



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114524877 A

(43) 申请公布日 2022. 05. 24

(21) 申请号 202210168939.3

(22) 申请日 2020.03.27

(30) 优先权数据

62/825,983 2019.03.29 US

(62) 分案原申请数据

202080040061.4 2020.03.27

(71) 申请人 索伦托药业有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 曹霞 周贺钺 J·D·格雷

B·斯旺森

(74) 专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

专利代理师 赵昊 张梦倩

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 21/04 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/14 (2006.01)

权利要求书3页 说明书51页

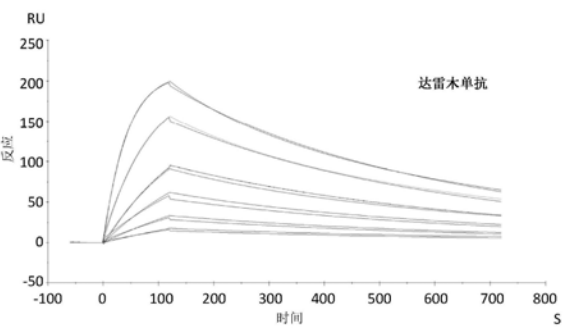
序列表33页 附图15页

(54) 发明名称

结合CD38的经工程改造的变异抗体

(57) 摘要

本公开提供抗CD38抗原结合蛋白,如全人抗CD38 IgG类抗体,其各自在其重链可变区和/或轻链可变区中具有相比于其野生型亲本抗体改变的氨基酸序列。本公开提供特异性结合CD38的经工程改造的CD38结合蛋白,尤其抗CD38变异抗体或其抗原结合部分,以及其用途。所公开的抗CD38抗原结合蛋白和抗体已经工程改造以展现相比于所述亲本抗体改进的特征,如改进的与CD38抗原的结合、改进的与表达CD38的细胞的结合和/或更高的细胞毒性水平。所述抗CD38变异抗体可以与食蟹猕猴CD38交叉反应(结合)。



1. 一种抗CD38抗原结合蛋白或全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,

其中所述重链可变区包含重链互补决定区1(CDR1)、重链CDR2和重链CDR3,并且所述轻链可变区包含轻链CDR1、轻链CDR2和轻链CDR3;和

(a) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;(b) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;(c) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(d) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;(e) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;(f) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(g) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列;(h) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;(i) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列;或(j) 所述重链CDR1具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

2. 根据权利要求1所述的抗原结合蛋白、抗体或其抗原结合片段,其中所述重链可变区与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性,并且所述轻

链可变区与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性。

3. 一种抗原结合蛋白或全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性,并且所述轻链可变区与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性。

4. 一种抗原结合蛋白或全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区包含分别SEQ ID NO:3和4 (例如本文称为3H10m1);分别SEQ ID NO:5和4 (例如本文称为3G8m1);分别SEQ ID NO:6和4 (例如本文称为3E3m1);分别SEQ ID NO:7和2 (例如本文称为3G3);分别SEQ ID NO:9和2 (例如本文称为3E11);分别SEQ ID NO:10和2 (例如本文称为3H10);分别SEQ ID NO:11和12 (例如本文称为3H10N);分别SEQ ID NO:13和12 (例如本文称为3H10NS);分别SEQ ID NO:1和4 (例如本文称为3E10);或分别SEQ ID NO:3和12 (例如本文称为3H10m1g)的氨基酸序列,可选的其中所述重链可变区的位置54-56处的NGR基序被SGR基序替换。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的抗原结合片段,其包含Fab片段。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的抗原结合片段,其包含单链抗体,其中所述重链可变结构域和所述轻链可变结构域通过肽连接子接合在一起。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的抗原结合蛋白或全人抗CD38抗体,其为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4类抗体。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段,其与来自人类和食蟹猕猴的CD38蛋白结合。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段,其与表达CD38蛋白的细胞结合。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段,其与表达CD38蛋白的人类骨髓瘤细胞结合。

11. 一种药物组合物,其包含根据前述权利要求中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段和药学上可接受的赋形剂。

12. 一种第一核酸,其编码包含根据权利要求3所述的抗体重链可变区的第一多肽,其中所述抗体重链可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性,和一种第二核酸,其编码包含根据权利要求2所述的抗体轻链可变区的第二多肽,其中所述抗体轻链可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性。

13. 一种或多种核酸,其编码根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段。

14. 一种或多种表达载体,其包含与根据权利要求12所述的第一和第二核酸可操作地连接的一种或多种启动子。

15. 一种或多种表达载体,其包含与根据权利要求13所述的一种或多种核酸可操作地连接的一种或多种启动子。

16. 一种宿主细胞,其具有根据权利要求14或15所述的一种或多种表达载体。

17. 一种制备包含所述抗体重链可变区的所述第一多肽和包含所述抗体轻链可变区的

所述第二多肽或所述抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的方法,所述方法包括:在适合于表达所述第一多肽和所述第二多肽或所述抗体或抗原结合片段的条件下培养根据权利要求16所述的宿主细胞的群体。

18. 根据权利要求17所述的方法,其进一步包括:从所述宿主细胞的所述群体回收所表达的所述第一多肽和所表达的所述第二多肽或所表达的所述抗体或抗原结合片段。

19. 一种用于杀灭表达CD38的细胞的方法,其包括:使(i)效应细胞群体与(ii)表达CD38的目标细胞群体(iii)在根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段存在下,在适合于杀灭所述表达CD38的细胞的条件下接触,可选的其中所述方法为体外方法。

20. 一种用于治疗患有与CD38过表达相关的疾病或CD38阳性癌症的受试者的方法,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的包含根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的治疗性组合物。

21. 一种用于治疗患有CD38阳性癌症的受试者的方法,其中所述CD38阳性癌症包含B细胞白血病、B细胞淋巴瘤或B细胞骨髓瘤,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的包含根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的治疗性组合物。

22. 一种用于治疗患有与CD38表达相关的疾病的受试者的方法,其中所述与CD38表达相关的疾病是多发性骨髓瘤(MM)、包含伯基特氏淋巴瘤(BL)的非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、系统性红斑狼疮(SLE)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、毛状细胞白血病(HCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、浆细胞骨髓瘤、前体B细胞成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、浆细胞瘤、巨细胞骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤、轻链或本-周氏骨髓瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生性病症、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫氏病、韦格纳氏肉芽肿病、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常型天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关血管炎、古德帕斯彻氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性、和意义未明的单克隆丙种球蛋白病,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的包含根据权利要求1-10中任一项所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的治疗性组合物。

结合CD38的经工程改造的变异抗体

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是申请号为202080040061.4、申请日为2020年3月27日、发明名称为“结合CD38的经工程改造的变异抗体”的中国发明专利申请的分案申请，原申请为国际申请号为PCT/US2020/025181的国家阶段申请，该国际申请根据35U.S.C.§119要求2019年3月29日提交的第62/825,983号美国临时申请的优先权。前述申请的公开内容以全文引用的方式并入。

[0003] 在整个本申请中，引用各种公开、专利和/或专利申请。所述公开、专利和/或专利申请的公开内容由此以全文引用的方式并入本申请中，以便更充分地描述本公开所涉及的技术现状。如果通过引用并入的任何材料与本申请的表达内容冲突，以表达内容为准。

技术领域

[0004] 本公开提供抗CD38抗原结合蛋白，如全人抗CD38 IgG类抗体，其各自在它们的重链可变区和/或轻链可变区中具有相比于它们的野生型亲本抗体改变的氨基酸序列。所公开的变异抗体展现相比于它们的亲本抗体改进的抗原结合、细胞结合和细胞毒性能力。所公开的变异抗体还展现与它们的亲本抗体相同的物种交叉反应性。

背景技术

[0005] CD38为具有长C端细胞外结构域和短N端细胞质结构域的45kD II型跨膜糖蛋白。CD38蛋白为可以催化 NAD^+ 转化成环ADP-核糖(cADPR)并且还使cADPR水解成ADP-核糖的双官能胞外酶。在个体发育期间，CD38出现于 CD34^+ 定向干细胞和淋巴、红细胞系和骨髓细胞的谱系定向祖细胞上。CD38表达在淋巴谱系中大多保持，其中在T和B细胞发育的不同阶段表达水平不同。

[0006] CD38在多种造血系统性恶性病中且在来源于各种造血系统性恶性病的细胞系中上调，所述造血系统性恶性病包含非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、多发性骨髓瘤(MM)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、T细胞淋巴瘤(TCL)、急性骨髓性白血病(AML)、毛状细胞白血病(HCL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)和慢性骨髓性白血病(CML)。另一方面，造血系统的最原始多能干细胞是 CD38^- 。造血系统性恶性病中CD38的表达和其与疾病进展的相关性使得CD38成为有吸引力的抗CD38抗体疗法目标。

[0007] 已经报道CD38涉及 Ca^{2+} 动员(Morra等人, 1998,《美国实验生物学学会联合会杂志(FASEB J.)》, 12:581-592; Zilber等人, 2000,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》, 97:2840-2845)且涉及通过许多信号传导分子, 包含淋巴和骨髓细胞或细胞系中的磷脂酶C- γ 、ZAP-70、syk和c-cbl的酪氨酸磷酸化的信号转导(Funaro等人, 1993,《欧洲免疫学杂志(Eur.J.Immunol.)》, 23:2407-2411; Morra等人, 1998,《美国实验生物学学会联合会杂志》, 12:581-592; Funaro等人, 1990,《免疫学杂志(J Immunol)》, 145:2390-2396; Zubiaur等人, 1997,《免疫学杂志》, 159:193-205; Deaglio等

人,2003,《血液 (Blood)》102:2146-2155;Todisco等人,2000,《血液》,95:535-542;Konopleva等人,1998,《免疫学杂志》,161:4702-4708;Zilber等人,2000,《美国国家科学院院刊》,97:2840-2845;Kitanaka等人,1997,《免疫学杂志》,159:184-192;Kitanaka等人,1999,《免疫学杂志》,162:1952-1958;Mallone等人,2001,《国际免疫学 (Int.Immunol.)》,13:397-409)。已经提出CD38在淋巴和骨髓细胞的正常发育期间是对其成熟和活化重要的信号传导分子。

[0008] CD38功能的证据来自CD38^{-/-}基因敲除小鼠,其在它们的先天免疫性方面具有缺陷并且由于树突状细胞迁移缺陷而具有降低的T细胞依赖性体液反应 (Partida-Sanchez等人,2004,《免疫性 (Immunity)》,20:279-291;Partida-Sanchez等人,2001,《自然·医学 (Nat.Med.)》,7:1209-1216)。然而,尚不清楚小鼠中的CD38功能是否与人类中的CD38功能相同,因为血细胞生成期间的CD38表达模式在人类与小鼠之间极为不同:a) 不同于人类中的不成熟祖干细胞,小鼠中的类似祖干细胞表达高水平的CD38 (Randall等人,1996,《血液》,87:4057-4067;Dagher等人,1998,《血液与骨髓移植生物学 (Biol.Blood Marrow Transplant)》,4:69-74), b) 在人B细胞发育期间,在生发中心B细胞和浆细胞中发现高水平的CD38表达 (Uckun,1990,《血液》,76:1908-1923;Kumagai等人,1995,《实验医学杂志 (J.Exp.Med.)》,181:1101-1110),而在小鼠中,对应细胞中的CD38表达水平低 (Oliver等人,1997,《免疫学杂志》,158:108-1115;Ridderstad和Tarlinton 1998,《免疫学杂志》,160:4688-4695)。

[0009] 文献中已经描述了在各种肿瘤细胞和细胞系上具有不同增殖特性的若干抗人CD38抗体。举例来说,具有小鼠Fab和人IgG1 Fc的嵌合OKT10抗体在来自MM患者或正常个体的外周血液单核效应细胞存在下,极有效地介导针对淋巴瘤细胞的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) (Stevenson等人,1991,《血液》,77:1071-1079)。已经显示抗CD38抗体的CDR移植的人源化形式AT13/5具有针对CD38阳性细胞系的有效ADCC活性。已经显示人单克隆抗CD38抗体通过ADCC和/或补体依赖性细胞毒性 (CDC) 介导CD38阳性细胞系的体外杀灭,并且延迟具有MM细胞系RPMI-8226的SCID小鼠中的肿瘤生长 (W02005/103083 A2)。另一方面,若干抗CD38抗体IB4、SUN-4B7和OKT10,但非IB6、AT1或AT2诱导来自正常个体的外周血液单核细胞 (PBMC) 的增殖 (Ausiello等人,2000,《组织抗原 (Tissue Antigens)》,56:539-547)。

[0010] 已经报道现有技术的一些抗体能够以基质细胞依赖性 or 基质源性细胞因子依赖性方式触发CD38⁺ B细胞中的细胞凋亡。已经报道激动性抗CD38抗体 (IB4) 防止人生发中心 (GC) B细胞的细胞凋亡 (Zupo等人1994,《欧洲免疫学杂志》,24:1218-1222),并且诱导KG-1和HL-60 AML细胞的增殖 (Konopleva等人1998,《免疫学杂志》,161:4702-4708),但会诱导Jurkat T成淋巴细胞性细胞中的细胞凋亡 (Morra等人1998,《美国实验生物学学会联合会杂志》,12:581-592)。另一种抗CD38抗体T16诱导不成熟淋巴细胞和来自ALL患者的白血病成淋巴细胞 (Kumagai等人1995,《实验医学杂志》,181:1101-1110) 和来自AML患者的白血病成髓细胞 (Todisco等人2000,《血液》,95:535-542) 的细胞凋亡,但T16仅在基质细胞或基质源性细胞因子 (IL-7、IL-3、干细胞因子) 存在下诱导细胞凋亡。

