVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 88
RB8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 83	SYELMQPPSVSEVPGQRVTISCSGSSSNIGN NAVNWYQQLPGKAPKLLVYDDWVPSGIS GRFSASKSGTSASLAISGLQSGDEGDYYCAV WDDRSLGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 90
		QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDSNKRPSVIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 92
RC8	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 85	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 94
		QAGLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVG GYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSG VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC SSYTSSSTLVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 96
RC10	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 87	
RD2	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 89	
RE8	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 91	
RE9	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTMTVTSS SEQ ID NO. 93	
RG12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 95	

[0240]

RSA1	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWVSYSISSSTIYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARGDYYYGMD VWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 97	NIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQDISR WLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR FSGSGSGTDFALTISLQPEDFATYYCQQAD SFFSITFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 98
	QVQLVQSGSEVKKPGASVKVSCRASGYLFTNYGIS WVRQAPGQGLEWMGWVSAHGFTKYAPSLQDR VTMTSDISTTTAYMELRSLRSDDAGVYYCARDRGA DHFDTWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 99	AIQLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGVY LAWYQQKPGQSPRLIYDTSKRATGIPDRFS ASGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQRHSW PTTFGQGTRLEIK SEQ ID NO. 100
R2A7	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWMGMINPSSATTTYTKFQGRV SMTRDTSTSTVYMELSSLTSEDVAVYYCARDLPHIY GNYYGMDIWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 101	NIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTL TFGGGTKVEIK SEQ ID NO. 102
R2B12		QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGD YNLVSQYQQHPGKAPKLIIEVNRKPSGV NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YAGYNLYVFGTGKVTVL SEQ ID NO. 104
R2C9	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSHVISW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSMRSEDVAVYYCATSGVVAATHF GYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 103	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLIIDVNMRRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYAGLYFPLFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 106
R2D5	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGASGSYFITT YVDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 105	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSHSS RYTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 108
R2D7	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW WVRQAPGKGLEWVANIKYDGSEYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRLEDVAVYYCAREVSSAATS PLDRWGRGTLTVSS SEQ ID NO. 107	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA GYGVHWYQHLPGSAPKLIYGNNSRPSGVT DRISGSKSGTSASLAITGLQAEDEAVYYCQSY DSSLSTSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 110
R2F4	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 109	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGS NTVHWYQQLPGTAPKVIYTNQRPSPGV DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDGRLQGWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 112
R2A10	EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRLEDVAVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 111	QAGLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSDIGS NTVNWYQQVSGRAPHKLLIYTNQRPSPGV DRFSGSKSGSSASLAISGLQSEDEADYYCAS WDDSLKGYVFGTGKVTVL SEQ ID NO. 114
R2E2	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGGAQTPFD YWGGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 115	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN SYVSWYQHLPGTAPKLIYDNNKRPSPGIPDR FSGSKSATSATLGITGLQTADEADYYCGTW DSSLGVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 116
R3B8		

[0241]

	QVQLVQSGSEVKRPGASVRVSCASGYIFSQYTIHW VRQAPGERLEWLGINAVTGNTKYAQKFQGRVTIT MDSSASTAFMEMSSLRSEDAGVYFCARDMVPFGG EIKYGFDFWGQGTMITVSS SEQ ID NO. 117 QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTSSYGMH WVRQAPGKGLEWVALISYDGSNKYYADSMKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLMPASI MGYFTHWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 119 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCARGYYGSGI AMDVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 121 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRPEDTAVYYCARDNGDLGFDY WGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 123 EVQLVESGGGLIQPGSLRLSCAASGFTVSSNYMS WVRQAPGKGLEWVSVIYSGGTIYADSVKGRFTISR DSSKNTLYLHMNSLRAEDTGVIYCAKGVGSWSIFD YWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 125 EVQLVESGAELKKPGSSMKVSCASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWYIGRIPIFGVTYYAQKFQGRVTISAD KSTSTVYLDLRLRSEDVAVYYCARDLGGDGDWVG QGTTLTVSS SEQ ID NO. 127 EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGRIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCVTSASWSDWG QGTTLTVSS SEQ ID NO. 129 EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTSSYWMS WVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKGFYYPDH WGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 131 EVQLVESGGGVVQPGSLRLSCEVSGFIFSDYGMH WVRQAPGKGLEWVSSISSSSYIYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAMYYCARSWNYGRFF DYWDQGTTLTVSS SEQ ID NO. 133 EVQLVESGGGLVQPGSLRLSCAASGFTSSRNWM HWVRLAPGKGLVWVSLIAPDGLTYYADSVKGRFTI SRDTAKNSVQLLNSLRAEDTGLYFCAREAGVSGGL DVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 135	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMYINVSKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSSTFVFGTGKVTVL SEQ ID NO. 118 SYELMQPPSVSVAPGETARITCGGNNIGSKS VHWYQQKPGQAPILVIYYDSGRPSGIPERFS GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCHVWDS YTDHVVFEGGKTLTVL SEQ ID NO. 120 QPVLTQPPSLSVAPGKTASIACGGNNIGSKR VHWYQQKPGQAPVLVIYYESDRPSGIPERF SGTISQNTATLSISRVEAGDEADYYCQVWD RSSAHVVFEGGKTKVTVL SEQ ID NO. 122 AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISTY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQNGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYST PRTFGPGTKVDIK SEQ ID NO. 124 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISN YLNWYQQKPGKAPKLLIFAGSNLQSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYT TPTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 126 QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS YNLVSQYQQHPGKAPKLMYEGSKRPSGVS TRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDESDYYCSSY TGSAAVVFEGGKTLTVL SEQ ID NO. 128 QSVVTQPPSVSATPGQKVTISCSGSDSNIGN NYVSWFLQLPGTAPKLLIHNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSF DDSLRGLFGTGKVTVL SEQ ID NO. 130 QAVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGGSSNIAN NYVSWYQHLPGTAPKLLIYDDNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDGADYYCGT WDNSLNSDWVFGGGTKL SEQ ID NO. 132 QSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNIGSKS VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHYVFGTGKTLTVL SEQ ID NO. 134 VIWMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQTISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANS FPLTFGGGKVEIK SEQ ID NO. 136
--	---	--

[0242]

SH1A1Q	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTIYDSSGY SFDYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 137	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGNNSNIA NNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNYRPSGIP DRFSGSKSGTSATLDITGLQTGDEADYYCGV WDGSLTTGVFGGGKLTVL SEQ ID NO. 138
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIINPSGGSTSYAQKFQGRVSM TRDTSTSTVYMELSSLTSEDYAVYYCARDLFPHIYGN YYGMDIWGQGTTVTVSS SEQ ID NO. 139	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISM YLAWYQQKPGKVPKLLIYAASLTESGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQLHTF PLTFGGGKVEIK SEQ ID NO. 140
SH1B7B(K)		QPVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGA YNFVSWYRQHPGKAPKLMIEVVKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTVSLQAEDADYYCS SYAGTNSLGIFGTGKLTVL SEQ ID NO. 142
SH1C1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT ADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLAVPGAFTI WGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 141	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSDIGN HYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNQRPSGIPD RFSGSKSGTSATLAITGLQTGDEADYYCGT WDNSLSPHLLFGGGKLTVL SEQ ID NO. 144
SH1C8	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKKYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRSEDYAVYYCARGQWLVTE LDYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 143	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNMG NNYVSWYKQVPGTAPKLLIYENDKRPSGIP DRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDNSLSGFVFASGKVTVL SEQ ID NO. 146
SH1E10	EVQLVESGSEVEKPGSSVKVSKASGGTFSDSGISW VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQKFQDRVTI TADSTSTVYMELSGLRSDDTAVFYCARDRGRGHLF WYFDLWGRGTLTVSS SEQ ID NO. 145	QSALTQPASVSGSLGQSVTISCTGSSSDVGS YNLVSWYQQHPGKAPNLMYDVSKRSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSS YTGISTVVFGGGKLTVL SEQ ID NO. 148
SH1E2	EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAPYYYYYMD VWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 147	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGSY NLVSWYQQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSS YGGFNLLFGGGKLTVL SEQ ID NO. 150
SH1A9	EVQLLESGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSLRYALSW VRQAPGQGPWEVGAIIPIFGTPHYSKKFQDRVIITV DTSTNTAFMELSSLRFDYALYFCARGHDEYDISGYH RLDYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 149	DIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCRASQRISAY VNWYQQKPGKAPKVLIIYAASSLRSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTYS PWTFGQGTVEIK SEQ ID NO. 152
SH1B11	QVQLVQSGSELKKPGSSVKVSKASGYSFSGYYIHW VRQAPGQGLEWMGWIDPNSGVNTYVRRFQGRVT MTRDTSLSAYMELSGLTADDTAVYYCARDENLWQ FGYLDYWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 151	QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGG YDSVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCS SYTSSSIFVYFGTGKVTVL SEQ ID NO. 154
SH1E4	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELRSLTSEDYALYCASVGQQLP WVFFAWGQGTLLTVSS SEQ ID NO. 153	LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGG DYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDADYYCSS
SH1B3	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSRYGVH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKKYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCARGWLDRDI	

[0243]

	DYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 155	YTSSSTHVFGTGKLTlV SEQ ID NO. 156
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEdTAVYYCARGWLDRDI	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMiYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYRSSTLGPVFGGGTKLTlV SEQ ID NO. 158
SH1D1	DYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 157	QAGLTQPPSVSEAPRQRTISCSGSSSNIGN NAVNWYQQLPGKAPKLLiYDDLPSGVSD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAW DDSLNGYVFGTGKLTlV SEQ ID NO. 160
	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEdTAVYYCARGWLDRDI	QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGKAPKLMiYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSTHVFGTGKVTlV SEQ ID NO. 162
SH1D2	DYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 159	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLiYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLVWVFGGGTQLTVL SEQ ID NO. 164
	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRTEdTAVYYCARGWLDRDI	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYQQHPGRAPRLMiYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEGDYYCS SYTSGGTlGPVFGGGTKLTlV SEQ ID NO. 166
SH1E1	DYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 163	QAGLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGS NTVNWYQQLPGTAPKLLiYSNNQRPSGVP DRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAA WDDSLNGWVFGGGTKLTlV SEQ ID NO. 168
	QVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMH WVRQPPGKGLEWLAVISYDGSYKIHADSVQGRFTIS RDNAKNSVFLQMNSLKTEdTAVYYCTDRKWLAW HGMDVWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 167	AIRMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSiSNY LNWYQQRPGKAPNLLiYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYST PYTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 170
SH1G9	DYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 165	QSVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGG YNYVSWYRQHPGKAPKLMiYDVSYPSPGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTDSSTRYVFGTGKLTlV SEQ ID NO. 172
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAiSW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEdTAVYYCARDGIVADFQH WGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 169	QPVLTQPPSASGTPGQRVAISCSGSRNiEI NSVNWYQQLPGTAPKLLiYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGS WDSSLADVFGTGKLTlV SEQ ID NO. 174
SH1A11	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGDTFSRYGITW VRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYAQKFQGRLTIT ADKSSYTSYMDLSSLRSDdTAVYYCARDHFYGGGGY FDYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 171	
SH1C2	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGDTFSRYGITW VRQAPGRGLEWMGNIVPFFGATNYAQKFQGRLTIT ADKSSYTSYMDLSSLRSDdTAVYYCARDHFYGGGGY FDYWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 171	
SH1G8	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEdTAVYYCARDRWHYES RPMDVWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 173	
SH1H2	EVQLVESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFNSYDINW VRQAPGQGLEWMGGIIPVFGTANYAESFQGRVTM TADHSTSTAYMELNNLRSEdTAVYYCARDRWHYES RPMDVWGQGTlVTVSS SEQ ID NO. 173	

[0244]

SH1B10	EVQLVESGGGLVLRPGGSLRLACAASGFSFSDYYMT WIRQAPGRGLEWIAVISDSGQTVHYADSVKGRFTIS RDNTKNSLFLQVNTLRAEDTAVYYCAREDLLGYLQ SWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 175	QSVLTQPPSVSAAPGKKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQPLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLQSEADYYCATW DDSLNGWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 176
	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLCAISGDSVSSNSAA WNWIRQSPRGLLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKS RITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARDEPRA VAGSQAYYYYGMDVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 177	QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA GYDVHWYQQPLPGTAPKLLIYGNNNRHSKV PDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAEFFCG TWDSRLTTYVFGSGTKLTVL SEQ ID NO. 178
SH1E6	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSTRYGVH WVRQAPGQGLEWMGRLPIVSMNTNYAQKFQDRV SITTDKSTGTAYMELSLTSEDALYYCASVGQQLP WVFFAWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 179	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQPLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 180
	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVCKASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWMGIINPSDGSTSYAQKFQGRVT MTRDTSTSTVHMESSLRSEDATVYYCARDLPHIY GNYYGMDIWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 181	VIWMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISS YLNWYQQKPGKAPKLLIYEASTLESVPSRF SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQSYST PYTFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 182
SH1C11	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAM HWVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDR DIDYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 183	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQVPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSNSDTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAWVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 184
	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMH WVRQAPGKGLEWVAVISFDGSNKYYADSVRGRFTI SRDNKNTLYLQMNSLRTEATVYYCARGWLDRDI DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 185	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQPLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLSAGSVVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 186
SH1B1	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARDGIVADFQH WGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 187	QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGG YNFVSWYQQNPGKAPKLLIYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTVSGLRAEDEADYYCA SYAGGRTFVFGGGTKVTVL SEQ ID NO. 188
	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFNSYPIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCAKNHPTATL DYWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 189	QSVLTQSPSSFSASTGDRVTITCRASQGISSY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISCLQSEDFATYYCQQYYSYP LTFGGGTQVTVL SEQ ID NO. 190
R6B2	QVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCAASGFPFRSYDM HWVRQAPGEGLEWVALISDGSNKYYLDSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLLPYSSS WDYYYYYGMDVWGQGTTLTVSS SEQ ID NO. 191	LPVLTQPASVSASAGQSAISCTGISSDIGDY NSVSWYQRHPGKAPKLLIYDVSSRPSGVAD RFSGSKSGTASLSISGLQAEDEADYYCASYT ASDNPVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 192
R6B7		
R6B11		

[0245]

R6D1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISA DTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA MDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 193	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 194
	EVQLVESGGGLVKPGGSRKLSCAASGFTFSNYGMH WVRQAPKGLEWVAYISSGSSTIYYADTVKGRFTISR DNAKNTLFLQMTSLRSEDAMYYCARRGLLDYWG QGTTLTVSS SEQ ID NO. 195	QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLGAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 196
R6C8	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYGISW VRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRVT MTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARDLFTIF WEGGAFDIWGQGTMTVTVSS SEQ ID NO. 197	QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLGAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 198
	QVQLVQSGSEVEKPGSSVKVSKASGGTFSDSGISW VRQAPGQGLEWMGGIIPMFATPYAQKFQDRVIT TADSTSTVYMELSLRSDDTAVFYCARDRGRGHLF WYFDLWGRGTLTVTVSS SEQ ID NO. 199	QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLGAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 200
R7D1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDAMYYCARDGIVADFQH WGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 201	AIRMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISNY LNWYQQRPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTST PYTFGQGTKEIK SEQ ID NO. 202
	EVQLLESQAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIWV RQAPGQGLEWMGRIIPILGIADYAQKFQGRVTITAD KFTSTAYMELSSLRSEDAMYYCATVEGWGAVTTFD YWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 203	QSVLTQPPSVSAAPGQEVITISCSGSNSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNRPSGIPD RFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGT WDSSLGAGVFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 204
R7E7	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTLSSYAIW VRQVPGHGLEWMGRIISMLGVSNYAQNFQGRVTI TADKSTSTAYMELRSLTSDDTAVYYCATVTIFDGDY AMDVWGGQTTTVTVSS SEQ ID NO. 205	QSVLTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGA GYDVYWYQHLLGKAPKLLIYGNNSRPSGVS DRFSASKSGTSVSLAITGLQAEDEADYYCQS YDSSLGYSVFGTGKTLTVL SEQ ID NO. 206
	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSHVISW VRQAPGQGLEWMGIILPSFGKTNIAQKFQGRVTM TGDSTSTVYMELSSLTSEDAMYYCVREFSGGYFDY WGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 207	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGS YNLVSQYQHPGKAPKLMIEVSKRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNT YTSSGTYYIGTGKVTVL SEQ ID NO. 208
R7F7	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTSYVIH WVRQAPGQRLWWMGWIHAGNGHTKYAQNFQGR VTITRDTSAATAYVEVSSLGSEDTALYYCAREGSDIGL DLHYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 209	QPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGRY NYVSWYQHPGKAPKVMIDVSNRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS YTSSSTWVFGGKTLTVL SEQ ID NO. 210
	EVQLVQSGGGVVPGRSLRLSCEASGFTFRNFAMH WVRQAPGKGLEWAAVISVDGSREHYADSVKGRFTI SRDNSQNTVYLQMNGLRPEDTAEYYCAREGEGST	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGN NYVSWYQQLPGTAPKILIYDNDKRPSGIPDR FSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTW
R9H2		
R9H6		

[0246]

	WSSFDYWGGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 211	DRSLSGYVFGTGTKVTVL SEQ ID NO. 212
H6B1L	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAYS WVRQAPGQGLEWMGGIIPSGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATIT PLDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 213	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCLVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 214
H6A1	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAYS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATITP LDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 215	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 216
H6B1	QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAYS WVRQAPGQGLEWMGGIIPAFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGPIVATIT PLDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 217	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 218
H6B2	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGNTFTNYALH WVRQAPGQGLEWMGGMKPSGGSTIAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLPHI PLDYWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 219	SYELMQPPSVSVAPGKTATIACGGENIGRKT VHWYQQKPGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERF SGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWD SSSDHRIFGGGTKLTVL SEQ ID NO. 220
H19C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGNTFTNYMH WVRQAPGQGLEWMGSMQPSGGSTSLAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLPHI FGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO. 221	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYATSSLQYGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 222
H110D	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGNTFTNYPH HWVRQAPGQGLEWMGSMKPSGGSTSLAPKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLPHI LGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO. 223	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 224
H11F	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGNTFTNYSMH WVRQAPGQGLEWMGIMNPSSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDKSTSTVYMELSSLTSEDTAVYYCARDLPHI IGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO. 225	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 226
H1C1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY YGNYYGMDIWGQGTTTVTVSS SEQ ID NO. 227	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSF LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP YTFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 228
GPG1A2	QVQLVQSGAEVKKLGASVKVSKASGYPTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNDNTGLAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 229	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRATPSTSSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 230
GPGG8	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGYPFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY FDFWGQGLTVTVSS SEQ ID NO. 231	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 232
GPGG10	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKTSGYPFTGYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	DIVMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQGSYSTP

[0247]

	FDFWQGQTLTVTVSS SEQ ID NO. 233	ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 234
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDNTGSAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF LNWYQQKPGKAPKLLIYLASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH7	FDFWQGQTLTVTVSS SEQ ID NO. 235 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 236 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQAYST
GPGH10	FDFWQGQTLTVTVSS SEQ ID NO. 237 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYPTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPLSDTGSAAQKFQGRV FMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGYF	PITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 238 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSY LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQSYSTP
GPGH11	DFWQGQTLTVTVSS SEQ ID NO. 2 SEQ ID NO. 239 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKTSGYTFTGYYMH WVRQAPGQGLEWMGWINPNSDNTGYAQKFQGR VFMTKTTSLNTAYMELSGLRSEDTAIYYCARERSSGY	ITFGQGTKLEIK SEQ ID NO. 240 DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSF LNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCQQPYSTP
GPGH10P	FDFWQGQTLTVTVSS SEQ ID NO. 241	ITFGQGTKVEIK SEQ ID NO. 242

Organization Applicant

Street :

City :

State :

Country :

PostalCode :

PhoneNumber :

FaxNumber :

EmailAddress :

<110> 申请人: 索伦托治疗有限公司

Application Project

<120>发明名称 : 与 PD-L1 结合的抗原结合蛋白

<130> AppFileReference : PD-L1-1A

<140> CurrentAppNumber :

<141> CurrentFilingDate : 2013-05-31

Sequence

[0001]

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN TYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPFGKADY 60

AQKFQDRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDK GREELGGNYY YAVDVWGPQT 120

TVTVSS 126

<212> Type : PRT

<211> Length : 126

SequenceName : SEQ ID NO: 1

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQTPYS VSASVGDRVIT ITCRASQEVSRVVAWYQQKPGQAPKSLIYA SSRLQSGVPS 60

RFTASGSGTD FTLVISSLQP EDFATYYCQQ YSRFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 2

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQLGPG LVKPSQTL SL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRTYYRSKWY 60

TNYAVSMRSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYFCA GGNSSSHDDY WGQGT LVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 3

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMV YDVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QTEDEADYYC SSYTSSNTRV FGTGKLTVL 110

[0002]

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 4

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY 60

AQKLQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVYYCARDL FPTIFWEGGA FDIWGQGMV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 5

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

[0003]	<400> PreSequenceString :		
	DIVMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSFT TYLAWYQQKP GKAPKLLIQ TSNLESGVPS		60
	RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ YSRYWWSFGQ GTRLEIK		107
	<212> Type : PRT		
	<211> Length : 107		
	SequenceName : SEQ ID NO: 6		
	SequenceDescription :		
	Sequence		

	<213> OrganismName : Artificial Sequence		
	<400> PreSequenceString :		
	EVQLVQSGAE VKKPGASLKV SCKASGYTFN SYDINWVRQA PGQGLEWMGW INPNSGGTNY		60
	AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYG MDIWGQGTTV		120
	TVSS		124
	<212> Type : PRT		
	<211> Length : 124		
	SequenceName : SEQ ID NO: 7		
	SequenceDescription :		
	Sequence		

	<213> OrganismName : Artificial Sequence		
	<400> PreSequenceString :		
	AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS		60
	RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SSSTPLTFGQ GTKVEIK		107
	<212> Type : PRT		
	<211> Length : 107		
	SequenceName : SEQ ID NO: 8		
	SequenceDescription :		
	Sequence		

	<213> OrganismName : Artificial Sequence		
	<400> PreSequenceString :		
	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY		60
	ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS		118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 9

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMY YDVRTRPSGV 60

SDRFSGSKSG NTASLSISGL QAEDADYYC SSHSSSTTVI FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 10

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0004] EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS
60

AQKFQGRVFM TKTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWVGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 11

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSS SYLNWYQQKPKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 12

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY 60

VDSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAREG EHDAFDIWGQ GTMVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 13

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPPSV SAAPGQRVTI SCSGSNSNIA DTYVSWYQQL PGTAPRLLIY DNDQRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLGVSF GTGTKVTVL 109

[0005]

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 14

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGGG VVQPGRSPRL SCAASGFTFN TYGMHWVRQA PGKGLEWVAV ISDGGNNKKY
60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TALYYCAKDI GESYYYYMDV WGKGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 15

SequenceDescription :

Sequence

[0006]	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPASV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GFNSVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSEI	60
	SDRFSGSKSG NTASLTISGL QPEDEADYYC SSYTSSSTLV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 16	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLQQSGPG LVKPSQSLSL TCAISGDSLS SNSAAWNWIR QSPSGGLEWL GRTYYRSKWY	60
	NEYVESLKSR ITINSDISRN QFSLHLNSVT PEDTAVYYCA SGTGARGMDV WGQGTTVTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 17	
	SequenceDescription :	
	Sequence	
	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	SYVLTQPPSV SVSPGQTASI SCSGYKLENK YVSWYQQRAG QSPVLVIYQD NKRPSGIPER	60
	FSGNSNGNTA SLTITGLQPE DEADYYCSAW DSSLRAWVFG GGTQLTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 18	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLQQSGPG LVKPSETLSL TCAISGDSVS ENSAAWNWIR QSPSGGLEWL GRTYYRSKWY	60
	NEYVESLKSR ITINSDISRN QFSLHLNSVT PEDTAVYYCA SGTGARGMDV WGQGTTVTVS	120

	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 19	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QPVLTQPPSV SVSPGQTASI TCSGDELGNK VVYWYQQKPG RSPVLVIYQD SKRPSGFPAR	60
	FSGANSGNTA TLTISGTQAM DEADYFCQAW DSSTAWVFGG GTKLTVL	107
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 107	
	SequenceName : SEQ ID NO: 20	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
[0007]	EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS	60
	AQKFQGRVFM TKTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDWVGQ GTLTVSS	118
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 118	
	SequenceName : SEQ ID NO: 21	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	DIVMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQSI SYLNWYQQKPK GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS	60
	RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK	107
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 107	
	SequenceName : SEQ ID NO: 22	
	SequenceDescription :	

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGLTVTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 23

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPASV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GHNYVSWYQQ HPGKAPKLM IYEVNKRPSGV 60

[0008] PDRFSGSKSD YASLTISGL QPDDEADYFC SSYTATTTGV VFGTGKVTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 24

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS
60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLTVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 25

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQK GKAPKLLIYA ASSLSQGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 26

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYMHWVRQA PGQGLEWMGI MNPSGGSTSY
60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHYGNYYG MDIWGQGTTV 120

[0009] TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 27

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQK GKAPKLLIYA ASSLSQGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 28

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTASY 60

	AQKFQGRVTI TADESTTTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG PEYCSGGTCY SADAFDIWGQ	120
	GTMVTVSS	128
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 128	
	SequenceName : SEQ ID NO: 29	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSTSNIE NYSVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP	60
	DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDNRLSSV FGGGTKVTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 30	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
[0010]	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIANY	60
	AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARSE SGSYSHDYWG QGTTVTVSS	119
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 119	
	SequenceName : SEQ ID NO: 31	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QPVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NSHVSWFQQL PGTAPKLVIIY DNDKRPSGIA	60
	DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 32	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QVQLVESGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYIHWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTTY 60
AQKFQGRVSM TRDTSTRTVY MELSLISDD TAIYCARDD DFYSGYPGDY WGQGTTLTVS 120
S 121
<212> Type : PRT
<211> Length : 121
SequenceName : SEQ ID NO: 33
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QAVVTQPPSA SGTPGQRTI SCSGSSSNVG VNHVFWYQHL PGMAPKLLIH RTNQWPSGVP 60
DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVF GGGTKLTVL 109
<212> Type : PRT
<211> Length : 109
SequenceName : SEQ ID NO: 34
SequenceDescription :

[0011]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGN IVATITPLDY WGQGTTLTVS 120

S 121
<212> Type : PRT
<211> Length : 121
SequenceName : SEQ ID NO: 35
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTCLTVL 108
<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 36

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVS Y ISSSSSTIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYYGMDVWGQ GTTVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 37

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

[0012] <400> PreSequenceString :