[0011] 在所属领域中仍需要基于CD38,尤其是抗CD38抗体的有效治疗。本公开提供经工程改造的变异抗体,其与野生型亲本抗体相比,展现较高的与其目标抗原的亲合力结合和

改进的细胞杀灭能力。

发明内容

[0012] 本公开提供一种抗CD38抗原结合蛋白或全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含重链互补决定区1(CDR1)、重链CDR2和重链CDR3,并且所述轻链可变区包含轻链CDR1、轻链CDR2和轻链CDR3;和(a)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;(b)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;(c)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(d)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;(e)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;(f)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(g)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列;(h)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;(i)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列;或(j)所述重链CDR1具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列,所述重链CDR2具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列,所述重链CDR3具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,所述轻链CDR1具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列,所述轻链CDR2具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列,且所述轻链CDR3具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列。在一些实施方式

中,抗体或其抗原结合片段包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的轻链可变区。

[0013] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性;并且所述轻链可变区与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性。

[0014] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区和所述轻链可变区包含分别SEQ ID NO:3和4(例如本文称为3H10m1);分别SEQ ID NO:5和4(例如本文称为3G8m1);分别SEQ ID NO:6和4(例如本文称为3E3m1);分别SEQ ID NO:7和2(例如本文称为3G3);分别SEQ ID NO:9和2(例如本文称为3E11);分别SEQ ID NO:10和2(例如本文称为3H10);分别SEQ ID NO:11和12(例如本文称为3H10N);分别SEQ ID NO:13和12(例如本文称为3H10NS);分别SEQ ID NO:1和4(例如本文称为3E10);或分别SEQ ID NO:3和12(例如本文称为3H10mlg)的氨基酸序列。

[0015] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为包含来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区的Fab片段,其中(a)来自重链的可变结构域区包含:重链互补决定区1(CDR1),其具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;其中(b)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;其中(c)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;其中(d)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;其中(e)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;其中(f)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;轻链CDR2,其具

有SEQ ID NO:63的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;其中(g)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列;其中(h)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;其中(i)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列;或其中(j)来自重链的可变结构域区包含:重链CDR1,其具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列;且来自轻链的可变结构域区包含:轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0016] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为包含来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区的Fab片段,其中来自重链的可变结构域区包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的序列,并且其中来自轻链的可变结构域区包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的序列。

[0017] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为包含来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区的Fab片段,其中来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区是分别SEQ ID NO:3和4(例如本文称为3H10m1);分别SEQ ID NO:5和4(例如本文称为3G8m1);分别SEQ ID NO:6和4(例如本文称为3E3m1);分别SEQ ID NO:7和2(例如本文称为3G3);分别SEQ ID NO:9和2(例如本文称为3E11);分别SEQ ID NO:10和2(例如本文称为3H10);分别SEQ ID NO:11和12(例如本文称为3H10N);分别SEQ ID NO:13和12(例如本文称为3H10NS);分别SEQ ID NO:1和4(例如本文称为3E10);或分别SEQ ID NO:3和12(例如本文称为3H10m1g),可选的其中所述重链可变区的位置54-56处的NGR基序被SGR基序替换(参见表1)。

[0018] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为单链抗体,所述单链抗体包含通过肽连接子接合在一起的来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区,其中(a)重链互补决定区1(CDR1)具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列(例如本文称为3H10m1);(b)重链CDR1具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:

37的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列(例如本文称为3G8m1);(c)重链CDR1具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列(例如本文称为3E3m1);(d)重链CDR1具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列(例如本文称为3G3);(e)重链CDR1具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列(例如本文称为3E11);(f)重链CDR1具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列(例如本文称为3H10);(g)重链CDR1具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列(例如本文称为3H10N);(h)重链CDR1具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列(例如本文称为3H10NS);(i)重链CDR1具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列(例如本文称为3E10);或(j)重链CDR1具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列,重链CDR2具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列,重链CDR3具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,轻链CDR1具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列,轻链CDR2具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列,且轻链CDR3具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列(例如本文称为3H10m1g)。

[0019] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为单链抗体,所述单链抗体包含通过肽连接子接合在一起的来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区,其中来自重链的可变结构域区包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的序列,并且其中来自轻链的可变结构域区包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的序列。

[0020] 本公开提供一种全人抗CD38抗体或其抗原结合片段,其中所述抗原结合片段为单链抗体,所述单链抗体包含通过肽连接子接合在一起的来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区,其中来自重链的可变结构域区和来自轻链的可变结构域区是分别SEQ ID NO:3和4(例如本文称为3H10m1);分别SEQ ID NO:5和4(例如本文称为3G8m1);分别SEQ ID NO:6和4(例如本文称为3E3m1);分别SEQ ID NO:7和2(例如本文称为3G3);分别SEQ ID NO:9和2(例如本文称为3E11);分别SEQ ID NO:10和2(例如本文称为3H10);分别SEQ ID

NO:11和12(例如本文称为3H10N);分别SEQ ID NO:13和12(例如本文称为3H10NS);分别SEQ ID NO:1和4(例如本文称为3E10);或分别SEQ ID NO:3和12(例如本文称为3H10m1g),可选的其中所述重链可变区的位置54-56处的NGR基序被SGR基序替换(参见表1)。

[0021] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4类抗体。

[0022] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种是IgG1或IgG4类抗体。

[0023] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种与人CD38蛋白(SEQ ID NO:19)结合,并且与来自食蟹猕猴(SEQ ID NO:20)、小鼠(SEQ ID NO:21)和/或大鼠(SEQ ID NO:22)的CD38蛋白中的任一种或两种或更多种的任何组合的CD38蛋白交叉反应。

[0024] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种与人CD38蛋白(SEQ ID NO:19)结合,并且不与来自食蟹猕猴(SEQ ID NO:20)、小鼠(SEQ ID NO:21)或大鼠(SEQ ID NO:22)的CD38蛋白交叉反应。

[0025] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种,其以 10^{-8} M或更小的 K_D 结合人CD38蛋白。在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种以 10^{-7} M或更小的 K_D 结合食蟹猕猴CD38蛋白。在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种以 10^{-5} M或更小的 K_D 结合小鼠CD38蛋白。

[0026] 在一个实施方式中,本文所公开的全人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种与表达或过表达CD38蛋白的细胞结合,包括例如与人骨髓瘤细胞(例如人多发性骨髓瘤细胞)、人B淋巴瘤细胞、活化T细胞或包含RPMI8226、Raji或Ramos的培养细胞系结合。在一个实施方式中,表达CD38蛋白的细胞包含使用重组DNA技术工程改造以表达CD38蛋白的转基因细胞。

[0027] 本公开提供一种药物组合物,其包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种和药学上可接受的赋形剂。

[0028] 本公开提供一种试剂盒,其包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种或其抗原结合片段中的任一种。

[0029] 本公开提供一种或多种编码本文所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的核酸。在一些实施方式中,一种或多种核酸含于一种或多种载体中。一种或多种核酸可以与一种或多种启动子可操作地连接。还提供一种宿主细胞,其包含一种或多种核酸或载体。还提供产生本文所述的抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的方法,其包括在其中产生所述抗原结合蛋白、抗体或抗原结合片段的条件下培养所述宿主细胞。

[0030] 本公开提供第一核酸,其编码包含抗体重链可变区的第一多肽,所述抗体重链可变区具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(CDR),包含(a)重链互补决定区1(CDR1),其具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;(b)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;(c)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;重链CDR2,其具有

SEQ ID NO:42的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;(d)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;(e)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;(f)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列;(g)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列;(h)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列;(i)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列;或(j)重链CDR1,其具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;重链CDR2,其具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;重链CDR3,其具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列。

[0031] 本公开提供第一载体,其包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一核酸编码包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体重链可变区的第一多肽。

[0032] 本公开提供第一宿主细胞,其具有第一载体,所述第一载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一核酸编码包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体重链可变区的第一多肽。在一个实施方式中,第一载体包含第一表达载体。在一个实施方式中,第一宿主细胞表达第一多肽,所述第一多肽包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体重链可变区。

[0033] 本公开提供一种制备具有包含CDR 1、2和3的抗体重链可变区的第一多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达具有包含CDR 1、2和3的抗体重链可变区的第一多肽的条件下培养具有第一表达载体的第一宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从第一宿主细胞的群体回收所表达的具有包含CDR 1、2和3的抗体重链可变区的第一多肽。

[0034] 本公开提供第一核酸,其编码第一多肽,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区。

[0035] 本公开提供第一载体,其包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一核酸编码包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽。

[0036] 本发明提供第一宿主细胞,其具有第一载体,所述第一载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一核酸编码包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽。在一个实施方式中,第一载体包含第一表达载体。在一个实施方式中,第一宿主细胞表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽。

[0037] 本公开提供一种制备具有抗体重链可变区的第一多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达具有与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽的条件下培养具有第一表达载体的第一宿主细胞的群体

(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从第一宿主细胞的群体回收所表达的与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的第一多肽。

[0038] 本公开提供第二核酸,其编码包含抗体轻链可变区的多肽,所述抗体轻链可变区具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(CDR),包含(a)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;(b)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;(c)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;(d)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列;(e)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;(f)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;(g)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列;(h)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;(i)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列;或(j)轻链CDR1,其具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;轻链CDR2,其具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;和轻链CDR3,其具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0039] 本公开提供第二载体,其包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二核酸编码包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体轻链可变区的第二多肽。

[0040] 本公开提供第二宿主细胞,其具有第二载体,所述第二载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二核酸编码包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体轻链可变区的第二多肽。在一个实施方式中,第二载体包含第二表达载体。在一个实施方式中,第二宿主细胞表达第二多肽,所述第二多肽包含具有本文中所公开的所公开的人抗CD38抗体中的任一种的CDR 1、2和3的抗体轻链可变区。

[0041] 本公开提供一种制备具有包含CDR 1、2和3的抗体轻链可变区的第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达具有包含CDR 1、2和3的抗体轻链可变区的第二多肽的条件下培养具有第二表达载体的第二宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从第二宿主细胞的群体回收所表达的具有包含CDR 1、2和3的抗体轻链可变区的第二多肽。

[0042] 本公开提供第二核酸,其编码第二多肽,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0043] 本公开提供第二载体,其包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二核酸编码包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变

区的第二多肽。

[0044] 本发明提供第二宿主细胞,其具有第二载体,所述第二载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二核酸编码包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽。在一个实施方式中,第二载体包含第二表达载体。在一个实施方式中,第二宿主细胞表达第二多肽,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0045] 本公开提供一种制备具有抗体轻链可变区的第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达具有与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽的条件下培养具有第二表达载体的第二宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从第二宿主细胞的群体回收所表达的与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的第二多肽。

[0046] 本公开提供第一核酸,其编码第一多肽,所述第一多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区;和第二核酸,其编码第二多肽,所述第二多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区,其中(a)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:29、30和31的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列;或(b)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:35、36和37的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:38、39和40的氨基酸序列;或(c)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:41、42和43的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:44、45和46的氨基酸序列;或(d)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:47、48和49的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:50、51和52的氨基酸序列;或(e)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:53、54和55的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:56、57和58的氨基酸序列;或(f)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:59、60和61的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:62、63和64的氨基酸序列;或(g)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:65、66和67的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:68、69和70的氨基酸序列;或(h)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:71、72和73的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:74、75和76的氨基酸序列;或(i)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:77、78和79的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:80、81和82的氨基酸序列;或(j)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:83、84和85的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:86、87和88的氨基酸序列。

[0047] 本公开提供一种与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的载体,所述第一多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区,并且所述载体与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接,所述第二多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,载体包含与第一和第二核酸可操作地连接的启动子。在一个实施方式中,载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,并且载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子。

[0048] 本公开提供一种宿主细胞,其具有与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的载体,所述第一多肽包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2

和3),且所述载体与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接,所述第二多肽包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)。在一个实施方式中,载体包含表达载体。在一个实施方式中,载体包含与第一和第二核酸可操作地连接的启动子。在一个实施方式中,载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,并且载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子。在一个实施方式中,宿主细胞表达包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的第一多肽和包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的第二多肽。

[0049] 本公开提供一种制备第一和第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的第一多肽和包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的第二多肽的条件下,培养具有表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的第一和第二多肽。

[0050] 本公开提供第一核酸,其编码第一多肽,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区;和第二核酸,其编码第二多肽,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0051] 本公开提供一种与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的载体,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,并且所述载体与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,载体包含与第一和第二核酸可操作地连接的启动子。在一个实施方式中,载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,并且载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子。

[0052] 本发明提供一种宿主细胞,其具有与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的载体,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,且所述载体与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,载体包含表达载体。在一个实施方式中,载体包含与第一和第二核酸可操作地连接的启动子。在一个实施方式中,载体包含与第一核酸可操作地连接的第一启动子,并且载体包含与第二核酸可操作地连接的第二启动子。在一个实施方式中,宿主细胞表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,并且宿主细胞表达包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽。