EIVLTQSPSS LSASIGDRVT LTCRASQSIR RFLNWWYQKP GKAPELLIYT ASSLQSGVPS 60

RFGSGSGSTD FTLTINSLQP EDFATYYCQQ SYAVSPYTFG QGTKVEIR 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 38

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGD FWSGYRTYYY YYGMDVWGQG 120

TMVTVSS 127

<212> Type : PRT

<211> Length : 127

SequenceName : SEQ ID NO: 39

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 40

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT SNAIGWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY
60

AQNLQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSDD TAVFYCARKG TGLHFDYWGQ GTLTVVSS 118

[0013]

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 41

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

ALTQPASVSG SLGQSITISC TGSSSDVGGY KYVSWYQQHP GKAPKLMID VINRPSGVSS 60

RFSGSKSANT ASLTISGLQA EDEADYYCFS YSSRSTRIFG SGTKVTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 42

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQSGPG LVKPSQTLTL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRTYYRSKWY 60

	NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA RGAAGRAFDI WQQGTMVTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 43	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QTVVTQPPSV SKDLGQTATL TCTGNNNNVG NHGAAWLQQH QGHPPKLLSY RNNNRPSGIS	60
	ERLSASRSGN TASLTITGLQ PEDEADYYCS AWDRSLSAWV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 44	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSQ ISSSSSTIYY	60
	ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYYGMDVWGQ GTTQTVSS	118
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 118	
	SequenceName : SEQ ID NO: 45	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EIVLTQSPSS LSASIGDRVT LTCRASQSIR RFLNWWYQQP GKAPPELLYT ASSLQSGVPS	60
	RFGSGSGGTD FTLTINSIQP EDFATYYCQQ SYAVSPYTFG QGTKVEIK	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	

[0014]

SequenceName : SEQ ID NO: 46

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFYLG SYWMAWVRQA PGKGLEWVAA IRQDGSETIY 60

VDSVKGRFII SRDNGGNSVT LQMTTLRAGD TAVYYCARAH YFGFDNWGQG TLVTVSS 117

<212> Type : PRT

<211> Length : 117

SequenceName : SEQ ID NO: 47

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0015] QSVLTQPASV SGSPGQSIIV SCTGTSSDVG RYNFVSWYQQ HPGKAPKLMV FDVSNRPSGI 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTTNSTYV FGSGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 48

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGASVKI SCKASGYPER NYYIHWVRQA PGQGLEWVGI INPDGGTITY 60

AGKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 49

SequenceDescription :

Sequence

[0016]	-----	
	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QPVLTPPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIF ANNKRPSGIP	60
	DRFSGSKSGT SAALDITGLQ TGDEADYYCG TWDSDLRAGV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 50	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLLESGGG VVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGSEKYY	60
	VDSVKGRFTI SRDNSKNTVS LQMNSLRAED TAVYYCAKDR YYNFPLGMDV WGQGTTVTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 51	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQKPK GKAPKLLIYT TSSLKSGVPS	60
	RFSGSGSGTD FTLTISRLQP EDFATYYCQQ SYSSTWTFGR GTKVEIK	107
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 107	
	SequenceName : SEQ ID NO: 52	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLLESGAE VKKPGSSVKV SCKSSGDTFT NFAINWIRQA PGQGLEWMGR IIPFGTTNY	60
	AQKFQGRVTI TADESTSTAF MDLNSLTSED TAVYYCARTL GGDYYDSRGY YNWGQGTLV	120

	VSS	123
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 123	
	SequenceName : SEQ ID NO: 53	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ YPGKAPKLMI YEVSERPSGV	60
	PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYTDSNNFR VFGGGTKLTV L	111
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 111	
	SequenceName : SEQ ID NO: 54	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLQQSGPG LVKPSQTLSL TCAISGDSVS SNSVWWNWFR QSPSRGLEWL GRAYYRSKWY	60
	NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QLSLQLNSVT PEDTAVYYCA KGLDVWGQGT TVTVSS	116
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 116	
	SequenceName : SEQ ID NO: 55	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EIVMTQSPSS LYASVGDRVT ITCRASQIS SYLNWYQQKP GKVPKLLIYA ASSLQSGVPS	60
	RFGSGSGGTD FTLTISGLQP EDFATYYCQQ SYTPAWTFGQ GTKLEIK	107
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 107	

[0017]

SequenceName : SEQ ID NO: 56

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 57

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0018] QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQV PGTAPKLLIY DNDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLAITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLNAWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 58

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVRV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 59

SequenceDescription :

Sequence

[0019]	-----	
	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIE NNYVSWYQHL PGTAPKLLIY DDFKRPSGIP	60
	DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 60	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN SYPISWVRQA PGQGLEWMGG IIPFGTANY	60
	AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAMYCAKNH PTATLDYWGQ GTLVTVSS	118
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 118	
	SequenceName : SEQ ID NO: 61	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVS KRPSGV	60
	PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGSNNLG VFGGGTKLTV L	111
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 111	
	SequenceName : SEQ ID NO: 62	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLVQSGGN LVKPGGSLRL SCAASGFSFS SYDMNWVRQA PGRGLEWVSS ISGTGRYEY	60

SPSVKGRFTI SRDNANTSLY LQMNSLTADD TAVYFCTRGD ILTGASAMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 63

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 64

SequenceDescription :

Sequence

[0020]

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGGN LVKPGGSLRL SCAASGFSFS SYDMNWVRQA PGRGLEWVSS ISGTGRYEYY 60

SPSVKGRFTI SRDNANTSLY LQMNSLTADD TAVYFCTRGD ILTGASAMDV WGQGTTVTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 65

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DVVMTQSPST LSASVGDRVT ITCRASQSIG TWLAWYQQKP GKAPNLLIYK ASSLESQVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP DDFATYYCQQ ANSFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 66

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMNTY
60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 67

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

[0021] <400> PreSequenceString :

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIYD ASTLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSSHWTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 68

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMNTY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 69

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SGAPGQRTI SCTGSSSNIG AGYGVHWYQH LPGSAPKLLI YGNSNRPSGV 60

TDRISGSKSG TSASLAITGL QAEDEAVYYC QSYDSSLSTS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 70

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGGG LIQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

[0022]

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 71

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMY YDVTKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEANYC SSYTSRSTSV LFGGGKTLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 72

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
EVQLVESGGG VVLPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 73
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QPVLTPPSV SEAPRQRTI SCSGSSNIG HNAVWYQQV PGKAPKLLIY YDLLPSGVS 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT
<211> Length : 110
SequenceName : SEQ ID NO: 74
SequenceDescription :

[0023]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 75
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QAGLTQASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLLI YDVSNRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDDADYYC ASYTSTSLG VFGGGKLT VL

112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 76

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 77

SequenceDescription :

[0024]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQH HPGKAPKLMV FDNKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDDADYYC NSYTTSSTYV VFGGGKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 78

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 79

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVHWYQQL PGTAPKVLIIY TNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDGRLQGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 80

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0025] QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 81

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSNSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DSNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG SWDSSLVWWM FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 82

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 83

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVTKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYTGSSTLG PVFGGGTKLT VL 112

[0026]

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 84

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 85

SequenceDescription :

Sequence

[0027]	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGNSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNDKRPSGIP	60
	DRFSGSKSGT SASLAISELR FEDEADYYCA AWDDTLSGHV FGPGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 86	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY	60
	ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTSS	118
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 118	
	SequenceName : SEQ ID NO: 87	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	SYELMQPPSV SVPPGETARI TCGGNNIGNK NVHWYQKPG QAPVLVRED SARPAGIPER	60
	FSGNSGNSA TLISRVEAG DEADYYCQVW DNTSDHVVFG GGTKLTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 88	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY	60
	ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTSS	118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 89

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SEVPGQRVTI SCSGSSSNIG NNAVNWFQQL PGKAPKLLVY YDDWVPSGIS 60

GRFSASKSGT SASLAISGLQ SGDEGDYYCA VWDDRLSGVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 90

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0028] QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 91

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPTLLIY DSNKRPSVIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 92

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
EVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTMTVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 93
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLM IYDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYRSSTLGP VFGGGTKLTV L 111

[0029]

<212> Type : PRT
<211> Length : 111
SequenceName : SEQ ID NO: 94
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 95
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :
QAGLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSNRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYTSSSTLV VFGGGTKLTV L 111

<212> Type : PRT
<211> Length : 111
SequenceName : SEQ ID NO: 96
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYSMNWVRQA PGKGLEWVSY ISSSSSTIYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRDED TAVYYCARGD YYGMDVWGQ GTTDTVSS 118

[0030] <212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 97
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
NIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQDIS RWLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FALTISSLQP EDFATYYCQQ ADSFFSITFG QGTRLEIK 108

<212> Type : PRT
<211> Length : 108
SequenceName : SEQ ID NO: 98
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QVQLVQSGSE VKKPGASVKV SCRASGYLFT NYGISWVRQA PGQGLEWMGW VSAHGFEFTKY
60

APSLQDRVTM TSDISTTTAY MELRSLRSDD AGVYYCARDR GADHFDTWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 99

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVG VYLAWYQQKP GQSPRLIYD TSKRATGIPD 60

RFSASGSGTD FTLTISRLEP EDFAVYCHQ RHSVPTTFGQ GTRLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 100

SequenceDescription :

Sequence

[0031]

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWVRQA PGQGLEWMGM INPSSATTY
60

TQKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 101

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

NIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLPQ EDFATYYCQQ SYSTLTFGGG TKVEIK 106

<212> Type : PRT

<211> Length : 106

SequenceName : SEQ ID NO: 102

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SHVISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSMRSED TAVYYCATSG VVAATHFGYW GQGTLTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 103

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0032] QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG DYNLVSWYQQ HPGKAPKLII YEVNKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYAGYNNLY VFGTGTKVTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 104

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA SGSYFITYV DYWGQGTLLT 120

VSS 123

<212> Type : PRT

<211> Length : 123

SequenceName : SEQ ID NO: 105

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLII YDVNMRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYAGLYFPL FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 106

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGPLRL SCAASGFTLS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKYDGSETYY 60

ADSVKGRFTI SRDNAKNSLY LQMNRLRLD TAVYYCAREV SSAATSPLDR WGRGTLTVS 120

S 121

[0033]

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 107

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQK GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQ SHSSRYFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 108

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLLTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 109

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SGAPGQRTI SCTGSSSNIG AGYGVHWYQH LPGSAPKLLI YGNSNRPSGV 60

TDRISGSKSG TSASLAITGL QAEDEAVYYC QSYDSSLSTS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 110

SequenceDescription :

[0034]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 111

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGTPGQRTI SCSGSSSNIG SNTVHWYQQL PGTA PKVLIY TNNQRPSGVP 60

DRFSGKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDGRLQGWV FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 112

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 113

SequenceDescription :

Sequence

[0035] <213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAGLTQPPSA SGTPGQRTI SCFGSSDIG SNTVNWYQQV SGRAPKLLLY TNGQRPSGVP 60

DRFSGSKSGS SASLAISGLQ SEDEADYYCA SWDDSLKGYV FGTGKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 114

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARVG GGAQTPFDYW GQGTLTVVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 115

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NSYVSWYQHL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSAT SATLGITGLQ TADEADYYCG TWDSSLGVVF GGGTKLTVL 109

<212> Type : PRT

<211> Length : 109

SequenceName : SEQ ID NO: 116

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE VKRPGASVRV SCKASGYIFS QYTIHWVRQA PGERLEWLGW INAVTGNTKY 60

AQKFQGRVTI TMDSSASTAF MEMSSLRSED AGVYFCARDM VPPGGEIKYG FDFWGQGTMI 120

TVSS 124

[0036]

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 117

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YNVSKRPSGV 60

SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTFV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 118

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYGMHWVRQA PGKGLEWVAL ISYDGSNKYY 60

	ADSMKGRFTI SRDNSKNTLF LQMNSLRAED TAVYYCAKTL MPASIMGYFT HWGQGTLVTV	120
	SS	122
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 122	
	SequenceName : SEQ ID NO: 119	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	SYELMQPPSV SVAPGETARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPILVIYYD SGRPSGIPER	60
	FSGNSGNTA TLTISRAEAG DEADYYCHVW DSYTDHVVFG GGTKLTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 120	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

[0037]	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWVRQA PGQGLEWMGI INPSDGSTSY	60
	AQKFQGRVTM TRDTSTSTVY MELSSLRSED TAVYYCARGY YGSGIAMDVW GQGTTVTVSS	120
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 120	
	SequenceName : SEQ ID NO: 121	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QPVLTPPSL SVAPGKTASI ACGGNNIGSK RVHWYQQKPG QAPVLVIYYE SDRPSGIPER	60
	FSGTISQNTA TLSISRVEAG DEADYYCQVW DRSSAHVVFG GGTKVTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 122	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRPED TAVYYCARDN GDLGFDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 123
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI TYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQNGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPRTFGP GTKVDIK 107
<212> Type : PRT
<211> Length : 107
SequenceName : SEQ ID NO: 124
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
EVQLVESGGG LIQPGGSLRL SCAASGFTVS SNYMSWVRQA PGKGLEWVSV IYSGGTIYYA 60

DSVKGRFTIS RDSSKNLTLYL HMNSLRAEDT GVYYCAKGVG SWSIFDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 125
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKLLIFA GSNLQSGVPS 60

	RFSGSGSGTD FTLTITSLQP EDFATYYCQQ SYTTPTEGQG TKVEIK	106
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 106	
	SequenceName : SEQ ID NO: 126	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVESGAE LKKPGSSMKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEIYGR IPIFGVTYY	60
	AQKFQGRVTI SADKSTSTVY LDLRSLRSED TAVYYCARDL GGGDGDWGQG TLTVSS	117
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 117	
	SequenceName : SEQ ID NO: 127	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVVTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLSWYQQ HPGKAPKLMY YEGSKRPSGV	60
	STRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDESDDYC SSYTGSWVVF GGGTKLTVL	109
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 109	
	SequenceName : SEQ ID NO: 128	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGR IPIFGTANY	60
	AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYFCVTS WSDWGQGTLV TVSS	114
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 114	

[0039]

SequenceName : SEQ ID NO: 129

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SATPGQKVTI SCSGSDSNIG NNYVSWFLQL PGTAPKLLIH NNDQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAITGLQ AEDEADYYCQ SFDDSLRGYL FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 130

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYWMSWVRQA PGKGLEWVAN IKQDGEKYY 60

[0040] VDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLGAED TAVYYCAKGF YYPDHWGQGT LVTVSS 116

<212> Type : PRT

<211> Length : 116

SequenceName : SEQ ID NO: 131

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QAVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGGSSNIA NNYVSWYQHL PGTAPKLLIY DDNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDGADYYCG TWDNSLNSDW VFEGGGTKL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 132

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :
EVQLVESGGG VVQPGGSLRL SCEVSGFIFD DYGMHWVRQA PGKGLEWVSS ISSSSSIYY 60

ADSVKGRFTI SRDIAKNSLY LQMNSLRAED TAMYCARSW NYGRFFDYWD QGTLTVSS 119

<212> Type : PRT
<211> Length : 119
SequenceName : SEQ ID NO: 133
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QSVLTQPPSV SVAPGKTARI TCGGNNIGSK SVHWYQQKPG QAPVLIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHYVFG TGTKLTVL 108
<212> Type : PRT
<211> Length : 108
SequenceName : SEQ ID NO: 134
SequenceDescription :

[0041]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTSS RNWMHWVRLA PGKGLVWVSL IAPDGLTTY 60

ADSVKGRFTI SRDTAKNSVQ LLLNSLRAED TGLYFCAREA GVSGLDVWG QGTLTVSS 119

<212> Type : PRT
<211> Length : 119
SequenceName : SEQ ID NO: 135
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
VIWMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQTIS SYLNWYQQKPKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPLTGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 136

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCAREG TIYDSSGYSF DYWGQGTIVT 120

VSS 123

<212> Type : PRT

<211> Length : 123

SequenceName : SEQ ID NO: 137

SequenceDescription :

Sequence

[0042]

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGNNSNIA NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNYRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLDITGLQ TGDEADYYCG VWDGSLTTGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 138

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGI INPSGGSTSY 60

AQKFQGRVSM TRDTSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 139

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

AIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQGIS NYLAWYQQKP GKVPKLLIYA ASTLESGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDLATYYCQQ LHTFPLTFGG GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 140

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARLA VPGAFDIWGQ GTMVTVSS 118

[0043] <212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 141

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTPPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG AYNFVSWYRQ HPGKAPKLM IYEVNKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL QAEDEADYYC SSYAGTNSLG IFGTGKTLV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 142

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :
 EVQLVESGGG VVQPGKSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISYDGSNKYY 60
 ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARGQ WLVTELDYWG QGTLTVSS 119

<212> Type : PRT
 <211> Length : 119
 SequenceName : SEQ ID NO: 143
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
 <400> PreSequenceString :
 QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSDIG NHYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNQRPSGIP 60
 DRFSGSKSGT SATLAITGLQ TGDEADYYCG TWDNSLSPHL LFGGGTKLTV L 111

[0044]

<212> Type : PRT
 <211> Length : 111
 SequenceName : SEQ ID NO: 144
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
 <400> PreSequenceString :
 EVQLVESGSE VEKPGSSVKV SCKASGGTFS DSGISWVRQA PGQGLEWMGG IIPMFATPYY 60
 AQKFQDRVTI TADESTSTVY MELSGLRSDD TAVFYCARDR GRGHLPWYFD LWGRGTLTV 120

SS 122

<212> Type : PRT
 <211> Length : 122
 SequenceName : SEQ ID NO: 145
 SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
 <400> PreSequenceString :
 QSVLTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNMG NNYVSWYKQV PGTAPKLLIY ENDKRPSGIP 60

	DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDNSLSGFV FASGTKVTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 146	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY	60
	AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARAP YYYYYMDVWG QGTTTVTVSS	119
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 119	
	SequenceName : SEQ ID NO: 147	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSALTQPASV SGSLGQSVTI SCTGSSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPNLM IYDVSKRSGVS	60
	NRFSGSKSGN TASLTISGLQ AEDEADYYCS SYTGISTVVF GGGTKLTVL	109
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 109	
	SequenceName : SEQ ID NO: 148	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLLESAGE VKKPGSSVKV SCKASGGTSL RYALSWVRQA PGQGPEWVGA IPIFGTPHY	60
	SKKFQDRVII TVDTSTNTAF MELSSLRFD TALYFCARGH DEYDISGYHR LDYWGQGTLV	120
	TVSS	124
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 124	

[0045]

SequenceName : SEQ ID NO: 149

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPKLMI YEVS KRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYGGFNNLL FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 150

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE LKKPGSSVKV SCKASGYSFS GYYIHWVRQA PGQGLEWMGW IDPNSGVTNY 60

[0046] VRRFQGRVTM TRDTSLTAY MELSGLTADD TAVYYCARDE NLWQFGYLDY WGQGTLTVTS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 151

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASIGDRVT ITCRASQRIS AYVNWYQQKP GKAPKVLIIA ASSLRSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSSPWTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 152

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSMTNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGTLTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 153

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSA SGSPGQSVTI SCTGTSSDIG GYDSVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSIFF YVFGTGTKVT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 154

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 155

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

LPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG GYDVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

[0047]

	SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTHV FGTGKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 156	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY	60
	ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS	118
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 118	
	SequenceName : SEQ ID NO: 157	
	SequenceDescription :	
[0048]	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSALTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNVSWYQQ HPGKAPKLMY YDVSNRPSGV	60
	SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYRSSTLGP VFGGGTKLV L	111
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 111	
	SequenceName : SEQ ID NO: 158	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY	60
	ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS	118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 159
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
QAGLTQPPSV SEAPRQRTI SCSGSSSNIG NNAVNWYQQL PGKAPKLLIY YDDLPSGVS 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGYV FGTGTKLTVL 110

<212> Type : PRT
<211> Length : 110
SequenceName : SEQ ID NO: 160
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
[0049] EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT
<211> Length : 118
SequenceName : SEQ ID NO: 161
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence
<400> PreSequenceString :
Q5ALTQPRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGKAPKLMI YDVSKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSTTHV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT
<211> Length : 110
SequenceName : SEQ ID NO: 162
SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 163

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSVWV FGGGTQLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 164

SequenceDescription :

[0050]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVESGGG VVQPGSLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 165

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYQQ HPGRAPRLMI YDVSNRPSGV 60

SNRFGSKSG NTASLTISGL QAEDEGDYYC SSYTSGGTLG PVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 166

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS DYGMHWVRQP PGKGLEWLAV ISYDGSYKIH 60
ADSVQGRFTI SRDNAKNSVF LQMNSLKTED TAVYYCTTDR KWLAWHGMDV WGQGTTVTVS
120
S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 167

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0051] QAGLTQPPSA SGTPGQRVTI SCSGSSSNIG SNTVNWYQQL PGTAPKLLIY SNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA AWDDSLNGWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 168

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 169

SequenceDescription :

Sequence

[0052]	-----	
	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQIS NYLNWYQQR GKAPNLLIYA ASSLQSGVPS	60
	RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSTPYTFGQ GTKLEIK	107
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 107	
	SequenceName : SEQ ID NO: 170	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVESGAE VKKPGASVKV SCKASGDTFS RYGITWVRQA PGRGLEWMGN IVPFFGATNY	60
	AQKFQGRITI TADKSSYTSY MDLSSLRSD TAVYYCARDH FYGSGGYFDY WGQGTLVTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 171	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG GYNYVSWYRQ HPGKAPKLM IYDVSYPSPGV	60
	SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDADYYC SSYTDSSSTRY VFGTGTKLT V L	111
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 111	
	SequenceName : SEQ ID NO: 172	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLLESAGE VKKPGASVKV SCKASGYTFN SYDINWVRQA PGQGLEWMGG IIPVFGTANY	60

AESFQGRVTM TADHSTSTAY MELNNLRSED TAVYYCARDR WHYESRPMDV WGQGTTVTVS
120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 173

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTPPPSA SGTPGQRVAI SCSGSRSNIE INSVNWWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG SWDSSLSADV FGTGKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 174

SequenceDescription :

[0053] Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVESGGG LVRPGGSLRL ACAASGFSFS DYYMTWIRQA PGRGLEWIAV ISDSGQTVHY 60

ADSVKGRFTI SRDNTKNSLF LQVNTLRAED TAVYYCARED LLGYLQSWG QGTLTVSS 119

<212> Type : PRT

<211> Length : 119

SequenceName : SEQ ID NO: 175

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGKKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY RNNQRPSGVP 60

DRFSGSKSGT SASLAISGLQ SEDEADYYCA TWDDSLNGWV FGGGKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 176

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLQQSGPG LVKPSQTL SL TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL GRITYYRSKWY 60

NDYAVSVKSR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVYYCA RDEPRVAGS QAYYYYGMDV 120

WGQGT TVTS S 131

<212> Type : PRT

<211> Length : 131

SequenceName : SEQ ID NO: 177

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0054] QSVVTQPPSV SGAPGQ RVTI SCTGSSSNIG AGYDVHWYQQ LPGTAPKLLI YGNNNRHSGV 60

PDRFSGSKSG TSASLAITGL QAEDEAEFFC GTWDSRLTTY VFGSGTKLTV L 111

<212> Type : PRT

<211> Length : 111

SequenceName : SEQ ID NO: 178

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS RYGVHWVRQA PGQGLEWMGR LIPIVSM TNY 60

AQKFQDRVSI TTDKSTGTAY MELRSLTSED TALYYCASVG QQLPWVFFAW GQGT LTVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 179

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAVV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 180

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYMHWWVRQA PGQGLEWMGI INPSDGSTSY 60

AQKFQGRVTM TRDTSTSTVH MELSSLRSED TAVYYCARDL FPHIYGNYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 181

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

VIWMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYE ASTLESGVPS 60

RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 182

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFS SYAMHWWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVYYCARGW LDRDIDYWGQ GTLTVVSS 118

[0055]

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 183

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQV PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSNSDT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAWV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 184

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0056] QVQLVQSGGG VVQPGRLRL SCAASGFTFS SYAMHWVRQA PGKGLEWVAV ISFDGSNKYY 60

ADSVRGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRTE TAVVYCARGW LDRDIDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 185

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGS VVFGGGTKLT VL 112

<212> Type : PRT

<211> Length : 112

SequenceName : SEQ ID NO: 186

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 187

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0057] QPVLTPQRSV SGSPGQSVTI SCTGTSSDVG GYNFVSWYQQ NPGKAPKLM IYDVSKRPSGV 60

PDRFSGSKSG NTASLTVSGL RAEDEADYYC ASYAGGRTFV FGGGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 188

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFN SYPISWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAMYYCAKNH PTATLDYWGQ GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 189

SequenceDescription :

Sequence

[0058]	----- <213> OrganismName : Artificial Sequence <400> PreSequenceString : QSVLTQSPSS FSASTGDRVT ITCRASQGIS SYLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASTLQSGVPS 60 RFSGSGSGTD FTLTISCLQS EDFATYYCQQ YYSYPLTFGG GTKVTVL 107 <212> Type : PRT <211> Length : 107 SequenceName : SEQ ID NO: 190 SequenceDescription : Sequence ----- <213> OrganismName : Artificial Sequence <400> PreSequenceString : QVQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCAASGFPR SYDMHWVRQA PGEGLEWVAL ISSDGSNKYY 60 LDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDL LPYSSWDYY YYGMDVWGQ 120 GTTVTVSS 128 <212> Type : PRT <211> Length : 128 SequenceName : SEQ ID NO: 191 SequenceDescription : Sequence ----- <213> OrganismName : Artificial Sequence <400> PreSequenceString : LPVLTQPASV SASAGQSIAT SCTGISSDIG DYNSVSWYQR HPGKAPKLII YDVSSRPSGV 60 ADRFSGSKSG STASLSISGL QAEDEADYYC ASYTASDNPV FGGGTKLTVL 110 <212> Type : PRT <211> Length : 110 SequenceName : SEQ ID NO: 192 SequenceDescription : Sequence ----- <213> OrganismName : Artificial Sequence <400> PreSequenceString : EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNIK DTYIHWVRQA PGKGLEWVAR IYPTNGYTRY 60 ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCSRWG GDGFYAMDYW GQGTLTVSS 120
--------	---

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 193

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGSNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 194

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0059] EVQLVESGGG LVKPGGSRKL SCAASGFTFS NYGMHWVRQA PEKGLEWVAY ISSGSSTIYY 60

ADTVKGRFTI SRDNAKNTLF LQMTSLRSED TAMYYCARRG LLDYWGGQT TLTVSS 116

<212> Type : PRT

<211> Length : 116

SequenceName : SEQ ID NO: 195

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTCLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 196