[0053] 本公开提供一种制备具有抗体重链可变区的第一多肽和具有抗体轻链可变区的第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,且适合于表达具有与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽的条件下,培养具有表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13

的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,和所表达的与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的第二多肽。

[0054] 本公开提供第一核酸,其编码第一多肽,所述第一多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区;和第二核酸,其编码第二多肽,所述第二多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区,其中(a)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:29、30和31的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列;或(b)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:35、36和37的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:38、39和40的氨基酸序列;或(c)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:41、42和43的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:44、45和46的氨基酸序列;或(d)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:47、48和49的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:50、51和52的氨基酸序列;或(e)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:53、54和55的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:56、57和58的氨基酸序列;或(f)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:59、60和61的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:62、63和64的氨基酸序列;或(g)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:65、66和67的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:68、69和70的氨基酸序列;或(h)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:71、72和73的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:74、75和76的氨基酸序列;或(i)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:77、78和79的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:80、81和82的氨基酸序列;或(j)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:83、84和85的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:86、87和88的氨基酸序列。

[0055] 本公开提供第一载体,其包含与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区;和第二载体,其包含与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。

[0056] 本公开提供一种宿主细胞,其具有包含与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的第一启动子的第一载体,所述第一多肽包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3),且所述宿主细胞具有包含与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接的第二启动子的第二载体,所述第二多肽包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)。在一个实施方式中,第一和第二载体分别是第一和第二表达载体。在一个实施方式中,宿主细胞表达包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的第一多肽,且宿主细胞表达包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的第二多肽。

[0057] 本公开提供一种制备第一和第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的第一多肽和包含所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR1、2和3)的第二多肽的条件下,培养具有第一和第二表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的第一和第二多肽。

[0058] 本公开提供第一核酸,其编码第一多肽,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区;和第二核酸,其编码第二多肽,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0059] 本公开提供第一载体,其包含与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的第一启动子,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区;和第二载体,其包含与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接的第二启动子,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0060] 本发明提供一种宿主细胞,其具有包含与编码第一多肽的第一核酸可操作地连接的第一启动子的第一载体,所述第一多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,且所述宿主细胞具有包含与编码第二多肽的第二核酸可操作地连接的第二启动子的第二载体,所述第二多肽包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,第一和第二载体分别包含第一和第二表达载体。在一个实施方式中,宿主细胞表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,并且宿主细胞表达包含与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽。

[0061] 本公开提供一种制备具有抗体重链可变区的第一多肽和具有抗体轻链可变区的第二多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,且适合于表达具有与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的第二多肽的条件下,培养具有第一和第二表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区的第一多肽,和所表达的与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的第二多肽。

[0062] 本公开提供一种编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸,所述多肽包含有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区,和有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区,其中(a)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:29、30和31的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:32、33和34的氨基酸序列;或(b)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:35、36和37的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:38、39和40的氨基酸序列;或(c)重链CDR1、2和3区分别包含SEQ ID NO:41、42和43的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:44、45和46的氨基酸序列;或(d)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:47、48和49的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:50、51和52的氨基酸序列;或(e)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:53、54和55的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:56、57和58的氨基酸序列;或(f)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:59、60和61的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:62、63和64的氨基酸序列;或(g)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:

65、66和67的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:68、69和70的氨基酸序列;或(h)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:71、72和73的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:74、75和76的氨基酸序列;或(i)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:77、78和79的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:80、81和82的氨基酸序列;或(j)重链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:83、84和85的氨基酸序列,且轻链CDR 1、2和3区分别包含SEQ ID NO:86、87和88的氨基酸序列。

[0063] 本公开提供一种载体,其包含与编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸可操作地连接的启动子,所述多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区,和具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。

[0064] 本公开提供一种具有载体的宿主细胞,所述载体包含与编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸可操作地连接的启动子,所述多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区,和具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,载体包含表达载体。在一个实施方式中,宿主细胞表达多肽,所述多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR 1、2和3)的抗体重链可变区,和具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。

[0065] 本公开提供一种制备本文所述的多肽的方法,所述方法包括:在适合于表达多肽的条件下,培养具有本文所述的表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一些实施方式中,所述多肽包含具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的重链互补决定区(HC-CDR1、2和3)的抗体重链可变区,和具有所公开的人抗CD38抗体中的任一种的轻链互补决定区(LC-CDR 1、2和3)的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的多肽。

[0066] 本公开提供一种编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸,所述多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0067] 本公开提供一种载体,其包含与编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸可操作地连接的启动子,所述多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0068] 本发明提供一种具有载体的宿主细胞,所述载体包含与编码多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的核酸可操作地连接的启动子,所述多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。在一个实施方式中,载体包含表达载体。在一个实施方式中,宿主细胞表达多肽(例如,包含scFv的单链抗体),所述多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0069] 本公开提供一种制备多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的方法,所述方法包括:在

适合于表达包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区的多肽(例如,包含scFv的单链抗体)的条件下,培养具有表达载体的宿主细胞的群体(例如多个群体)。在一个实施方式中,所述方法进一步包括:从宿主细胞的群体回收所表达的多肽(例如,包含scFv的单链抗体),所述多肽包含与SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体重链可变区,和与SEQ ID NO:4或12的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的抗体轻链可变区。

[0070] 本公开提供一种用于抑制表达CD38的细胞的生长或增殖的方法(例如体外方法),其包括:在适合于抑制表达CD38的细胞的生长或增殖的条件下,使(i)效应细胞的群体(例如多个群体)与(ii)表达CD38的目标细胞的群体(例如多个群体)(iii)在本文所述的人抗CD38抗体中的任一种或2到3种的任何组合存在下接触。在一个实施方式中,效应细胞的群体包含PBMC或NK细胞。在一个实施方式中,目标细胞的群体包含表达CD38的多发性骨髓瘤(MM)细胞或表达CD38的转基因细胞。在一个实施方式中,效应细胞:目标细胞比为1:1、2:1、3:1、4:1或5:1。在一个实施方式中,效应细胞:目标细胞比为5-10:1、10-20:1或20-30:1。

[0071] 本公开提供一种用于杀灭表达CD38的细胞的方法(例如体外方法),其包括:在适合于杀灭表达CD38的细胞的条件下,使(i)效应细胞的群体(例如多个群体)与(ii)表达CD38的目标细胞的群体(例如多个群体)(iii)在本文所述的人抗CD38抗体中的任一种或2到3种的任何组合存在下接触。在一个实施方式中,效应细胞的群体包含PBMC或NK细胞。在一个实施方式中,目标细胞的群体包含表达CD38的多发性骨髓瘤(MM)细胞或表达CD38的转基因细胞。在一个实施方式中,效应细胞:目标细胞比为1:1、2:1、3:1、4:1或5:1。在一个实施方式中,效应细胞:目标细胞比为5-10:1、10-20:1或20-30:1。

[0072] 本公开提供一种用于治疗患有与CD38过表达相关的疾病的受试者的方法,所述方法包括:向所述受试者施用有效量的包含本文所述的人抗CD38抗体中的任一种或2到3种的任何组合的治疗性组合物。在一个实施方式中,与CD38过表达相关的疾病包含:B细胞白血病、B细胞淋巴瘤或B细胞骨髓瘤。在一个实施方式中,与CD38过表达相关的疾病选自自由以下组成的群组:多发性骨髓瘤(MM)、包含伯基特氏淋巴瘤(BL)的非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、系统性红斑狼疮(SLE)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、毛状细胞白血病(HCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia)、套细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、浆细胞骨髓瘤、前体B细胞成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、浆细胞瘤、巨细胞骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤、轻链或本-周氏骨髓瘤(Bence-Jones myeloma)、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生性疾病、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病(Chagas' disease)、格雷夫氏病(Grave's disease)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、寻常型天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关血管炎、古德帕斯彻氏病(Goodpasture's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性、和意义未明的单克隆丙种球蛋白病。

附图说明

[0073] 图1显示抗CD38抗体(达雷木单抗(Daratumumab))的结合动力学的SPR传感图。

[0074] 图2显示抗CD38抗体(亲本抗体A2)的结合动力学的SPR传感图。

[0075] 图3显示抗CD38抗体(变异抗体3H10m1)的结合动力学的SPR传感图。

[0076] 图4显示抗CD38抗体(变异抗体3G3)的结合动力学的SPR传感图。

[0077] 图5显示抗CD38抗体(变异抗体3E10)的结合动力学的SPR传感图。

[0078] 图6显示概述从SPR数据获得的结合动力学的表,亲本抗体A2和变异抗体3E10和3H10m1与达雷木单抗相比较。

[0079] 图7显示用包含亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3E1和达雷木单抗的多种抗CD38抗体染色的非活化T细胞的流式细胞测量术数据的直方图。

[0080] 图8A显示用包含亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3E1和达雷木单抗的多种抗CD38抗体染色的活化T细胞的流式细胞测量术数据的直方图。

[0081] 图8B显示用抗CD47 H3D4抗体染色的活化T细胞的流式细胞测量术数据。

[0082] 图9显示用包含亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3G3和3E1和达雷木单抗的多种抗CD38抗体染色的RPMI 8226细胞的结合滴定分析的条形图。每一数据组包含10 μ g/mL、1 μ g/mL和0.1 μ g/mL三种不同抗体浓度(从左到右)。

[0083] 图10显示与人B淋巴瘤细胞系Raii结合的多种抗CD38抗体的细胞结合分析的图,包含抗CD38 scFv-Fc(线A)、亲本抗体A2(线B)、变异抗体3G3(线C)、变异抗体3H10m1(线D)和达雷木单抗(线E)。

[0084] 图11显示与人B淋巴瘤细胞系Ramos结合的多种抗CD38抗体的细胞结合分析的图,包含抗CD38 scFv-Fc(线A)、亲本抗体A2(线B)、达雷木单抗(线C)、变异抗体3G3(线D)和变异抗体3H10m1(线E)。

[0085] 图12显示与人原代T细胞结合的多种抗CD38抗体的细胞结合分析的图,包含抗CD38scFv-Fc(线A)、亲本抗体A2(线B)、变异抗体3G3(线C)、达雷木单抗(线D)和变异抗体3H10m1(线E)。

[0086] 图13显示与抗CD38-A2亲本抗体相比,达雷木单抗的物种交叉反应性分析的条形图。

[0087] 图14显示相比于变异抗体3G3和3H10m1和达雷木单抗,亲本抗体A2的物种交叉反应性分析的流式细胞测量术数据。

[0088] 图15显示比较A2亲本抗体与变异抗体3G3和3H10m1和达雷木单抗的杀灭活性的抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)分析的条形图。

[0089] 图16显示比较多种抗CD38抗体的杀灭活性的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)分析的图,包含亲本抗体A2(线A)、达雷木单抗(线B)、抗CD38 scFv-Fc(线C)、变异抗体3H10m1(线D)和变异抗体3G3(线E)。

[0090] 图17显示变异抗体3G3、3H10、3H10m1、3E11、3E3m1和3G8m1的亲和力排序的SPR传感图。

[0091] 定义

[0092] 除非另外定义,否则本文使用的技术和科学术语具有所属领域的普通技术人员通常理解的含义。一般来说,与本文所述的细胞和组织培养、分子生物学、免疫学、微生物学、

遗传学、转基因细胞生产、蛋白质化学和核酸化学和杂交技术有关的术语是所属领域中众所周知和常用的。除非另外指明,否则本文提供的方法和技术通常是所属领域众所周知和本文所引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所描述的常规程序进行。参见例如Sambrook等人《分子克隆:实验指南(Molecular Cloning:A Laboratory Manual)》,第2版,纽约冷泉港的冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.) (1989)和Ausubel等人,《现代分子生物学实验技术(Current Protocols in Molecular Biology)》,格林出版协会(Greene Publishing Associates)(1992)。许多基础文本描述了标准抗体生产过程,包含Borrebæck(编)《抗体工程(Antibody Engineering)》,第2版,纽约弗里曼公司(Freeman and Company,NY),1995;McCafferty等人《抗体工程,实践方法(Antibody Engineering,A Practical Approach)》英国牛津的牛津出版社IRL(IRL at Oxford Press,Oxford,England),1996;和Paul(1995)《抗体工程方案(Antibody Engineering Protocols)》新泽西州托瓦塔胡马纳出版社(Humana Press,Towata,N.J.),1995;Paul(编),《基础免疫学(Fundamental Immunology)》,纽约雷文出版社(Raven Press,N.Y.),1993;Coligan(1991)《免疫学最新方案(Current Protocols in Immunology)》纽约威立/格林(Wiley/Greene,NY);Harlow和Lane(1989)《抗体:实验室手册(Antibodies:A Laboratory Manual)》纽约冷泉港出版社;Stites等人(编)《基础临床免疫学(Basic and Clinical Immunology)》(第4版)加利福尼亚州洛斯拉图斯兰格医学出版(Lange Medical Publications,Los Altos,Calif.)和其中引用的参考文献;《编码单克隆抗体:原理和实践(Coding Monoclonal Antibodies:Principles and Practice)》(第2版)纽约州纽约学术出版社(Academic Press,New York,N.Y.),1986,和Kohler和Milstein《自然(Nature)》256:495-497,1975。本文引用的所有参考文献均以全文引用的方式并入本文中。酶反应和富集/纯化技术也是众所周知的,并根据制造商的说明书进行,如所属领域通常完成的或如本文所述。与本文所述的分析化学、合成有机化学和药物和制药化学结合使用的术语和其实验室程序和技术都是所属领域中众所周知和常用的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送和患者的治疗。