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :
 EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYGISWVRQA PGQGLEWMGW ISAYNGNTNY 60
 AQKLQGRVTM TTDSTSTAY MELRSLRSD D TAVYYCARDL FPTIFWEGGA FDIWGQGTMV 120
 TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 197

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 198

SequenceDescription :

[0060]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGSE VEKPGSSVKV SCKASGGTFS DSGISWVRQA PGQGLEWMGG IIPMFATPYY 60

AQKFQDRVTI TADESTSTVY MELSGLRSD D TAVFYCARDR GRGHLPWYFD LWGRGTLTV 120

SS 122

<212> Type : PRT

<211> Length : 122

SequenceName : SEQ ID NO: 199

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 200

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARDG IVADFQHWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 201

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0061] AIRMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIG NYLNWYQGRP GKAPNLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ TYSTPYTFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 202

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLLESGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGR IIPILGIADY 60

AQKFQGRVTI TADKFTSTAY MELSSLRSED TAVYYCATVE GWGAVTTFDY WGQGTLTVTS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 203

SequenceDescription :

Sequence

[0062]	-----	
	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPPSV SAAPGQEVTI SCSGSNSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKLLIY DNNERPSGIP	60
	DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDSSLSAGV FGGGTKLTVL	110
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 110	
	SequenceName : SEQ ID NO: 204	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTLS SYAISWVRQV PGHGLEWMGR IISMLGVSNY	60
	AQNFQGRVTI TADKSTSTAY MELRSLTSDD TAVYYCATVT IFDGDYYAMD VWGQGTTVTV	120
	SS	122
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 122	
	SequenceName : SEQ ID NO: 205	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QSVLTQPPSV SGAPGQRVTI SCTGSSSNIG AGYDVYWYQH LLGKAPKLLI YGNSNRPSGV	60
	SDRFSASKSG TSVSLAITGL QAEDEADYYC QSYDSSLSGY VFGTGKLTV L	111
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 111	
	SequenceName : SEQ ID NO: 206	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	EVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SHVISWVRQA PGQGLEWMGI ILPSFGKTNV	60

AQKFQGRVTM TGDSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCVREF SGGYFDYWGQ GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 207

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDVG SYNLVSWYQQ HPGKAPKLMY YEVSKRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC NTYTSSGYV IGTGKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 208

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT SYVIHWVRQA PGQRLEWMGW IHAGNGHTKY
60

AQNFQGRVTI TRDTSATTAY VEVSSLGSED TALYYCAREG SDIGLDLHYW GQGLTVVSS 120

<212> Type : PRT

<211> Length : 120

SequenceName : SEQ ID NO: 209

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QPVLTQPASV SGSPGQSITI SCTGTSSDIG RYNYVSWYQQ HPGKAPKVMY YDVSNRPSGV 60

SNRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC SSYTSSSTWV FGGGKLTVL 110

<212> Type : PRT

[0063]

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 210

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGGG VVQPGRSLRL SCEASGFTFR NFAMHWVRQA PGKGLEWAAV ISVDGSREHY 60

ADSVKGRFTI SRDNSQNTVY LQMNGLRPED TAEYYCAREG EGSTWSSFYD WGQGTLLTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 211

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

[0064] <400> PreSequenceString :

QSVVTQPPSV SAAPGQKVTI SCSGSSSNIG NNYVSWYQQL PGTAPKILY DNDKRPSGIP 60

DRFSGSKSGT SATLGITGLQ TGDEADYYCG TWDRSLSGYV FGTGTKVTVL 110

<212> Type : PRT

<211> Length : 110

SequenceName : SEQ ID NO: 212

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IIPSEGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLLTVS 120

S 121

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 213

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCLVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 214

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IPIFGTANY 60

AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGLTVTS 120

S 121

[0065]

<212> Type : PRT

<211> Length : 121

SequenceName : SEQ ID NO: 215

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER 60

FSGNSGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL 108

<212> Type : PRT

<211> Length : 108

SequenceName : SEQ ID NO: 216

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAYSWVRQA PGQGLEWMGG IIPSEGTANY 60

	AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLLTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 217	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER	60
	FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 218	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

[0066]	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	QMQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGGTFS SYAISWVRQA PGQGLEWMGG IIPAFGTANY	60
	AQKFQGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGP IVATITPLDY WGQGTLLTVS	120
	S	121
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 121	
	SequenceName : SEQ ID NO: 219	
	SequenceDescription :	
	Sequence	

	<213> OrganismName : Artificial Sequence	
	<400> PreSequenceString :	
	SYELMQPPSV SVAPGKTATI ACGGENIGRK TVHWYQQKPG QAPVLVIYYD SDRPSGIPER	60
	FSGNSNGNTA TLTISRVEAG DEADYYCQVW DSSSDHRIFG GGTKLTVL	108
	<212> Type : PRT	
	<211> Length : 108	
	SequenceName : SEQ ID NO: 220	

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYALHWVRQA PGQGLEWMGG MKPSGGSTSI
60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIFGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 221

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0067] DIVMTQSPPS LSASVGDRVIT ITCRASQSI SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA TSSLQYGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 222

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYMHWRQA PGQGLEWMGS MQPSGGSTSL
60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHILGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 223

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 224

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYPMHWVRQA PGQGLEWMGS MKPSGGSTSL
60

APKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIIGNYYG MDIWGQGTTV 120

[0068] TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 225

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQYGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQG SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 226

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGNTFT NYSMHWVRQA PGQGLEWMGI MNPSGGSTSY

60

AQKFQGRVTM TRDKSTSTVY MELSSLTSED TAVYYCARDL FPHIYGNYYG MDIWGQGTTV 120

TVSS 124

<212> Type : PRT

<211> Length : 124

SequenceName : SEQ ID NO: 227

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPPS LSASVGDRVT ITCRASQIS SYLNWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPYTFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 228

SequenceDescription :

[0069]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

EVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGS

60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDWVGQ GTLTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 229

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQIS SFLNWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 230

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKLGASVKV SCKASGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNGDNTGL
60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWGG GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 231

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

[0070] DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRATPSTS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 232

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDTTGS
60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWGG GTLVTVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 233

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 234

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDNTGS
60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWGG GTLTVSS 118

[0071]

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 235

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SFLNWYQKP GKAPKLLIYL ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 236

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGY

60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWGG GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 237

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQIS SFLNWWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ AYSPITFGQ GTKVEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 238

SequenceDescription :

[0072]

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYPFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPLSDSTGS
60

AQKFQGRVFM TKTTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYDFWGG GTLTVVSS 118

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 239

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQIS SYLNWWYQKP GKAPKLLIYA ASSLQSGVPS 60

RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSPITFGQ GTKLEIK 107

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 240

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKTSGYTFT GYYMHWVRQA PGQGLEWMGW INPNSDNTGY
60

AQKFQGRVFM TKTSLNTAY MELSGLRSED TAIYYCARER SSGYFDFWGQ GTLVTVSS

118

[0073]

<212> Type : PRT

<211> Length : 118

SequenceName : SEQ ID NO: 241

SequenceDescription :

Sequence

<213> OrganismName : Artificial Sequence

<400> PreSequenceString :

DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSFLNWWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTSS
LQPEDFATYYCQQPYSTPITFGQGTKVEIK

<212> Type : PRT

<211> Length : 107

SequenceName : SEQ ID NO: 242

SequenceDescription :

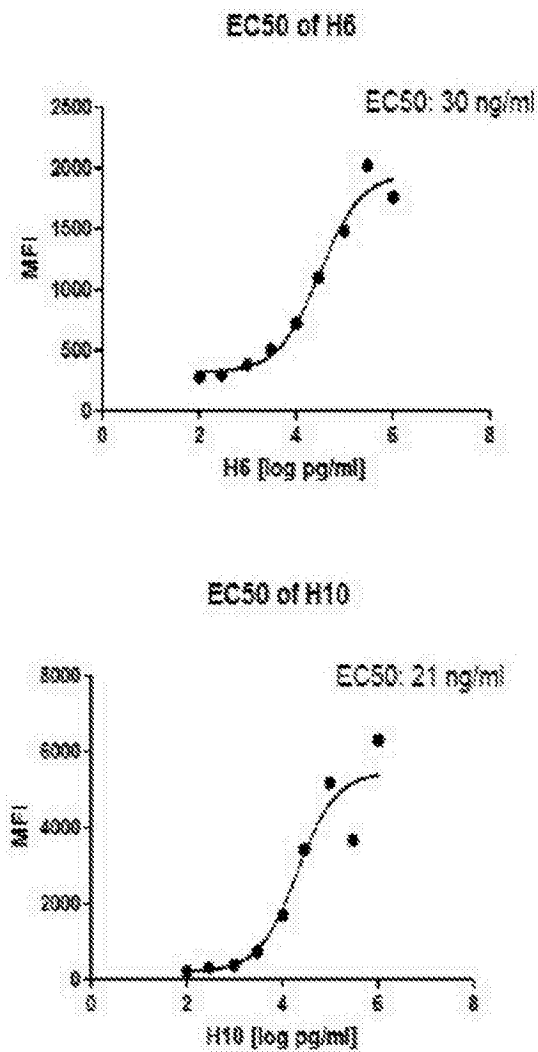


图1

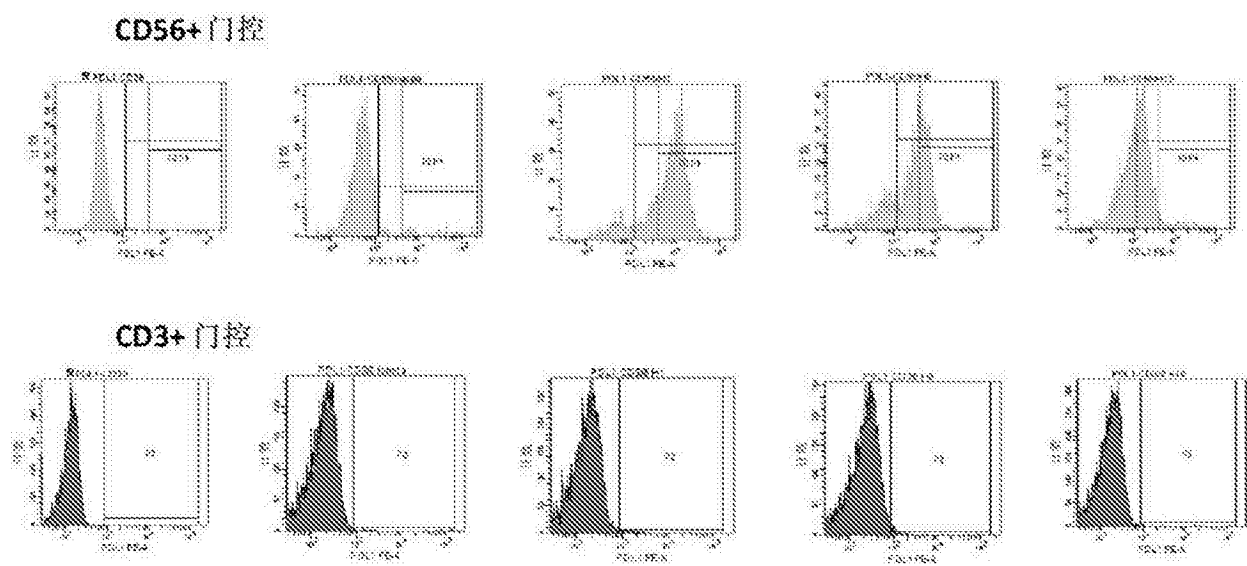


图2

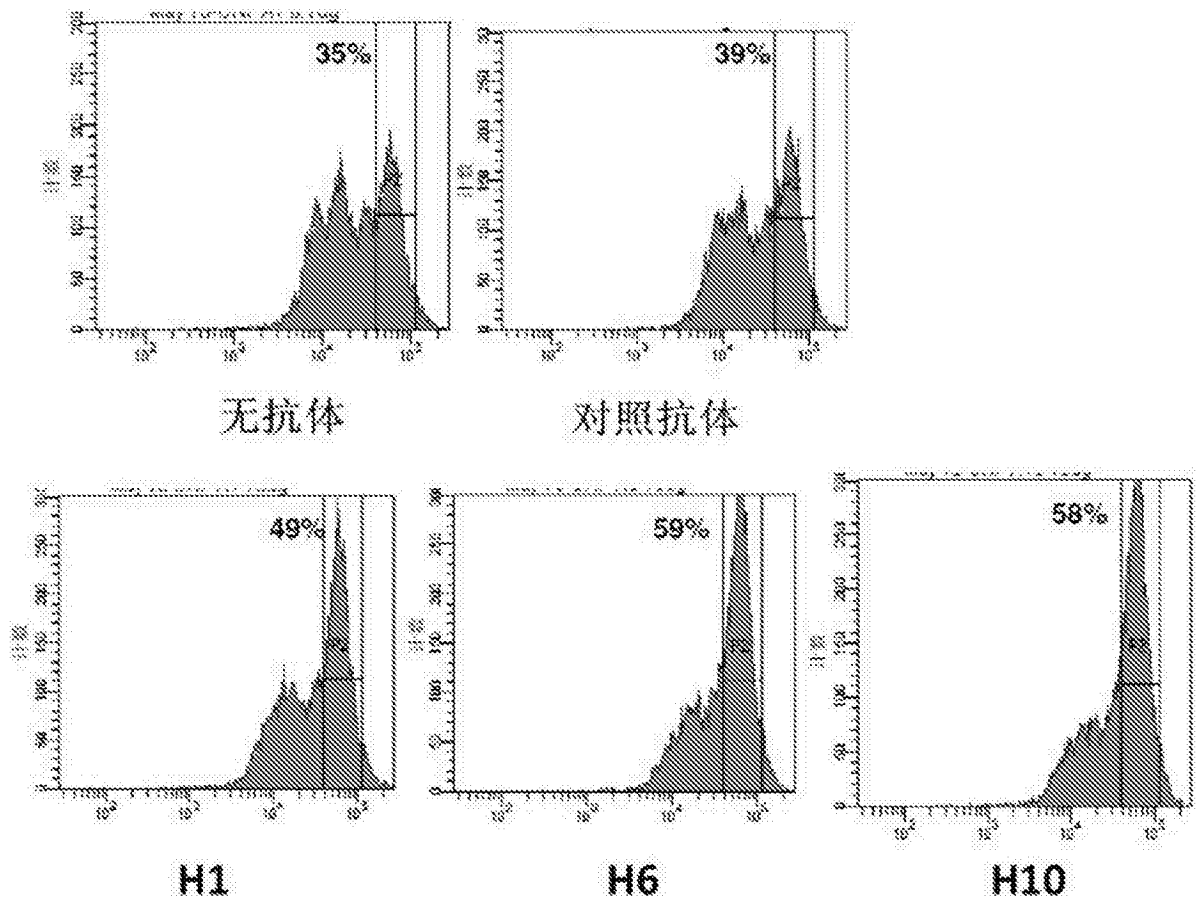


图3

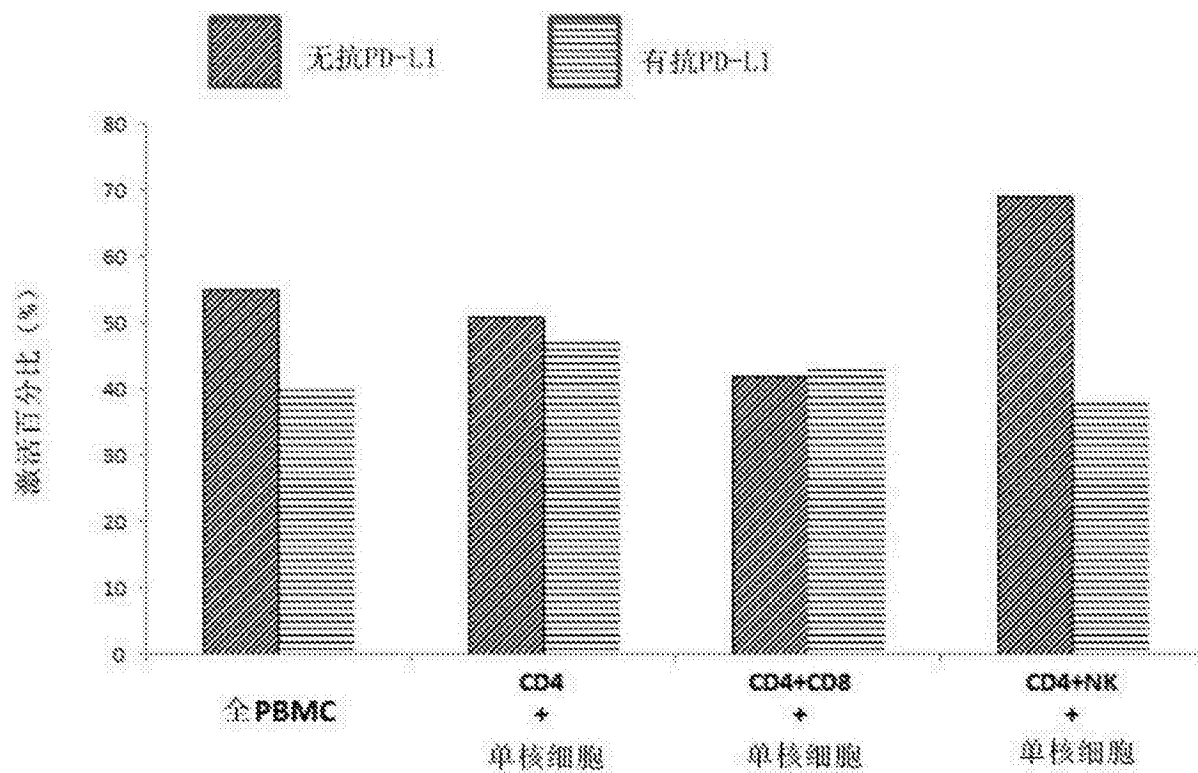


图4

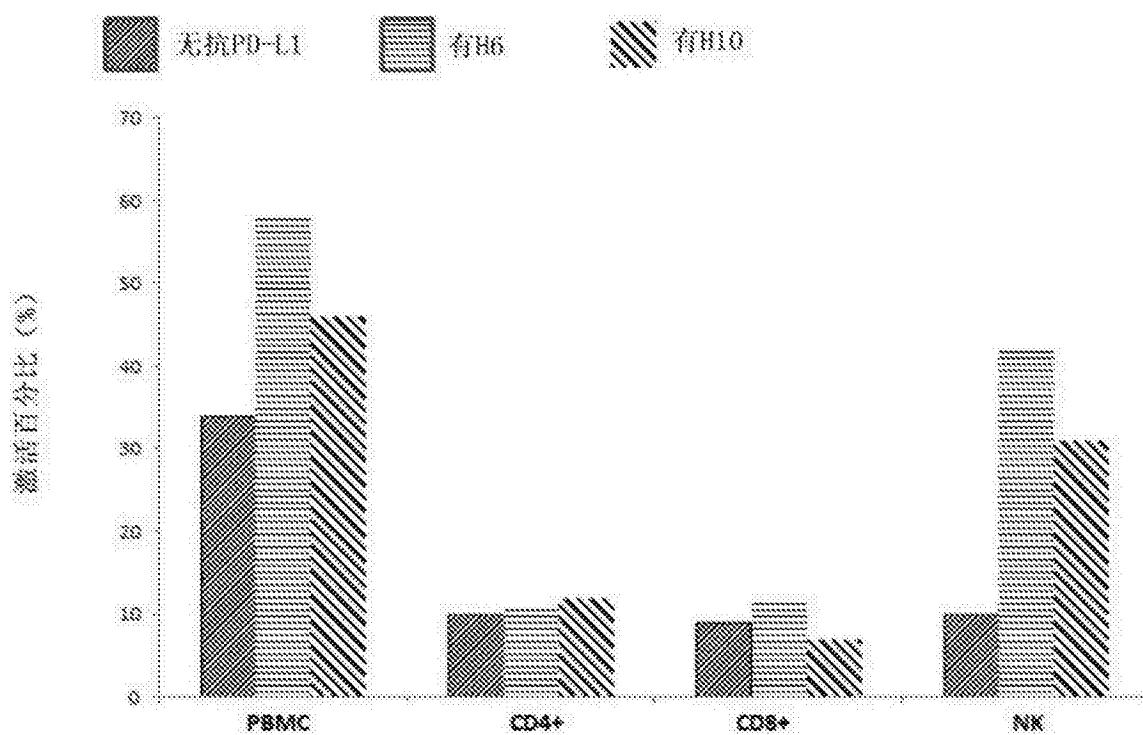


图5