[0093] 本文提供的标题不是对本公开的各个方面的限制,这些方面可以通过参考整个说明书来理解。

[0094] 除非本文上下文另有要求,否则单数术语应包含复数,且复数术语应包含单数。单数形式“一(a/an)”和“所述”和任何词语的单数使用均包含复数个提及物,除非明确无误地限于一个提及物。

[0095] 应理解,本文使用替代词(例如“或”)意指替代物中的一个或两个或其任何组合。

[0096] 本文使用的术语“和/或”意指每个特定特征或组分的具体公开,伴随或不伴随其它特征或组分。举例来说,在本文如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包含“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,在如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0097] 如本文所用,术语“包含”、“包括”、“具有”和“含有”和它们的语法变体如本文所用旨在为非限制性的,使得列表中的一个项目或多个项目并不排除可以被替换或添加到所列项目中的其它项目。应理解,每当本文用措辞“包含”描述方面时,也提供按照“由……组

成”和/或“基本上由.....组成”描述的另外类似的方面。

[0098] 如本文所用,术语“约”是指在所属领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其将部分取决于所述值或组成是如何测量或确定的,即测量系统的限制。举例来说,“约”或“大约”可以意指按照所属领域的实践在一个或多于一个标准差内。替代地,取决于测量系统的限制,“约”或“大约”可意味着高达10% (即, $\pm 10\%$) 或更大的范围。例如,约5mg可以包含4.5mg与5.5mg之间的任何数字。此外,特别是就生物系统或过程来说,所述术语可以意指至多一个数量级或至多5倍的值。当本公开中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则“约”或“大约”的含义应假定为在所述特定值或组成的可接受误差范围内。

[0099] 术语“肽”、“多肽”和“蛋白质”和本文使用的其它相关术语可互换使用,且是指氨基酸的聚合物并且不限于任何特定长度。多肽可以包含天然和非天然氨基酸。多肽包含重组形式或化学合成形式。多肽还包含尚未经历裂解,例如在某些氨基酸残基处通过分泌信号肽裂解或通过非酶裂解的前体分子。多肽包含已经经历裂解的成熟分子。这些术语涵盖原生和人工蛋白质、蛋白质片段和蛋白质序列的多肽类似物(如突变蛋白、变异体、嵌合蛋白和融合蛋白)以及翻译后或以其它方式共价或非共价修饰的蛋白质。本文中描述了多肽,其包含使用重组程序制备的结合CD38的结合蛋白(例如抗CD38变异抗体或其变异抗原结合部分)的氨基酸序列。

[0100] 术语“核酸”、“多核苷酸”和“寡核苷酸”和本文使用的其它相关术语可互换使用,且是指核苷酸的聚合物并且不限于任何特定长度。核酸包含重组形式和化学合成形式。核酸包含DNA分子(cDNA或基因组DNA)、RNA分子(例如mRNA)、使用核苷酸类似物产生的DNA或RNA的类似物(例如肽核酸和非天然存在的核苷酸类似物)和其杂合体。核酸分子可以是单股的或双股的。在一个实施方式中,本公开的核酸分子包含编码抗体或其片段或scFv、衍生物、突变蛋白或变异体的连续开放阅读框。在一个实施方式中,核酸包含一种类型的多核苷酸或两种或更多种不同类型的多核苷酸的混合物。本文中描述编码抗体变异轻链、抗体变异重链、抗CD38变异抗体或其变异抗原结合部分的核酸。在一个实施方式中,核酸编码包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性的重链可变区。在一个实施方式中,核酸编码包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%序列同一性的轻链可变区。

[0101] 术语“回收(recover/recovery/recovering)”和其它相关术语是指从宿主细胞培养基或宿主细胞溶解物或宿主细胞膜获得蛋白质(例如,抗体或其抗原结合部分)。在一个实施方式中,蛋白质由宿主细胞表达为与分泌信号肽序列融合的重组蛋白,所述分泌信号肽序列介导所表达的蛋白质的分泌。分泌的蛋白可以从宿主细胞培养基回收。在一个实施方式中,蛋白质由宿主细胞表达为不具有分泌信号肽序列的重组蛋白,其可从宿主细胞溶解物回收。在一个实施方式中,蛋白质由宿主细胞表达为膜结合蛋白,其可以使用清洁剂从宿主细胞膜释放表达的蛋白质来进行回收。在一个实施方式中,无论使用何种方法回收蛋白质,都可以对蛋白质进行从回收的蛋白质中去除细胞碎片的程序。举例来说,回收的蛋白质可经历色谱、凝胶电泳和/或透析。在一个实施方式中,色谱包含任何一种或任何组合或两种或更多种的程序,包括亲和色谱、羟基磷灰石色谱、离子交换色谱、反相色谱和/或硅胶

色谱。在一个实施方式中,亲和色谱包含蛋白A或G(来自金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的细胞壁组分)。

[0102] 术语“分离的”是指实质上不含天然相关组分(例如,与细胞表达系统相关的其它细胞材料或组分)的蛋白质(例如,抗体或其抗原结合部分)或多核苷酸。蛋白质可以通过使用所属领域众所周知的蛋白质纯化技术进行分离,使其实质上不含天然相关组分(或与用于产生抗体的细胞表达系统或化学合成方法相关的组分)。术语分离的在一些实施方式中还指实质上不含同一物种的其它分子的蛋白质或多核苷酸,例如分别具有不同氨基酸或核苷酸序列的其它蛋白质或多核苷酸。所需分子的均一性纯度可以使用所属领域众所周知的技术进行分析,包含低分辨率方法如凝胶电泳和高分辨率方法如HPLC或质谱法。在一个实施方式中,可以分离本文所述的抗体变异轻链、抗体变异重链、抗CD38变异抗体或变异抗原结合蛋白中的任一种。

[0103] 本文所用的“抗原结合蛋白”和相关术语是指包含与抗原结合的部分和可选的支架或框架部分的蛋白质,所述支架或框架部分允许抗原结合部分采取促进抗原结合蛋白与抗原结合的构象。抗原结合蛋白的实例包含抗体、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。抗原结合蛋白可包含例如具有移植CDR或CDR衍生物的替代性蛋白质支架或人工支架。所述支架包含但不限于抗体来源的支架,其包含引入例如使抗原结合蛋白的三维结构稳定化的突变;以及完全合成的支架,其包含例如生物相容性聚合物。参见例如Korndorfer等人,2003,《蛋白质:结构、功能和生物信息学(Proteins:Structure, Function, and Bioinformatics)》,第53卷,第1期:121-129;Roque等人,2004,《生物技术进展(Biotechnol. Prog.)》20:639-654。此外,还可以使用肽抗体模拟物(“PAM”),以及基于利用纤维连接组分作为支架的抗体模拟物的支架。本文中描述结合CD38的抗原结合蛋白。

[0104] 抗原结合蛋白可以具有例如免疫球蛋白的结构。在一个实施方式中,“免疫球蛋白”是指由两对相同的多肽链构成的四聚分子,每一对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基端部分包含主要负责抗原识别的约100到110或更多个氨基酸的可变区。每条链的羧基端部分限定主要负责效应功能的恒定区。人轻链分类为 κ 或 λ 轻链。重链分类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,且抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,可变区和恒定区由约12个或更多个氨基酸的“J”区接合,其中重链还包含约10个更多个氨基酸的“D”区。一般参见《基础免疫学(Fundamental Immunology)》第7章(Paul, W. 编,第2版,纽约雷文出版社(1989))(出于所有目的以全文引用的方式并入本文中)。每个轻/重链对的可变区形成抗体结合位点,使得完整的免疫球蛋白具有两个抗原结合位点。在一个实施方式中,抗原结合蛋白可以是一种合成分子,其结构与四聚免疫球蛋白分子不同,但仍能结合目标抗原或结合两种或更多种目标抗原。例如,合成抗原结合蛋白可包含抗体片段、1-6条或更多条多肽链、多肽的不对称组装体或其它合成分子。本文描述了与CD38特异性结合的具有免疫球蛋白样特性的抗原结合蛋白。

[0105] 免疫球蛋白链的可变区展现出相同的一般结构,即相对保守的框架区(FR)由三个高变区,也称为互补决定区或CDR接合。从N端到C端,轻链和重链都包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

[0106] 一个或多个CDR可以共价或非共价地并入分子中,使其成为抗原结合蛋白。抗原结合蛋白可以将一个或多个CDR作为较大多肽链的一部分并入,可以将一个或多个CDR与另一

条多肽链共价连接,或可以非共价地并入一个或多个CDR。CDR允许抗原结合蛋白与相关特定抗原特异性结合。

[0107] 每个结构域的氨基酸分配是根据Kabat等人在《免疫学感兴趣的蛋白质的序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》,第5版,美国卫生和公众服务部(US Dept.of Health and Human Services),PHS,NIH,NIH出版物编号91-3242,1991中的定义。免疫球蛋白链中氨基酸的其它编号系统包含IMGT.RTM.(国际ImMunoGeneTics信息系统;Lefranc等人,《发育与比较免疫学(Dev.Comp.Immunol.)》29:185-203;2005)和AHO(Honegger和Pluckthun,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》309(3):657-670;2001); Chothia(Al-Lazikani等人,1997《分子生物学杂志》273:927-948;Contact(Maccallum等人,1996《分子生物学杂志》262:732-745和Aho(Honegger和Pluckthun 2001《分子生物学杂志》309:657-670。

[0108] 本文所使用的“抗体(antibody/antibodies)”和相关术语是指与抗原特异性结合的完整免疫球蛋白或其抗原结合部分。抗原结合部分可以通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶或化学裂解来产生。抗原结合部分尤其包含Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、结构域抗体(dAb)和互补决定区(CDR)片段、单链抗体(scFv)、嵌合抗体、双功能抗体、三功能抗体、四功能抗体和含有免疫球蛋白的至少一部分的多肽,所述免疫球蛋白的至少一部分足以赋予多肽特异性的抗原结合。

[0109] 抗体包含以重组方式产生的抗体和抗原结合部分。抗体包含非人抗体、嵌合抗体、人源化抗体和全人抗体。抗体包含单特异性、多特异性(例如双特异性、三特异性和更高阶特异性)。抗体包含四聚抗体、轻链单体、重链单体、轻链二聚体、重链二聚体。抗体包含F(ab')₂片段、Fab'片段和Fab片段。抗体包含单结构域抗体、单价抗体、单链抗体、单链可变片段(scFv)、骆驼化抗体、亲和抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)、抗独特型抗体(抗Id)、微型抗体。抗体包含单克隆和多克隆群体。本文中描述包含变异轻链和/或重链的抗CD38变异抗体。

[0110] 本文所用的“抗原结合结构域”、“抗原结合区”或“抗原结合位点”和其它相关术语是指抗原结合蛋白的一部分,其含有与抗原相互作用并且有助于抗原结合蛋白对抗原的特异性和亲和力的氨基酸残基(或其它部分)。对于与其抗原特异性结合的抗体,此将包含其至少一个CDR结构域的至少一部分。本文中描述来自抗CD38变异抗体的抗原结合结构域。

[0111] 如本文在抗体或抗原结合蛋白或抗体片段的上下文中所用,术语“特异性结合(specific binding/specifically binds/specifically binding)”和其它相关术语是指相对于其它分子或部分,与抗原的非共价或共价优先结合(例如,相对于其它可用的抗原,抗体与特定抗原特异性结合)。在一个实施方式中,如果抗体与目标抗原结合的解离常数K_D为10⁻⁵M或更小,或10⁻⁶M或更小,或10⁻⁷M或更小,或10⁻⁸M或更小,或10⁻⁹M或更小,或10⁻¹⁰M或更小,则抗体与所述抗原特异性结合。本文中描述了特异性结合CD38的抗CD38变异抗体。

[0112] 在一个实施方式中,解离常数(K_D)可以使用BIACORE表面等离子体共振(SPR)分析来测量。表面等离子体共振是指一种光学现象,其允许通过检测生物传感器基质内蛋白质浓度的变化来分析实时相互作用,例如使用BIACORE系统(新泽西州皮斯卡塔威(Piscataway,NJ)GE Healthcare的Biacore Life Sciences分部)。

[0113] 如本文所用,“表位”和相关术语是指由抗原结合蛋白(例如,由抗体或其抗原结合

部分)结合的抗原的部分。表位可以包含由抗原结合蛋白结合的两个或更多个抗原的部分。表位可以包含一个抗原或两个或更多个抗原的非连续部分(例如,在抗原的初级序列中不连续的氨基酸残基,但其在抗原三级和四级结构的情形下彼此足够接近以由抗原结合蛋白结合)。一般来说,抗体的可变区,尤其是CDR与表位相互作用。本文中描述结合CD38多肽(抗原)的表位的抗CD38变异抗体和其变异抗原结合蛋白。