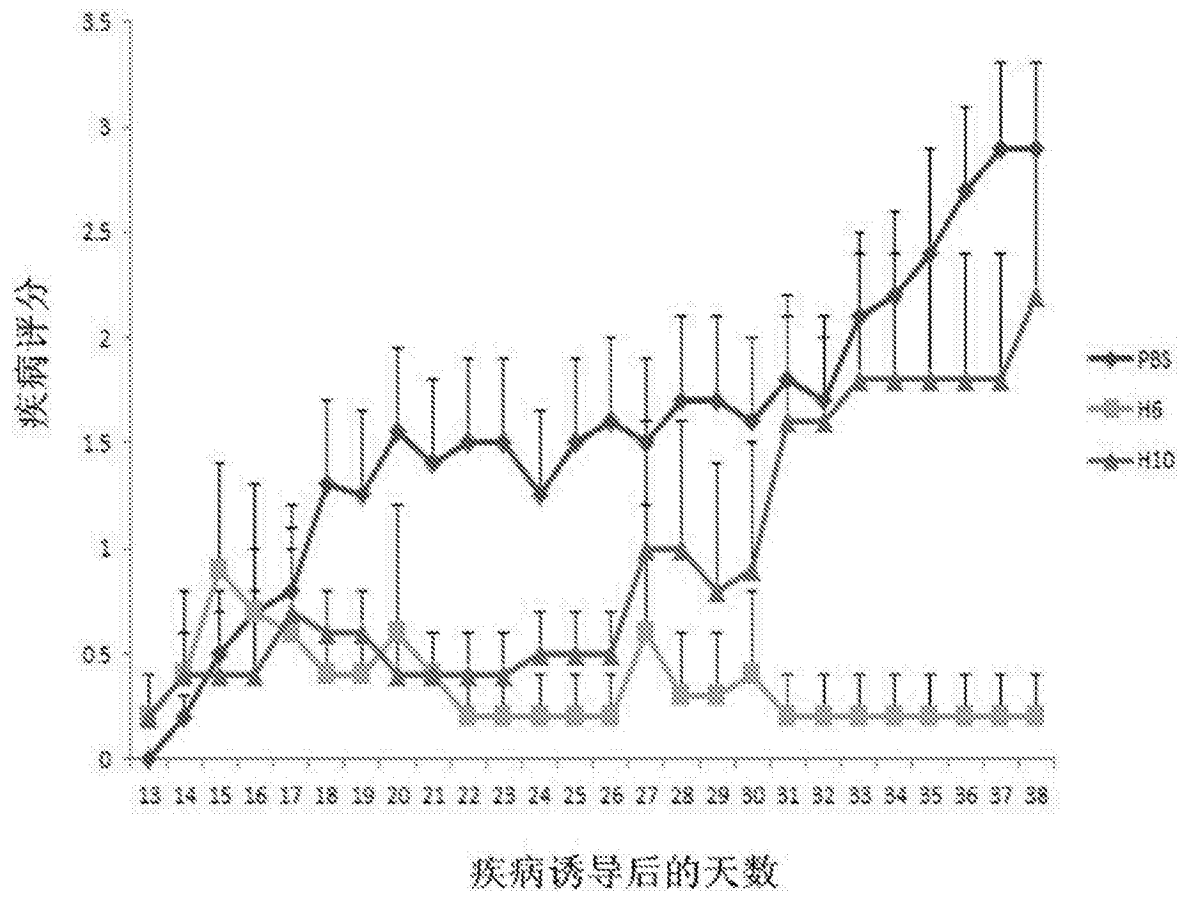


图6

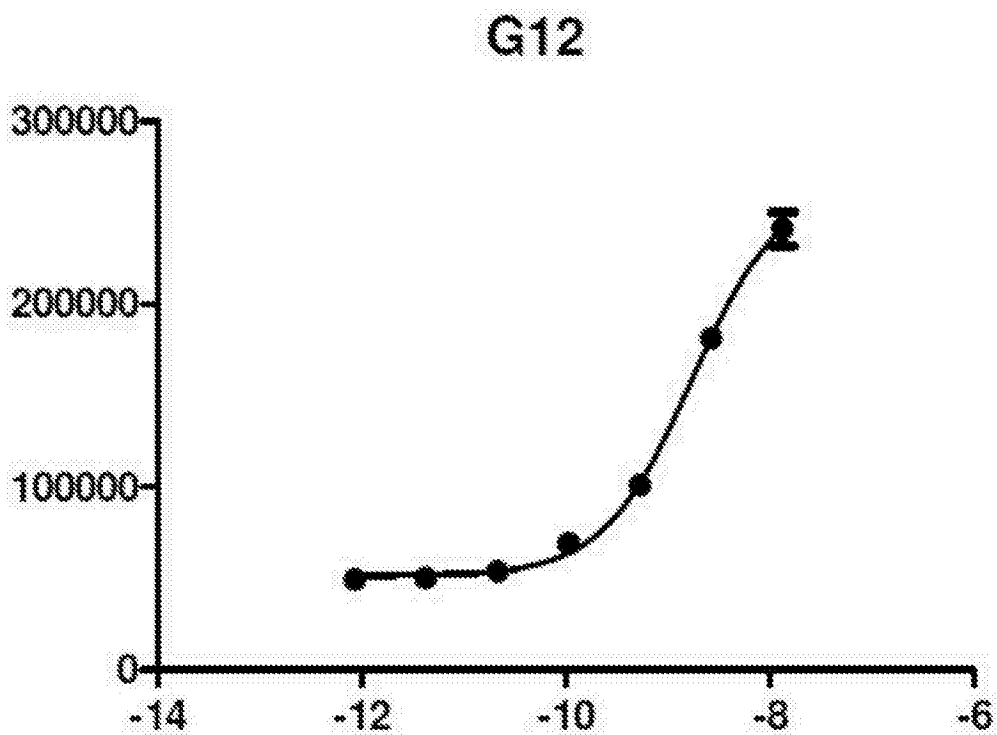


图7

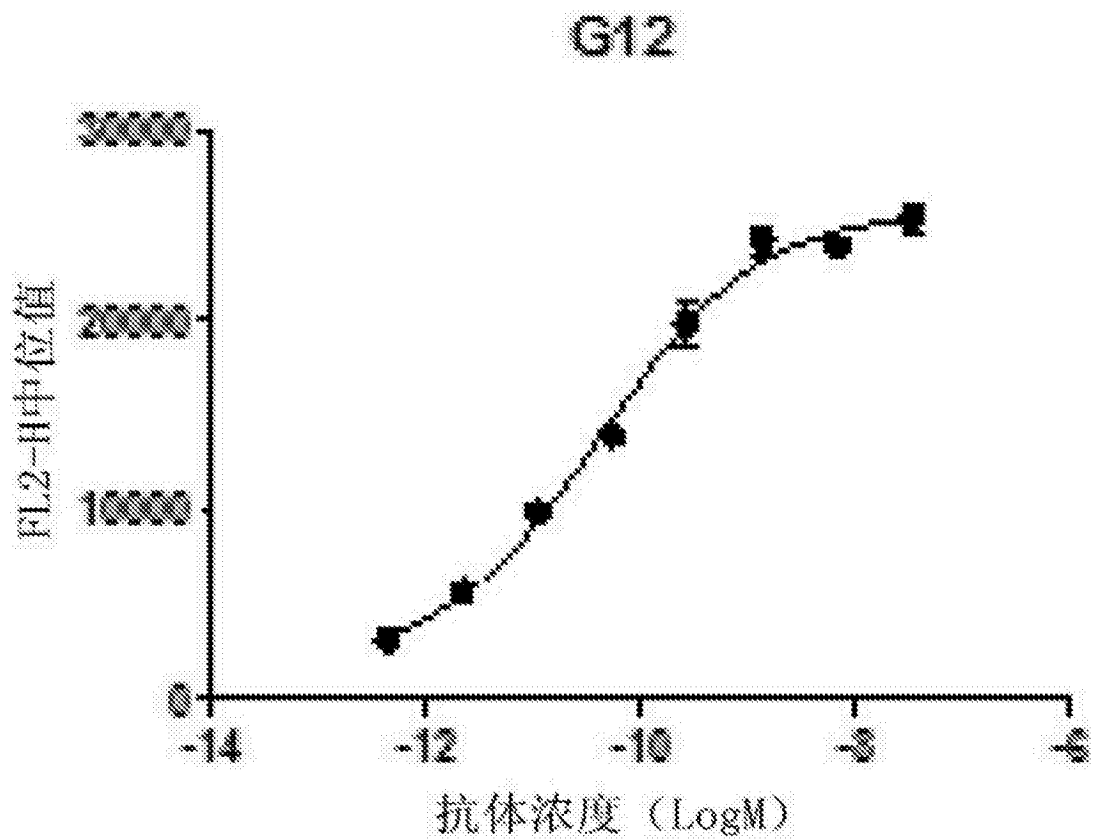


图8

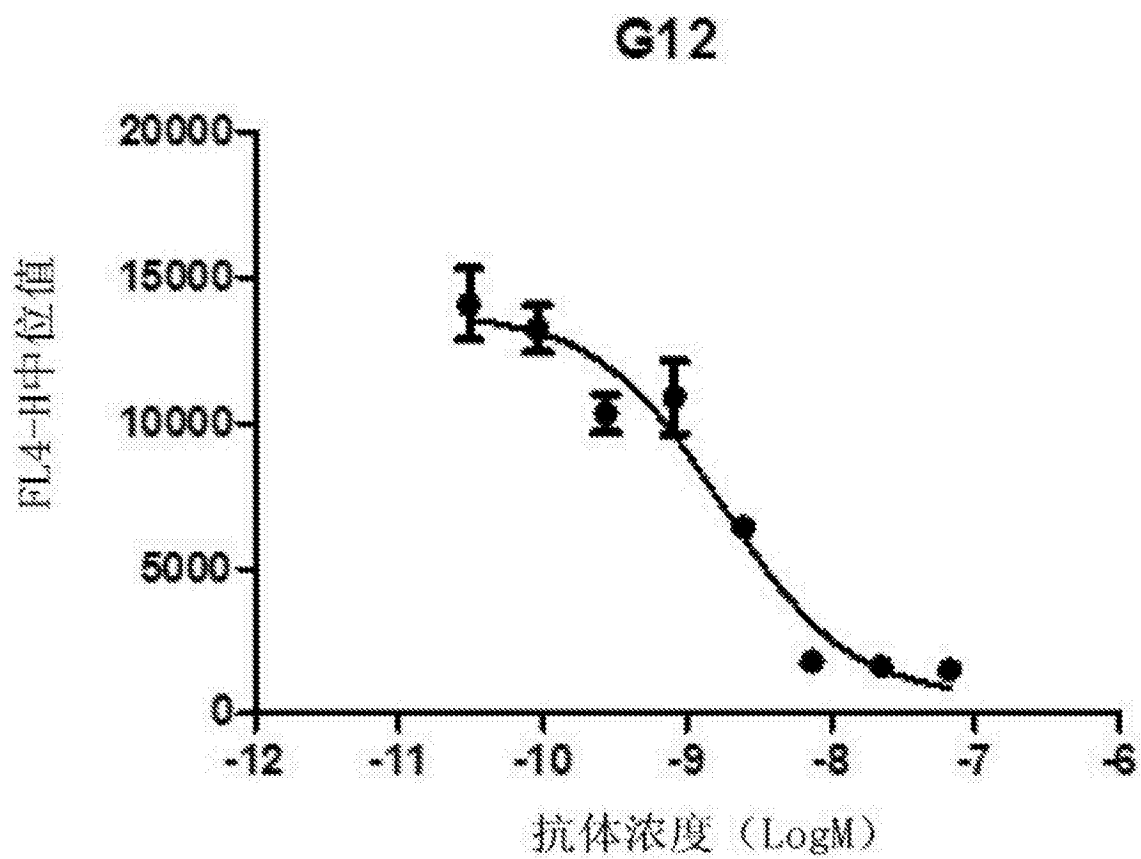


图9

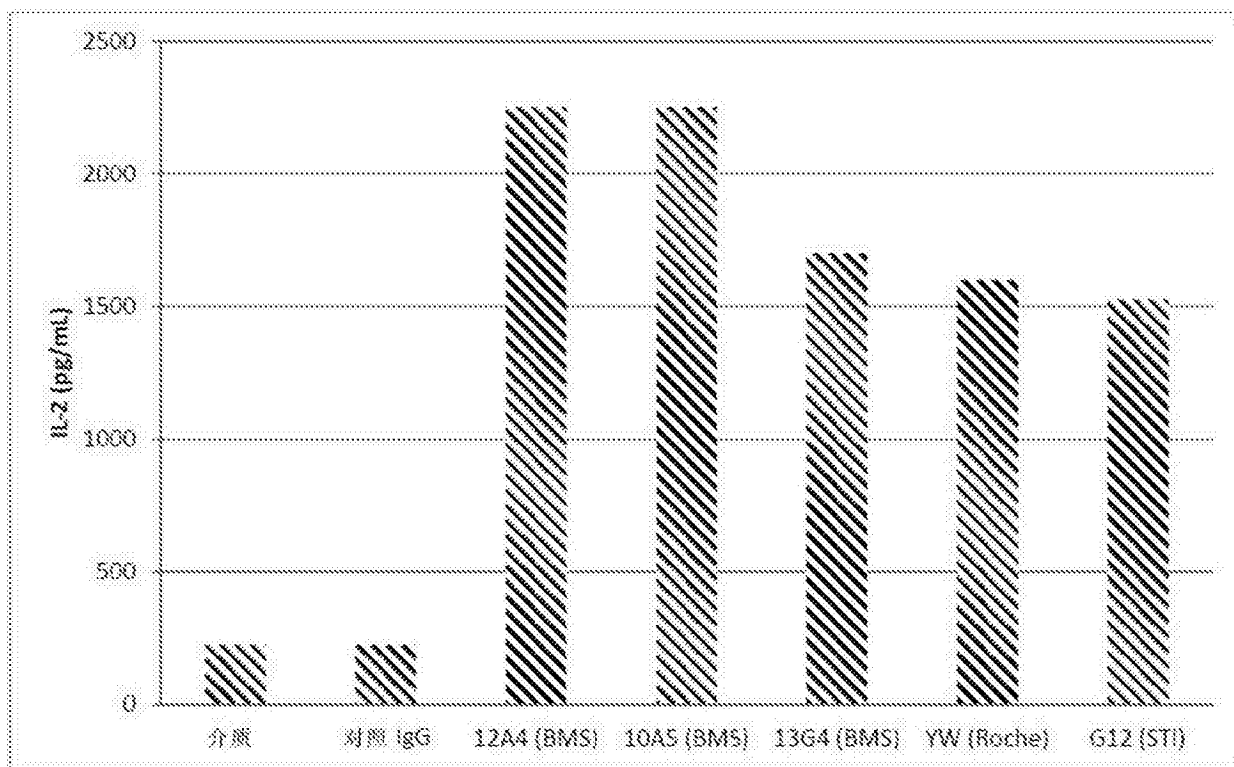


图10

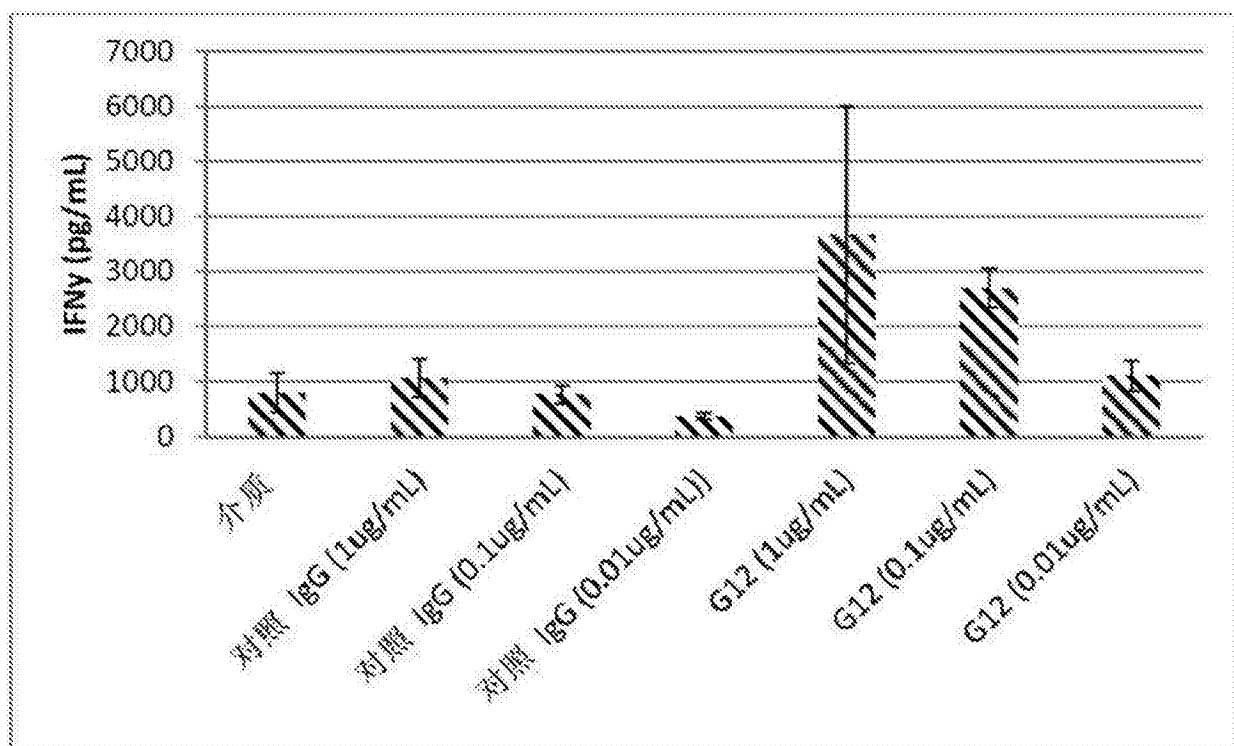