[0114] 本文所用的“抗体片段”、“抗体部分”、“抗体的抗原结合片段”或“抗体的抗原结合部分”和其它相关术语是指除完整抗体之外的分子,其包含完整抗体的一部分,所述部分与完整抗体所结合的抗原结合。抗体片段的实例包含但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;Fd;和Fv片段,以及dAb;双功能抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);含有抗体的至少一部分的多肽,所述部分足以赋予多肽特异性的抗原结合。抗体的抗原结合部分可以通过重组DNA技术或通过完整抗体的酶或化学裂解产生。抗原结合部分尤其包含Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、结构域抗体(dAb)和互补决定区(CDR)片段、嵌合抗体、双功能抗体、三功能抗体、四功能抗体和含有免疫球蛋白的至少一部分的多肽,所述部分足以赋予抗体片段抗原结合特性。本文中描述抗CD38变异抗体的抗原结合片段。

[0115] 术语“Fab”、“Fab片段”和其它相关术语是指包含可变轻链区(V_L)、恒定轻链区(C_L)、可变重链区(V_H)和第一恒定区(C_{H1})的单价片段。Fab能够结合抗原。F(ab')₂片段是包含两个在铰链区由二硫桥键连接的Fab片段的二价片段。F(ab')₂具有抗原结合能力。Fd片段包含V_H和C_{H1}区。Fv片段包含V_L和V_H区。Fv可以结合抗原。dAb片段具有V_H结构域、V_L结构域或V_H或V_L结构域的抗原结合片段(美国专利6,846,634和6,696,245;美国公开申请号2002/025112、2004/0202995、2004/0038291、2004/0009507、2003/0039958;和Ward等人,《自然》341:544-546,1989)。本文中描述包含来自抗CD38变异抗体的抗原结合部分的Fab片段。

[0116] 单链抗体(scFv)是其中V_L和V_H区通过连接子(例如,氨基酸残基的合成序列)接合以形成连续蛋白质链的抗体。优选地,连接子足够长以允许蛋白质链自身回折并形成单价抗原结合位点(参见例如Bird等人,1988,《科学(Science)》242:423-26和Huston等人,1988,《美国国家科学院院刊》85:5879-83)。本文中描述了包含来自抗CD38变异抗体的抗原结合部分的单链抗体。

[0117] 双功能抗体是包含两条多肽链的二价抗体,其中每条多肽链包含通过连接子接合的V_H和V_L结构域,所述连接子太短以使在同一链上的两个结构域之间无法配对,因此允许每个结构域与另一条多肽链上的互补结构域配对(参见例如Holliger等人,1993,《美国国家科学院院刊》90:6444-48和Poljak等人,1994,《结构(Structure)》2:1121-23)。如果双功能抗体的两条多肽链相同,则由它们配对产生的双功能抗体将具有两个相同的抗原结合位点。具有不同序列的多肽链可用于制造具有两个不同抗原结合位点的双功能抗体。类似地,三功能抗体和四功能抗体是分别包含三条和四条多肽链并分别形成三个和四个抗原结合位点的抗体,所述多肽链和抗原结合位点可以相同或不同。双功能抗体、三功能抗体和四功能抗体构建体可以使用来自本文所述的任何抗CD38变异抗体的抗原结合部分来制备。

[0118] 术语“人抗体”是指具有一个或多个来源于人免疫球蛋白序列的可变区和恒定区的抗体。在一个实施方式中,所有可变结构域和恒定结构域都来源于人免疫球蛋白序列(例如全人抗体)。这些抗体可以通过多种方式制备,其实例如下所述,包括通过重组方法或通过小鼠相关抗原免疫接种,所述小鼠经基因修饰以表达来源于人重链和/或轻链编码基因

的抗体。本文中描述了是变异抗体的全人抗CD38抗体和其抗原结合蛋白。

[0119] “人源化”抗体是指序列通过一个或多个氨基酸取代、缺失和/或添加而与来源于非人物种的抗体的序列不同的抗体,从而使人源化抗体与非人物种抗体相比,在施用于人类受试者时,不太可能诱发免疫反应,和/或诱发程度较轻的免疫反应。在一个实施方式中,非人物种抗体的重链和/或轻链的框架和恒定结构域中的某些氨基酸突变以产生人源化抗体。在另一实施方式中,来自人抗体的一个或多个恒定结构域与非人物种的一个或多个可变结构域融合。在另一实施方式中,改变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以降低非人抗体施用于人类受试者时可能的免疫原性,其中改变的氨基酸残基对于抗体与其抗原的免疫特异性结合不是关键性的,或者对氨基酸序列所作的改变是保守的改变,使得人源化抗体与抗原的结合不会比非人抗体与抗原的结合明显更差。如何制造人源化抗体的实例可见于第6,054,297号、第5,886,152号和第5,877,293号美国专利。

[0120] 本文所用的术语“嵌合抗体”和相关术语是指含有来自第一抗体的一个或多个区和来自一种或多种其它抗体的一个或多个区的抗体。在一个实施方式中,CDR中的一个或多个来源于人抗体。在另一实施方式中,所有CDR来源于人抗体。在另一实施方式中,来自超过一种人抗体的CDR在嵌合抗体中混合和匹配。例如,嵌合抗体可以包含来自第一人抗体轻链的CDR1、来自第二人抗体轻链的CDR2和CDR3和来自第三抗体重链的CDR。在另一实例中,CDR来源于不同的物种,如人和小鼠,或人和兔,或人和山羊。所属领域的技术人员将理解,其它组合是可能的。

[0121] 此外,框架区可来源于相同抗体之一,来源于一种或多种不同抗体,如人抗体,或来源于人源化抗体。在嵌合抗体的一个实例中,重链和/或轻链的一部分与来自特定物种或属于特定抗体类别或子类别的抗体相同、同源或来源于所述抗体,而一条或多条链的其余部分与来自另一物种或属于另一抗体类别或子类别的一种或多种抗体相同、同源或来源于所述抗体。还包含所述抗体的片段,其展现出所需的生物活性(即,特异性结合目标抗原的能力)。嵌合抗体可以由本文所描述的抗CD38变异抗体中的任一种的部分制备。

[0122] 如本文所用,术语“变异”多肽和多肽的“变异体”是指包含相对于参考多肽序列,有一个或多个氨基酸残基被插入氨基酸序列中、从氨基酸序列中删除和/或取代到氨基酸序列中的氨基酸序列的多肽。多肽变异体包含融合蛋白。同样地,变异多核苷酸包含相对于另一多核苷酸序列,有一个或多个核苷酸被插入核苷酸序列中、从核苷酸序列中删除和/或取代到核苷酸序列中的核苷酸序列。多核苷酸变异体包含融合多核苷酸。

[0123] 如本文所用,多肽的术语“衍生物”是例如已通过另一化学部分如聚乙二醇、白蛋白(例如人血清白蛋白)缀合、磷酸化和糖基化而被化学修饰的多肽(例如抗体)。除非另外指明,否则术语“抗体”除了包含两条全长重链和两条全长轻链的抗体外,还包含其衍生物、变异体、片段和突变蛋白,其实例如下所述。

[0124] 如本文所用,术语“Fc”或“Fc区”是指在铰链区中或之后开始并在重链的C端结束的抗体重链恒定区的部分。Fc区包含CH和CH3区的至少一部分并且可以包含或不包含铰链区的一部分。两条各自携带一半Fc区的多肽链可以二聚化形成完整的Fc结构域。Fc结构域可以结合Fc细胞表面受体和免疫补体系统的一些蛋白质。Fc结构域展现出效应功能,包含两种或更多种活性的任何一种或任何组合,包含补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性吞噬作用(ADP)、调理作用和/或细胞结合。Fc结

构域可以结合Fc受体,包含Fc γ RI (例如CD64)、Fc γ RII (例如CD32) 和/或Fc γ RIII (例如CD16a)。

[0125] 如本文所用,术语“标记抗体”或相关术语是指未标记或与可检测的标记或部分接合用于检测的抗体和它们的抗原结合部分,其中可检测的标记或部分放射性的、比色的、抗原性的、酶的、可检测的珠粒(如磁性或电子致密(例如金)珠粒)、生物素、链霉亲和素或蛋白A。可以采用多种标记,包含但不限于放射性核素、荧光剂、酶、酶底物、酶辅因子、酶抑制剂和配体(例如生物素、半抗原)。本文所述的抗CD38变异抗体中的任一种可以未标记或可以与可检测标记或部分接合。

[0126] 本文所用的“同一性百分比”或“同源性百分比”和相关术语是指两个多肽之间或两个多核苷酸序列之间的相似性的定量测量。两个多肽序列之间的同一性百分比是两个多肽序列之间在比对位置共有的相同氨基酸数目的函数,其中考虑到空位的数目和每个空位的长度,其可能需要被引入以优化两个多肽序列的比对。以类似的方式,两个多核苷酸序列之间的同一性百分比是两个多核苷酸序列之间在比对位置共有的相同核苷酸数目的函数,其中考虑到空位的数目和每个空位的长度,其可能需要被引入以优化两个多核苷酸序列的比对。序列的比较和两个多肽序列之间或两个多核苷酸序列之间的同一性百分比的确定可以使用数学算法实现。例如,两个多肽或两个多核苷酸序列的“同一性百分比”或“同源性百分比”可以通过使用GAP计算机程序(GCG Wisconsin Package,版本10.3(加利福尼亚州圣地亚哥(San Diego, Calif.) Accelrys)的一部分)使用其默认参数比较序列来确定。关于测试序列,例如“包含与Y具有至少X%同一性的序列”的表达意味着当与如上所述的序列Y比对时,测试序列包含与Y的残基至少X%相同的残基。

[0127] 在一个实施方式中,测试抗体的氨基酸序列可以与构成本文所描述的抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种的轻链和/或重链多肽的氨基酸序列中的任一种相似但不相同。测试抗体与多肽之间的相似性可以是与构成本文所描述的抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种的轻链和/或重链多肽中的任一种至少95%、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,相似的多肽可以含有重链和/或轻链内的氨基酸取代。在一个实施方式中,氨基酸取代包含一个或多个保守氨基酸取代。“保守氨基酸取代”是氨基酸残基被侧链(R基团)具有相似化学特性(例如电荷或疏水性)的另一氨基酸残基取代的氨基酸取代。一般来说,保守氨基酸取代不会实质性地改变蛋白质的功能特性。熟练技术人员可在重链可变区和/或轻链可变区中引入至多5%的保守和/或非保守氨基酸取代而不会不利地影响抗体的物理结构、结合能力或细胞杀灭能力。用于识别和进行可变区中设计为保持或改进抗体结合特征的保守氨基酸取代的众所周知的方法描述于:Brummel等人,1993《生物化学(Biochemistry)》32:1180-1187; Kobayashi等人,1999《蛋白质工程(Protein Engineering)》12(10):879-884;和Burks等人,1997《美国国家科学院院刊》94:412-417)。用于识别和进行重链和/或轻链可变区中的非保守氨基酸取代以保持或改进抗原结合的方法也是已知的(Near等人,1993《分子免疫学(Molecular Immunology)》30(4):369-377)。因此,熟练技术人员可以预测和改变重链可变区和/或轻链可变区中至多5%的氨基酸而不显著降低抗体的抗原结合能力。在通过保守取代使两个或更多个氨基酸序列彼此不同的情况下,可以向上调整序列同一性百分比或相似程度以校正取代的保守性质。用于进行此调整的方式对于所属领域的技术人员来说是众所

周知的。参见例如Pearson(1994)《分子生物学方法(Methods Mol.Biol.)》24:307-331,其以全文引用的方式并入本文中。侧链具有类似化学特性的氨基酸组的实例包含(1)脂肪族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;(2)脂肪族羟基侧链:丝氨酸和苏氨酸;(3)含酰胺的侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;(4)芳香族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;(5)碱性侧链:赖氨酸、精氨酸和组氨酸;(6)酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸,和(7)含硫侧链:半胱氨酸和甲硫氨酸。

[0128] 抗体可以获自含有具有不同的抗原特异性的免疫球蛋白的来源,如血清或血浆。如果对所述抗体进行亲和纯化,它们可以富集特定的抗原特异性。所述富集的抗体制备物通常由少于约10%的对特定抗原具有特异性结合活性的抗体构成。对这些制备物进行几轮亲和纯化可以增加对抗原具有特异性结合活性的抗体的比例。以这种方式制备的抗体通常被称为“单特异性”。单特异性抗体制备物可以由约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或99.9%的对特定抗原具有特异性结合活性的抗体构成。抗体可以使用如下所述的重组核酸技术产生。