图11

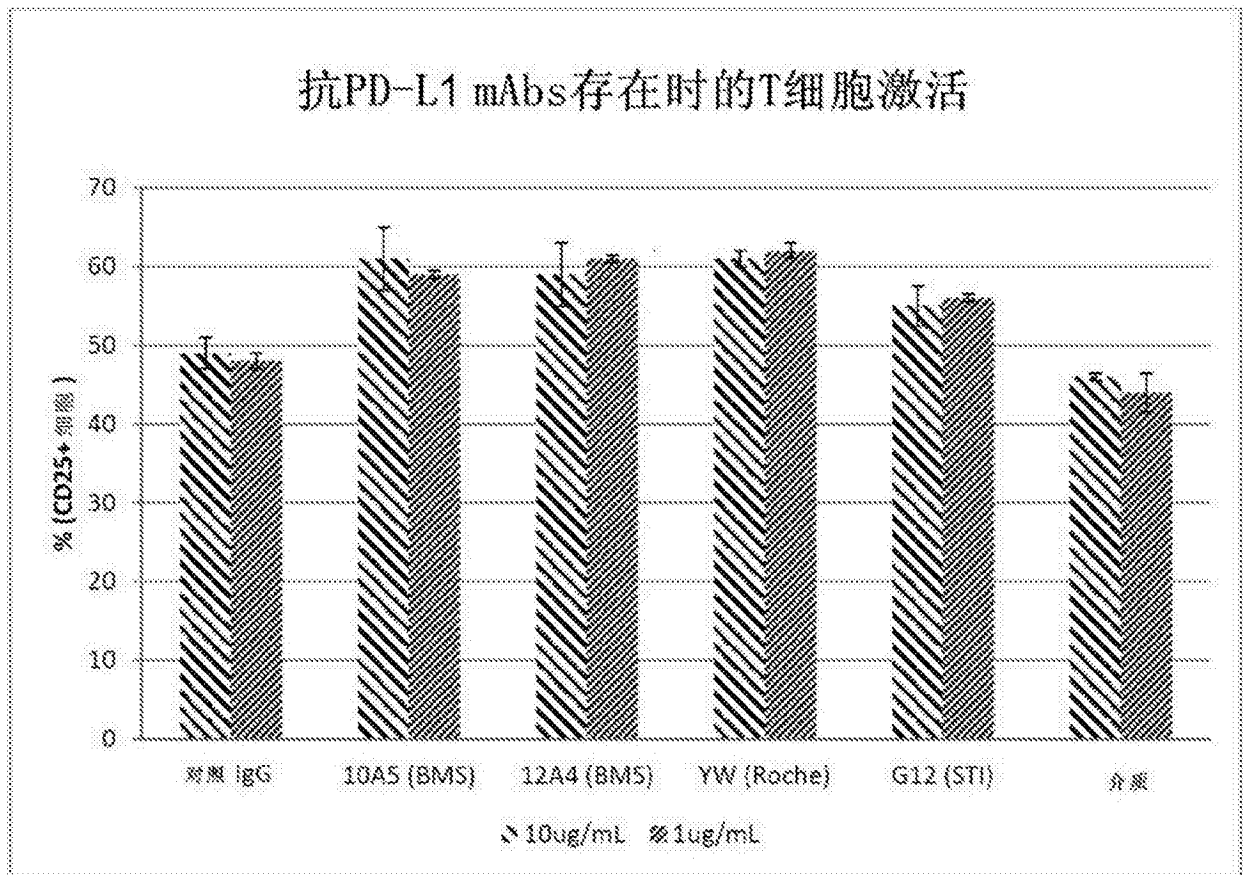
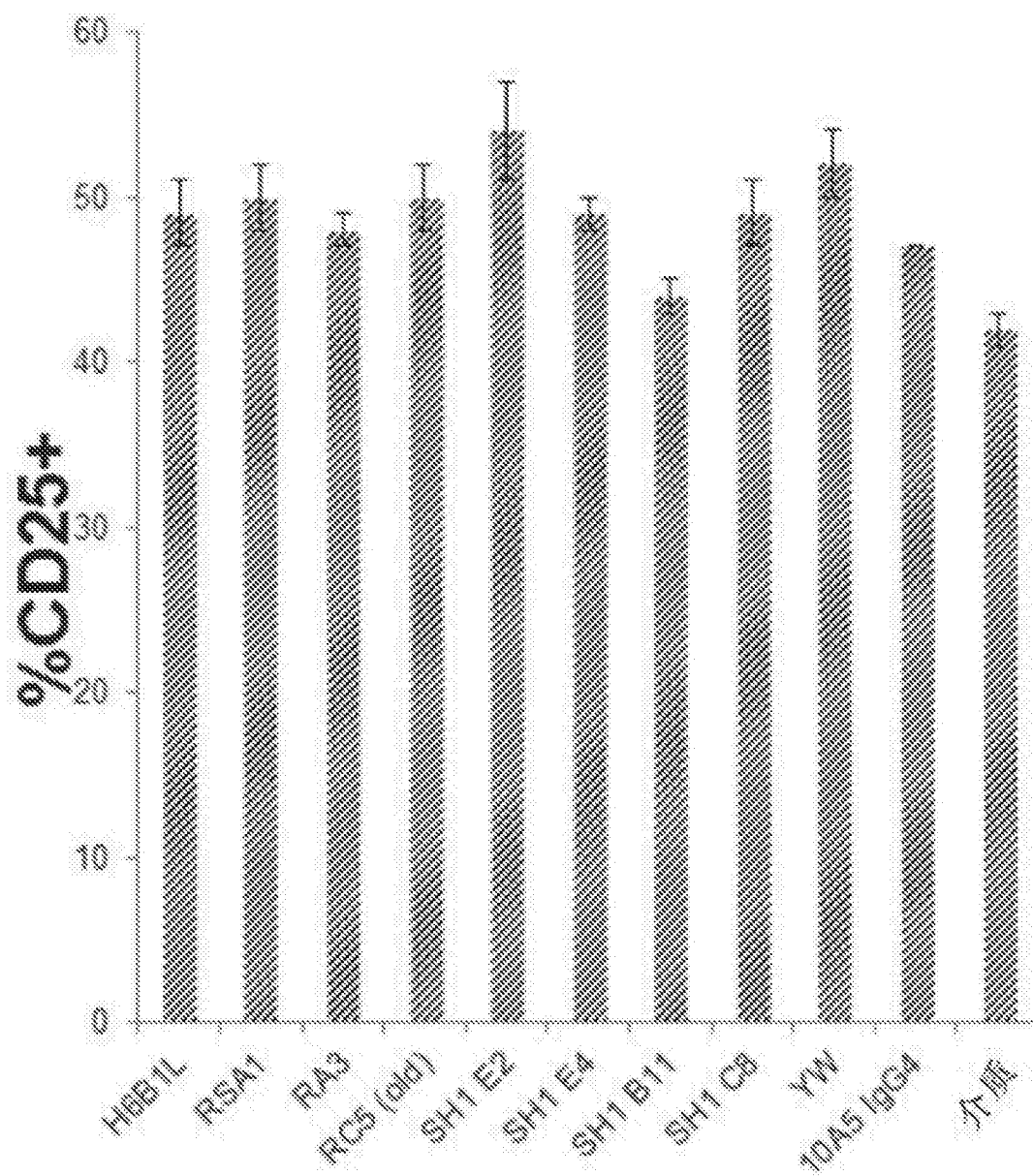
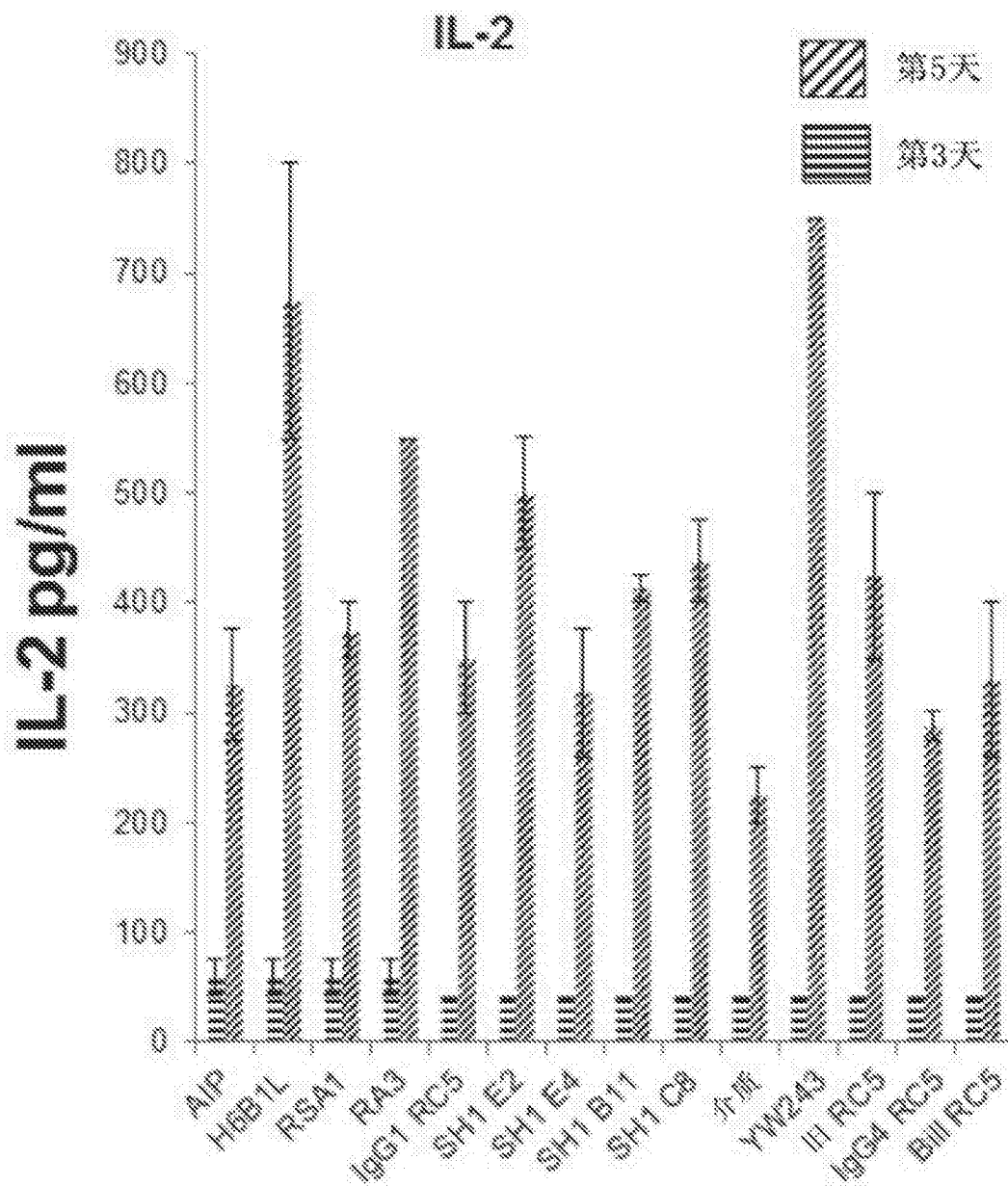


图12



纵坐标数值为%CD25+

图13



纵坐标数值为IL-2 pg/ml

图14

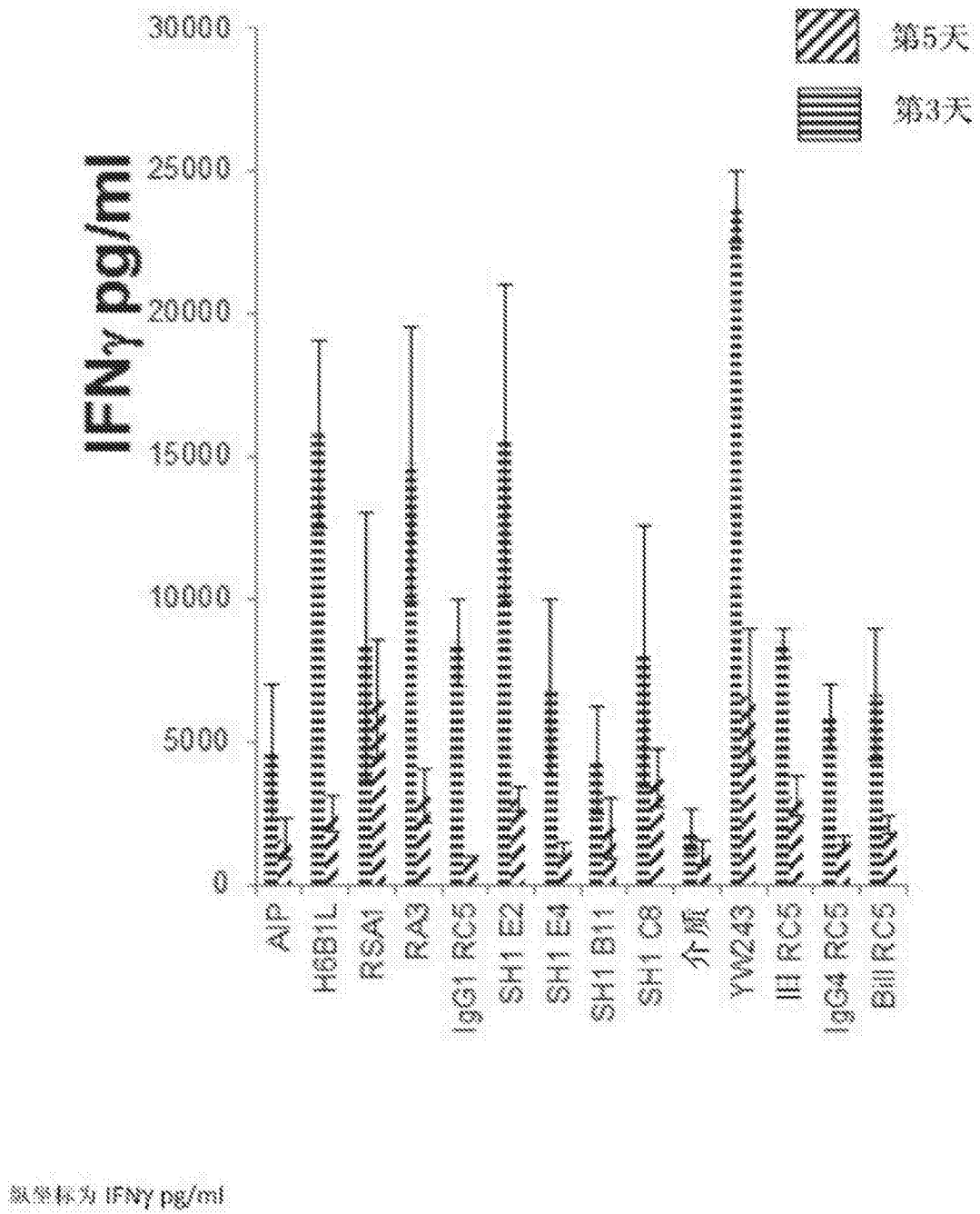


图15