[0129] 本文所用的“载体”和相关术语是指可与外来基因材料(例如核酸转基因)可操作地连接的核酸分子(例如DNA或RNA)。载体可以用作将外来基因材料引入细胞(例如宿主细胞)中的运载工具。载体可以包含至少一个限制性核酸内切酶识别序列以用于将转基因插入到载体中。载体可以包含至少一个赋予抗生素抗性或可选择的特征的基因序列,以帮助选择具有载体-转基因构建体的宿主细胞。载体可以是单股或双股核酸分子。载体可以是线性或环状核酸分子。用于采用锌指核酸酶、TALEN或CRISPR/Cas的基因编辑方法的供体核酸可以是一种类型的载体。一种类型的载体是“质粒”,其是指线性或环形的双股染色体外DNA分子,其可以与转基因连接,并能够在宿主细胞中复制,且转录和/或翻译转基因。病毒载体通常含有可与转基因连接的病毒RNA或DNA骨架序列。病毒骨架序列可以经修饰以使感染失效,但保持病毒骨架和共连接的转基因插入宿主细胞基因组中。病毒载体的实例包含逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒、杆状病毒、乳多空病毒、牛痘病毒、单纯疱疹病毒和爱泼斯坦巴尔(Epstein Barr)病毒载体。某些载体能够在它们所引入的宿主细胞中自主复制(例如,包含细菌复制起点的细菌载体和附加型哺乳动物载体)。其它载体(例如,非附加型哺乳动物载体)在引入宿主细胞后整合到宿主细胞的基因组中,且从而与宿主基因组一起复制。

[0130] “表达载体”为可含有一个或多个调节序列,例如诱导型和/或组成型启动子和增强子的载体的类型。表达载体可以包含核糖体结合位点和/或多腺苷酸化位点。调节序列引导与转导到宿主细胞中的表达载体连接的转基因的转录或转录和翻译。一个或多个调节序列可以控制转基因的表达水平、时间和/或位置。例如,调节序列可以直接或通过一种或多种其它分子(例如,与调节序列和/或核酸结合的多肽)的作用对转基因发挥其作用。调节序列可以是载体的一部分。调节序列的其它实例描述于例如Goeddel,1990,《基因表达技术:酶学方法(Gene Expression Technology:Methods in Enzymology)》185,加利福尼亚州圣地亚哥学术出版社和Baron等人,1995,《核酸研究(Nucleic Acids Res.)》23:3605-3606中。表达载体可包含编码本文所描述的轻链、重链或抗CD38变异抗体中的任一种的至少一部分的核酸。

[0131] 本文中描述与编码抗体变异轻链、抗体变异重链、抗CD38变异抗体或其变异抗原

结合部分的核酸可操作地连接的载体(例如表达载体)。在一个实施方式中,载体可操作地连接编码重链可变区的核酸,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,核酸编码包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%序列同一性的轻链可变区。

[0132] 当转基因与载体之间存在连接以允许载体中包含的转基因序列发挥功能或表达时,转基因与载体“可操作地连接”。在一个实施方式中,当调节序列影响到转基因的表达(例如表达的水平、时间或位置)时,转基因与调节序列“可操作地连接”。

[0133] 本文所用的术语“转染”或“转化”或“转导”或其它相关术语是指将外源核酸(例如转基因)转移或引入宿主细胞的过程。“转染”或“转化”或“转导”的宿主细胞是已经用外源核酸(转基因)转染、转化或转导的宿主细胞。宿主细胞包含原代受试者细胞和其后代。可以将编码本文所描述的轻链、重链或抗CD38变异抗体中的任一种的至少一部分的外源性核酸引入到宿主细胞中。可以将包含本文所描述的轻链、重链或抗CD38变异抗体中的任一种的至少一部分的表达载体引入到宿主细胞中,并且宿主细胞可以表达包含轻链、重链或抗CD38变异抗体的至少一部分的多肽。

[0134] 如本文所用的术语“宿主细胞”或“或宿主细胞的群体”或相关术语是指其中已经引入外来(外源性或转基因)核酸的细胞(或其群体)。外来核酸可以包含与转基因可操作地连接的表达载体,并且宿主细胞可用于表达外来核酸(转基因)所编码的核酸和/或多肽。宿主细胞(或其群体)可以是培养的细胞或可以从受试者提取。宿主细胞(或其群体)包含原代受试者细胞和其后代,而不考虑传代次数。与亲本细胞相比,后代细胞可能具有或可能不具有相同的基因材料。宿主细胞涵盖后代细胞。在一个实施方式中,宿主细胞描述以任何方式被修饰、转染、转导、转化和/或操纵以表达如本文所公开的抗体的任何细胞(包含其后代)。在一个实例中,宿主细胞(或其群体)可以引入有与编码本文所述的所需抗体或其抗原结合部分的核酸可操作地连接的表达载体。宿主细胞和其群体可以具有稳定整合到宿主基因组中的表达载体或可以具有染色体外表达载体。在一个实施方式中,宿主细胞和其群体可以具有染色体外载体,所述载体在几次细胞分裂后存在,或暂时存在并在几次细胞分裂后消失。

[0135] 转基因宿主细胞可以使用非病毒方法,包含众所周知的设计者核酸酶,包含锌指核酸酶、TALEN或CRISPR/Cas制备。转基因可以使用基因组编辑技术,如锌指核酸酶引入到宿主细胞的基因组中。锌指核酸酶包含一对嵌合蛋白质,其各自含有与来自工程改造锌指基序的DNA结合结构域融合的限制性核酸内切酶(例如FokI)的非特异性核酸内切酶结构域。DNA结合结构域可以经工程改造以结合宿主基因组中的特定序列并且核酸内切酶结构域进行双股切割。供体DNA携带转基因,例如编码本文所描述的CAR或DAR构建体的核酸中的任一种,和与宿主细胞基因组中的预期插入位点的任一侧上的区域同源的侧接序列。宿主细胞的DNA修复机制实现通过同源DNA修复的转基因的精确插入。转基因哺乳动物宿主细胞已使用锌指核酸酶制备(第9,597,357号、第9,616,090号、第9,816,074号和第8,945,868号美国专利)。转基因宿主细胞可以使用转录活化因子样效应物核酸酶(TALEN)制备,所述TALEN类似于锌指核酸酶,因为它们包含与可以递送精确转基因插入的DNA结合结构域融合的非特异性核酸内切酶结构域。如同锌指核酸酶,TALEN还将双股切割引入到宿主DNA中。转

基因宿主细胞可以使用规律间隔成簇短回文重复序列 (CRISPR) 制备。CRISPR 采用与引导 RNA 偶合以用于目标特异性供体 DNA 整合的 Cas 核酸内切酶。引导 RNA 包含保守多核苷酸, 其含有目标 DNA 中 gRNA 结合区上游的前间隔子邻近基序 (PAM) 序列, 并且在 Cas 核酸内切酶切割双股目标 DNA 的位置与宿主细胞目标位点杂交。引导 RNA 可以被设计成与特定目标位点杂交。类似于锌指核酸酶和 TALEN, CRISPR/Cas 系统可以用于引入具有与插入位点同源的侧接序列的供体 DNA 的位点特异性插入。用于修饰基因组的 CRISPR/Cas 系统的实例描述于例如第 8,697,359 号、第 10,000,772 号、第 9,790,490 号美国专利和第 US 2018/0346927 号美国专利申请公开。在一个实施方式中, 转基因宿主细胞可以使用锌指核酸酶、TALEN 或 CRISPR/Cas 系统制备, 并且宿主目标位点可以是 TRAC 基因 (T 细胞受体 α 恒定)。供体 DNA 可以包含例如编码本文所述的 CAR 或 DAR 构建体的核酸中的任一种。电穿孔、核转染或脂质体转染可用于将供体 DNA 与锌指核酸酶、TALEN 或 CRISPR/Cas 系统共递送到宿主细胞中。

[0136] 宿主细胞可以是原核生物, 例如大肠杆菌 (*E. coli*), 或者其可以是真核生物, 例如单细胞真核生物 (例如酵母或其它真菌)、植物细胞 (例如烟草或番茄植物细胞)、哺乳动物细胞 (例如人细胞、猴细胞、仓鼠细胞、大鼠细胞、小鼠细胞或昆虫细胞) 或杂交瘤。在一个实施方式中, 宿主细胞可以引入有与编码所需抗体的核酸可操作地连接的表达载体, 从而产生转染/转化的宿主细胞, 其在适于转染/转化的宿主细胞表达抗体的条件下进行培养, 且可选地从转染/转化的宿主细胞回收抗体 (例如, 从宿主细胞溶解物回收) 或从培养基回收。在一个实施方式中, 宿主细胞包含非人细胞, 包含 CHO、BHK、NS0、SP2/0 和 YB2/0。在一个实施方式中, 宿主细胞包含人细胞, 包含 HEK293、HT-1080、Huh-7 和 PER.C6。宿主细胞的实例包含猴肾细胞 COS-7 系 (ATCC CRL 1651) (参见 Gluzman 等人, 1981, 《细胞 (Cell)》23:175)、L 细胞、C127 细胞、3T3 细胞 (ATCC CCL 163)、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞或它们的衍生物如 Veggie CHO 和在无血清培养基中生长的相关细胞系 (参见 Rasmussen 等人, 1998, 《细胞工程技术 (Cytotechnology)》28:31) 或缺乏 DHFR 的 CHO 品系 DX-B 11 (参见 Urlaub 等人, 1980, 《美国国家科学院院刊》77:4216-20)、HeLa 细胞、BHK (ATCC CRL 10) 细胞系、来源于非洲绿猴肾细胞系 CV1 (ATCC CCL 70) 的 CV1/EBNA 细胞系 (参见 McMahan 等人, 1991, 《欧洲分子生物学杂志 (EMBO J.)》10:2821)、人胚胎肾细胞如 293、293EBNA 或 MSR 293、人表皮 A431 细胞、人 Colo 205 细胞、其它转化的灵长类细胞系、正常二倍体细胞、来源于原代组织体外培养、原代外植体的细胞品系、HL-60、U937、HaK 或 Jurkat 细胞。在一个实施方式中, 宿主细胞包含淋巴细胞, 如 Y0、NS0 或 Sp20。在一个实施方式中, 宿主细胞是哺乳动物宿主细胞, 但不是人宿主细胞。通常, 宿主细胞是可以编码多肽的核酸转化或转染的培养细胞, 所述核酸随后可以在宿主细胞中表达。短语“转基因宿主细胞”或“重组宿主细胞”可用于表示已用待表达的核酸转化或转染的宿主细胞。宿主细胞也可以是包含核酸, 但除非将调节序列引入宿主细胞, 使其与核酸可操作地连接, 否则不以所需的水平表达核酸的细胞。应当理解, 术语宿主细胞不仅指特定受试者细胞, 而且还指所述细胞的后代或潜在后代。因为某些修饰可能会由于例如突变或环境影响而在后续世代中发生, 因此所述后代事实上可能不与亲本细胞相同, 但仍包含在本文所用术语的范围内。

[0137] 本文中描述了宿主细胞或宿主细胞群体, 其具有与编码抗体变异轻链、抗体变异重链、抗 CD38 变异抗体或其变异抗原结合部分的核酸可操作地连接的载体 (例如, 表达载体)。在一个实施方式中, 宿主细胞具有载体, 所述载体可操作地连接编码重链可变区的核

酸,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,核酸编码包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%序列同一性的轻链可变区。

[0138] 本公开的多肽(例如抗体和抗原结合蛋白)可以使用所属领域已知的任何方法产生。在一个实例中,多肽是通过重组核酸方法,通过将编码多肽的核酸序列(例如DNA)插入重组表达载体中,将重组表达载体引入宿主细胞中并由宿主细胞在促进表达的条件下表达而产生。

[0139] 重组核酸操纵的一般技术描述于例如Sambrook等人,《分子克隆:实验指南》,第1-3卷,冷泉港实验室出版社,第2版,1989或F.Ausubel等人,《现代分子生物学实验技术》(纽约格林出版和威立国际科学(Green Publishing and Wiley-Interscience;NewYork),1987)和定期更新,其以全文引用的方式并入本文中。编码多肽的核酸(例如DNA)与携带一种或多种来源于哺乳动物、病毒或昆虫基因的适合的转录或翻译调节元件的表达载体可操作地连接。所述调节元件包含转录启动子、控制转录的任选操纵子序列、编码适合的mRNA核糖体结合位点的序列和控制转录和翻译终止的序列。表达载体可以包含赋予在宿主细胞中的复制能力的复制起点。表达载体可以包含赋予选择以促进转基因宿主细胞(例如转化体)识别的基因。

[0140] 重组DNA还可以编码任何类型的蛋白质标签序列,其可能对蛋白质纯化有用。蛋白质标签的实例包含但不限于组氨酸标签、FLAG标签、myc标签、HA标签或GST标签。用于细菌、真菌、酵母和哺乳动物细胞宿主的适当克隆和表达载体可见于《克隆载体:实验室手册(Cloning Vectors:A Laboratory Manual)》,(纽约埃尔塞维尔(Elsevier,N.Y.),1985)。

[0141] 表达载体构建体可以使用适合于宿主细胞的方法引入宿主细胞中。所属领域中已知将核酸引入宿主细胞中的多种方法,包括但不限于电穿孔;采用氯化钙、氯化铷、磷酸钙、DEAE-葡聚糖或其它物质的转染;病毒转染;非病毒转染;微弹轰击;脂质体转染;和感染(例如,当载体是感染因子时)。适合的宿主细胞包含原核生物、酵母、哺乳动物细胞或细菌细胞。

[0142] 适合的细菌包含革兰氏阴性或革兰氏阳性生物体,例如大肠杆菌或芽孢杆菌属(*Bacillus* spp)。酵母,优选地来自酵母(*Saccharomyces*)属,如酿酒酵母(*S.cerevisiae*),也可用于产生多肽。各种哺乳动物或昆虫细胞培养系统也可用于表达重组蛋白。Luckow和Summers,《生物技术(Bio/Technology)》,6:47,1988)综述了用于在昆虫细胞中产生异源蛋白的杆状病毒系统。适合的哺乳动物宿主细胞系的实例包含内皮细胞、COS-7猴肾细胞、CV-1、L细胞、C127、3T3、中国仓鼠卵巢(CHO)、人胚胎肾细胞、HeLa、293、293T和BHK细胞系。通过培养适合的宿主/载体系统以表达重组蛋白来制备纯化的多肽。对于许多应用,本文公开的许多多肽的小尺寸将使在大肠杆菌中表达成为优选的表达方法。随后从培养基或细胞提取物纯化蛋白质。轻链、重链或抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种可以由转基因宿主细胞表达。

[0143] 本文公开的抗体和抗原结合蛋白也可以使用细胞翻译系统产生。出于所述目的,编码多肽的核酸必须经修饰以允许体外转录产生mRNA,并允许mRNA在所利用的特定无细胞系统(真核生物,如哺乳动物或酵母无细胞翻译系统或原核生物,如细菌无细胞翻译系统)

中的无细胞翻译。

[0144] 编码本文公开的各种多肽中的任一种的核酸可以被化学合成。可以选择密码子使用以改进在细胞中的表达。所述密码子使用将取决于所选的细胞类型。已经为大肠杆菌和其它细菌以及哺乳动物细胞、植物细胞、酵母细胞和昆虫细胞开发了专门的密码子使用模式。参见例如:Mayfield等人,《美国国家科学院院刊》2003 100 (2):438-42;Sinclair等人《蛋白质表达与纯化(Protein Expr.Purif.)》2002 (1):96-105;Connell N D.《现代生物技术观点(Curr.Opin.Biotechnol.)》2001 12 (5):446-9;Makrides等人《微生物学评论(Microbiol.Rev.)》1996 60 (3):512-38;和Sharp等人《酵母(Yeast)》.19917 (7):657-78。

[0145] 本文所述的抗体和抗原结合蛋白也可以通过化学合成(例如,通过《固相肽合成(Solid Phase Peptide Synthesis)》,第2版,1984,The Pierce Chemical公司,Rockford, Ill.中描述的方法)来生产。对蛋白质的修饰也可以通过化学合成产生。

[0146] 本文所述的抗体和抗原结合蛋白可以通过蛋白质化学领域普遍已知的蛋白质的分离/纯化方法进行纯化。非限制性实例包括萃取、重结晶、盐析(例如用硫酸铵或硫酸钠)、离心、透析、超滤、吸附色谱、离子交换色谱、疏水色谱、正相色谱、反相色谱、凝胶过滤、凝胶渗透色谱、亲和色谱、电泳、逆流分布或这些的任何组合。纯化后,多肽可以交换到不同的缓冲剂中和/或通过所属领域已知的多种方法中的任一种,包括但不限于过滤和透析进行浓缩。

[0147] 本文所述的纯化的抗体和抗原结合蛋白优选为至少65%纯、至少75%纯、至少85%纯、更优选至少95%纯并且最优选至少98%纯。不管纯度的确切数值如何,多肽对于用作药物产品足够纯。本文所描述的轻链、重链或抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种可以由转基因宿主细胞表达,且随后使用任何领域已知方法纯化到约65%到98%纯度或高纯度水平。

[0148] 在某些实施方式中,本文的抗体和抗原结合蛋白可进一步包含翻译后修饰。示范性的翻译后蛋白质修饰包含磷酸化、乙酰化、甲基化、ADP-核糖基化、泛素化、糖基化、羰基化、苏素化、生物素化或添加多肽侧链或疏水基团。因此,修饰的多肽可含有非氨基酸元素,如脂质、多糖或单糖和磷酸酯。糖基化的优选形式是唾液酸化,其将一个或多个唾液酸部分与多肽缀合。唾液酸部分改进溶解度和血清半衰期,同时也降低蛋白质的可能免疫原性。参见Raju等人《生物化学》.2001 31;40 (30):8868-76。

[0149] 在一个实施方式中,本文所述的抗体和抗原结合蛋白可以被修饰成可溶性多肽,其包括将抗体和抗原结合蛋白与非蛋白质聚合物连接。在一个实施方式中,非蛋白质聚合物包含聚乙二醇(“PEG”)、聚丙二醇或聚氧化烯,其方式如第4,640,835号;第4,496,689号;第4,301,144号;第4,670,417号;第4,791,192号或第4,179,337号美国专利中所述。

[0150] PEG是一种水溶性聚合物,其可商购或可以根据所属领域众所周知的方法通过乙二醇的开环聚合来制备(Sandler和Karo,《聚合物合成(Polymer Synthesis)》,纽约学术出版社,第3卷,第138-161页)。术语“PEG”广泛用于涵盖任何聚乙二醇分子,而不考虑大小或PEG末端的修饰,并且可以由下式表示: $X-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2OH$ (1),其中n为20至2300并且X为H或末端修饰,例如 C_{1-4} 烷基。在一个实施方式中,PEG在一端以羟基或甲氧基终止,即X是H或 CH_3 (“甲氧基PEG”)。PEG可以含有结合反应所必需的其它化学基团;其由分子的化学合成产生;或者其是分子各部分最佳距离的间隔物。此外,所述PEG可以由一个或多个连接在一

起的PEG侧链组成。具有超过一个PEG链的PEG被称为多臂或支链PEG。例如,支链PEG可以通过将聚氧化乙烯添加到各种多元醇,包含甘油、季戊四醇和山梨糖醇来制备。例如,四臂支链PEG可以由季戊四醇和氧化乙烯制备。支链PEG描述于例如EP-A 0 473 084和第5,932,462号美国专利中。PEG的一种形式包含通过赖氨酸的伯氨基连接的两个PEG侧链(PEG2)(Monfardini等人,《生物结合化学(Bioconjugate Chem.)》6(1995)62-69)。

[0151] 相对于未修饰的抗体和抗原结合蛋白结合多肽的清除率,PEG修饰的多肽的血清清除率可被调节(例如增加或减少)约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或甚至90%。PEG修饰的抗体和抗原结合蛋白可具有相对于未修饰多肽的半衰期增加的半衰期($t_{1/2}$)。相对于未修饰的抗体和抗原结合蛋白的半衰期,PEG修饰的多肽的半衰期可增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、125%、150%、175%、200%、250%、300%、400%或500%,或甚至1000%。在一些实施方式中,蛋白质半衰期在体外,如在缓冲盐水溶液中或在血清中测定。在其它实施方式中,蛋白质半衰期是体内半衰期,如蛋白质在动物血清或其它体液中的半衰期。

[0152] 本公开提供一种治疗性组合物,其包含本文所描述的轻链、重链或抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种和药学上可接受的赋形剂。赋形剂涵盖载剂、稳定剂和赋形剂。药学上可接受的赋形剂的赋形剂包含例如惰性稀释剂或填充剂(例如蔗糖和山梨糖醇)、润滑剂、助流剂和抗粘剂(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)。额外实例包含缓冲剂、稳定剂、防腐剂、非离子型清洁剂、抗氧化剂和等渗剂。

[0153] 治疗性组合物和其制备方法是所属领域众所周知的,并且见于例如《雷明顿:药学科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》(第20版,A.R.Gennaro A R.编,2000,宾夕法尼亚州费城利平科特威廉姆斯和维尔金斯出版社(Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,Pa.))。治疗性组合物可以配制用于肠胃外施用,并且可以例如含有赋形剂、无菌水、生理盐水、聚亚烷基二醇如聚乙二醇、植物来源的油或氢化萘。生物相容性生物可降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧化乙烯-聚氧化丙烯共聚物可用于控制本文所述的抗体(或其抗原结合蛋白)的释放。纳米颗粒配制物(例如,生物可降解的纳米粒子、固体脂质纳米粒子、脂质体)可用于控制抗体(或其抗原结合蛋白)的生物分布。其它潜在有用的非经肠递送系统包含乙烯-乙酸乙烯酯共聚物粒子、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。配制物中抗体(或其抗原结合蛋白)的浓度取决于多种因素,包含待施用的药物剂量和施用途径而变化。

[0154] 抗CD38变异抗体(或其变异抗原结合部分)中的任一种可以药学上可接受的盐,如在制药业中常用的无毒酸加成盐或金属络合物形式施用。酸加成盐的实例包含有机酸,如乙酸、乳酸、双羟萘酸、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;和无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸磷酸等。金属络合物包含锌、铁等。在一个实例中,抗体(或其抗原结合部分)在乙酸钠存在下配制以增加热稳定性。

[0155] 变异抗CD38抗体(或其变异抗原结合部分)中的任一种可以针对口服使用配制,包含在与无毒药学上可接受的赋形剂的混合物中含有一种或多种活性成分的片剂。用于口服使用的配制物也可提供为咀嚼片剂,或硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,或提供为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质混合。

[0156] 如本文所用,术语“受试者”是指人和非人动物,包含脊椎动物、哺乳动物和非哺乳动物。在一个实施方式中,受试者可以是人、非人灵长类动物、猿猴、猿、鼠(例如小鼠和大鼠)、牛、猪、马、犬、猫、山羊、狼、蛙或鱼。

[0157] 术语“施用(administering/administered)”和语法变体是指使用所属领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将药剂物理引入受试者。本文公开的配制物的示范性施用途径包含静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其它肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用,短语“肠胃外施用”意思是除经肠和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,且包含但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注,以及体内电穿孔。在一些实施方式中,配制物通过非肠胃外途径,例如口服施用。其它非肠胃外途径包含局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、经阴道、经直肠、舌下或局部。施用也可以进行例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时段内进行。本文所述的抗CD38变异抗体(或其变异抗原结合蛋白)中的任一种可以使用领域已知方法和递送途径向受试者施用。

[0158] 术语“有效量”、“治疗有效量”或“有效剂量”或相关术语可以互换使用,且是指抗体或抗原结合蛋白(例如,本文所述的抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种)的量,所述量当施用受试者时,足以实现与肿瘤或癌症抗原表达相关的疾病或病症的可测量的改善或预防。本文提供的抗体在单独或组合使用时的治疗有效量将取决于抗体和组合的相对活性(例如,在抑制细胞生长方面),且取决于所治疗的受试者和疾病状况、受试者的体重和年龄和性别、受试者的疾病状况的严重程度、施用方式等而变化,其可以由所属领域的普通技术人员容易地确定。

[0159] 在一个实施方式中,治疗有效量将取决于待治疗的受试者和待治疗的病症的某些方面,并且可由所属领域的技术人员使用已知技术确定。一般来说,多肽以每天约0.01g/kg至约50mg/kg,优选每天0.01mg/kg至约30mg/kg,最优选每天0.1mg/kg至约20mg/kg施用。多肽可以每天(例如,每天一次、两次、三次或四次)或优选地以较低频率(例如,每周、每两周、每三周、每月或每季度)施用。此外,如所属领域已知,可能需要根据年龄以及体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、药物相互作用和疾病的严重程度进行调整。

[0160] 本公开提供用于治疗患有与CD38表达相关的疾病的受试者的方法。疾病包含表达肿瘤相关抗原的癌症或肿瘤细胞。在一个实施方式中,癌症或肿瘤包含前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、皮肤癌、结直肠癌、肛门癌、直肠癌、胰腺癌、肺癌(包含非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、平滑肌瘤、脑癌、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、食道癌、肝癌、肾癌、胃癌、结肠癌、子宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、外阴癌、喉癌、阴道癌、骨癌、鼻腔癌、副鼻窦癌、鼻咽癌、口腔癌、口咽癌、喉癌、下喉癌、唾液腺癌、输尿管癌、尿道癌、阴茎癌和睾丸癌。

[0161] 在一个实施方式中,癌症包含血液癌症,包含白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和B细胞淋巴瘤。血液癌包含多发性骨髓瘤(MM)、包含伯基特氏淋巴瘤(BL)的非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、系统性红斑狼疮(SLE)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、毛状细胞白血病(HCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、浆细胞骨髓瘤、前体B细胞成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、浆

细胞瘤、巨细胞骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤、轻链或本-周氏骨髓瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生性疾病、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫氏病、韦格纳氏肉芽肿病、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常型天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关血管炎、古德帕斯彻氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性、和意义未明的单克隆丙种球蛋白病。

[0162] 抗CD38亲本抗体公开于2016年10月13日公布的第US 2016/0297888 A1号美国专利申请公开(其公开内容以全文引用的方式并入本文中),其在2018年8月28日授权为第10,059,774号美国专利。此抗体在本文中称为“亲本”和/或“野生型”抗体,包含具有包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区的亲本重链和具有包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区的亲本轻链。本文所公开的亲本抗体命名为“A2”。

[0163] 本公开提供特异性结合CD38的抗CD38抗原结合蛋白,包含抗CD38变异抗体或其抗原结合部分,和其用途。与亲本抗体A2相比,抗CD38变异抗体可以展现改进的特征,其中改进的特征包含改进的与CD38抗原的结合、改进的与表达CD38的细胞的结合和/或更高的细胞毒性水平。抗CD38变异抗体,如亲本抗体A2,可以与食蟹猕猴CD38抗原交叉反应(结合)。

[0164] 在一些实施方式中,本公开提供一种抗原结合蛋白,如IgG类的全人抗体,其与CD38多肽(例如目标抗原)或CD38多肽片段的表位结合,其中所述抗体为具有不同于亲本抗体A2的重链可变区和/或轻链可变区的变异抗体。在一个实施方式中,CD38目标抗原包含具有野生型或多态或突变氨基酸序列的天然存在的多肽(例如,UniProtKB登录号P28907(NP_0017766.2))。CD38目标抗原可以通过重组方法制备或可以化学方式合成。CD38目标抗原可以呈可溶形式或膜结合形式(例如由细胞或噬菌体表达)。在一个实施方式中,CD38目标抗原包含细胞表面CD38抗原的细胞外部分。在一个实施方式中,CD38目标抗原由天然表达CD38的细胞,例如癌细胞系或非癌细胞系,如Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549表达,或由经工程改造以表达CD38的细胞系,如CHO、HeLa、HEK293或Panoply™(来自纽约社利(Shirley, New York) Creative Biogene)表达。不天然表达CD38的细胞系预期不结合抗CD38抗体,例如K562、A-431、ARH-77、PC-3和HEK293。CD38目标抗原可以是融合蛋白或例如与可检测部分,如荧光团缀合。CD38目标抗原可以是具有或不具有组氨酸标签的重组多肽。CD38目标抗原可以是来自人类、小鼠或食蟹猕猴的CD38 his标记的蛋白质(例如,来自义翘神州生物科技(Sino Biological),目录号分别为10818-H08H、50191-M08H或90050-C08H)。在一个实施方式中,CD38多肽包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

[0165] 在一个实施方式中,野生型和/或突变的人CD38抗原可以用于比较本文所述的抗CD38变异抗体中的任一种相较于抗CD38亲本抗体(A2)的结合能力的分析中,和/或用于比较本文所述的抗CD38变异抗体中的任一种相较于抗CD38亲本抗体(A2)的结合能力的表位定位分析中。

[0166] 在一些实施方式中,本公开提供一种与CD38多肽(目标抗原)的表位结合的抗原结合蛋白,如IgG类的全人抗体,其中所述抗体为包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、

或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性的重链可变区的变异抗体,并且抗CD38变异抗体包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性的轻链可变区;或其中所述抗体为包含具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性的重链可变区的变异抗体。在一些实施方式中,本公开提供一种与CD38多肽(目标抗原)的表位结合的抗原结合蛋白,如IgG类的全人抗体,其中所述抗体为包含与同SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列有至少98%序列同一性或至少99%序列同一性的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性的重链可变区的变异抗体,并且抗CD38变异抗体包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性的轻链可变区。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体为分离的抗体。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体为重组抗体。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含IgG1、IgG2、IgG3或IgG4类抗体。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含IgG1或IgG4类抗体。在一个实施方式中,抗CD38抗体的铰链区可以突变以改变潜在二硫键形成的数目。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含具有氨基酸序列CPPC、CPSC、SPPC或SPSC的铰链区。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含具有其中氨基酸序列CPSC、SPPC或SPSC替换序列CPPC(例如参见SEQ ID NO:14、15或16的位置109-112处的粗体和下划线序列)的铰链区的重链恒定区。在一个实施方式中,抗CD38抗体的重链可以突变以消除一种或多种已知异构化的NG基序(例如,作为NGR基序的一部分)。在一个实施方式中,异构化位点可以结合整合素。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含重链,所述重链包含替换NGR基序的SGR基序。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含其中SGR基序替换NGR基序(例如参见表1中SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13的位置54-56处的粗体和下划线序列)的重链可变区。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体包含轻链恒定区,所述轻链恒定区包含SEQ ID NO:17或18的氨基酸序列。在一个实施方式中,抗CD38抗体的重链和/或轻链可以突变,并且突变抗体展现与CD38抗原和/或表达CD38的细胞相同或类似的结合能力。

[0167] 在一个实施方式中,抗CD38变异抗体或其片段包含以 10^{-6} M或更小、 10^{-7} M或更小、 10^{-8} M或更小、 10^{-9} M或更小或 10^{-10} M或更小(参见图1到图6)的结合亲和力(K_D)结合CD38多肽(目标抗原)的表位的抗原结合部分。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体或其片段之间的结合可以使用表面等离子体共振、流式细胞测量术和/或ELISA检测和测量。

[0168] 本公开提供与来自人类的CD38多肽的表位结合的抗CD38变异抗体,并且可以与来自非人动物,如小鼠、大鼠、山羊、兔、仓鼠和/或猴(例如食蟹猕猴)中的至少一种的CD38多肽(例如同源抗原)的表位结合(例如交叉反应)。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体以 10^{-5} M或更小、或 10^{-6} M或更小、或 10^{-7} M或更小、或 10^{-8} M或更小、或 10^{-9} M或更小、或 10^{-10} M或更小的结合亲和力 K_D 结合小鼠CD38。在一个实施方式中,抗CD38变异抗体以 10^{-5} M或更小、或 10^{-6} M或更小、或 10^{-7} M或更小、或 10^{-8} M或更小、或 10^{-9} M或更小、或 10^{-10} M或更小的结合亲和力 K_D 结合食蟹猕猴CD38。在一个实施方式中,非人CD38包含小鼠CD38多肽(例如,来自义翘神州生物科技,目录号50191-M08H)或食蟹猕猴CD38多肽(例如来自义翘神州生物科技,目录号

90050-C08H)。

[0169] 本公开提供一种结合CD38多肽的全人抗体,其中所述抗体为包含重链和轻链的变异抗体,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0170] 本公开提供Fab全人抗体片段,其为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段。在一些实施方式中,来自重链的可变区的序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且来自轻链的可变区的序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一些实施方式中,来自重链的可变区的序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且来自轻链的可变区的序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0171] 本公开提供Fab全人抗体片段,其为包含重链可变区和轻链可变区的变异抗体片段,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0172] 本公开提供单链全人抗体,其为包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选地接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链的变异单链抗体。在一些实施方式中,重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。在一些实施方式中,重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

性,且轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0173] 本公开提供单链全人抗体,其为包含具有重链可变区和轻链可变区的多肽链的变异单链抗体,其中重链/轻链可变区氨基酸序列组与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。在一个实施方式中,单链全人抗体包含接合可变重链和可变轻链区的任选连接子(例如肽连接子)。

[0174] 本公开提供治疗性组合物,其包含本文所述的抗CD38变异抗体或其变异抗原结合蛋白中的任一种和药学上可接受的赋形剂。赋形剂涵盖载剂和稳定剂。在一个实施方式中,治疗性组合物包含抗CD38变异抗体或其变异抗原结合片段,其包含重链可变区和轻链可变区,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0175] 本公开提供编码抗体重链可变区的核酸,所述抗体重链可变区与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。本公开提供编码抗体轻链可变区的核酸,所述抗体轻链可变区与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0176] 本公开提供编码抗体重链可变区的核酸,所述抗体重链可变区与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。本公开提供编码抗体轻链可变区的核酸,所述抗体轻链可变区与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0177] 本公开提供编码抗体重链可变区的核酸,所述抗体重链可变区与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且核酸编码抗体

轻链可变区,所述抗体轻链可变区与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0178] 本公开提供编码抗体重链可变区的核酸,所述抗体重链可变区与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且核酸编码抗体轻链可变区,所述抗体轻链可变区与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0179] 本公开提供编码包含重链和轻链的变异抗体的核酸,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10mlg)。

[0180] 本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0181] 本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0182] 本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且核酸编码来自轻链的可变区,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少

95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0183] 本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且核酸编码来自轻链的可变区,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0184] 本公开提供编码Fab全人抗体片段的核酸,所述Fab全人抗体片段为包含重链可变区和轻链可变区的变异抗体片段,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0185] 本公开提供编码单链全人抗体的核酸,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选的接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链。在一些实施方式中,重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0186] 本公开提供编码单链全人抗体的核酸,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选的接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链。在一些实施方式中,重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0187] 本公开提供编码单链全人抗体的核酸,所述单链全人抗体为包含具有重链可变区和轻链可变区的多肽链的变异单链抗体,其中重链/轻链可变区氨基酸序列组与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:SEQ ID NO:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)

或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。在一个实施方式中,核酸编码单链全人抗体,其包含接合可变重链和可变轻链区的任选连接子(例如,肽连接子)。

[0188] 本公开提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,和第二载体(例如,第二表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。本公开还提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,和第二载体(例如,第二表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。

[0189] 本公开提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。在一个实施方式中,所述第一载体还与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。本公开还提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,所述第一载体还与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0190] 本公开提供编码核酸的载体(例如表达载体),所述核酸编码包含重链和轻链的变异抗体,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个具有至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0191] 本公开提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨

氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。本公开还提供第二载体(例如第二表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0192] 本公开提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。本公开还提供第二载体(例如第二表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0193] 本公开提供载体(例如表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且所述载体与编码来自轻链的可变区的核酸可操作地连接,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0194] 本公开提供载体(例如表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且所述载体与编码来自轻链的可变区的核酸可操作地连接,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。

[0195] 本公开提供载体(例如表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含重链可变区和轻链可变区的变异抗体片段,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID

NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。

[0196] 本公开提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码单链全人抗体的核酸可操作地连接,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选的接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且其中轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0197] 本公开还提供第一载体(例如第一表达载体),其与编码单链全人抗体的核酸可操作地连接,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选的接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且其中轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。

[0198] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,且宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第二载体(例如,第二表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,宿主细胞或宿主细胞群体中第一表达载体引导重链可变区的表达且第二表达载体引导轻链可变区的表达。

[0199] 本公开还提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,且宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第二载体(例如,第二表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,宿主细胞或宿主细胞群体中第一表达载体引导重链可变区的表达且第二表达载体引导轻链可变区的表达。

[0200] 本公开提供第一宿主细胞或第一宿主细胞群体,其中第一宿主细胞或来自第一宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%

的序列同一性,和第二宿主细胞或第二宿主细胞群体,其中第二宿主细胞或来自第二宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第二载体(例如,第一表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,第一表达载体引导重链可变区在第一宿主细胞中的表达,且第二表达载体引导轻链可变区在第二宿主细胞中的表达。

[0201] 本公开还提供第一宿主细胞或第一宿主细胞群体,其中第一宿主细胞或来自第一宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,和第二宿主细胞或第二宿主细胞群体,其中第二宿主细胞或来自第二宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第二载体(例如,第一表达载体),其与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,第一表达载体引导重链可变区在第一宿主细胞中的表达,且第二表达载体引导轻链可变区在第二宿主细胞中的表达。

[0202] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有载体(例如表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,并且宿主细胞中的载体还与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,表达载体引导宿主细胞中重链可变区和轻链可变区的表达。

[0203] 本公开还提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有载体(例如表达载体),其与编码重链可变区的核酸可操作地连接,所述重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13的氨基酸序列至少95%的序列同一性,并且宿主细胞中的载体还与编码轻链可变区的核酸可操作地连接,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12的氨基酸序列至少95%的序列同一性。在一个实施方式中,表达载体引导宿主细胞中重链可变区和轻链可变区的表达。

[0204] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞还具有第二载体(例如第二表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,宿主细胞中

第一表达载体引导重链可变区的表达且第二表达载体引导轻链可变区的表达。

[0205] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞还具有第二载体(例如第二表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,宿主细胞中第一表达载体引导重链可变区的表达且第二表达载体引导轻链可变区的表达。

[0206] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且第一载体与编码来自轻链的可变区的核酸可操作地连接,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,第一表达载体引导宿主细胞中重链可变区和轻链可变区的表达。

[0207] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含来自重链的可变区和来自轻链的可变区的变异抗体片段,其中来自重链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同,并且第一载体与编码来自轻链的可变区的核酸可操作地连接,其中来自轻链的可变区的氨基酸序列与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同。在一个实施方式中,第一表达载体引导宿主细胞中重链可变区和轻链可变区的表达。

[0208] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有载体(例如表达载体),其与编码Fab全人抗体片段的核酸可操作地连接,所述Fab全人抗体片段为包含重链可变区和轻链可变区的变异抗体片段,其中重链/轻链可变区氨基酸序列与以下氨基酸序列组中的任一个至少95%相同、或至少96%相同、或至少97%相同、或至少98%相同、或至少99%相同:SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本

文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。在一个实施方式中,表达载体引导宿主细胞中重链/轻链可变区的表达。

[0209] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码以下氨基酸序列组中的任一个的核酸可操作地连接:SEQ ID NO:3和4(本文称为3H10m1)、SEQ ID NO:5和4(本文称为3G8m1)、SEQ ID NO:6和4(本文称为3E3m1)、SEQ ID NO:7和2(本文称为3G3)、SEQ ID NO:9和2(本文称为3E11)、SEQ ID NO:10和2(本文称为3H10)、SEQ ID NO:11和12(本文称为3H10N)、SEQ ID NO:13和12(本文称为3H10NS)、SEQ ID NO:1和4(本文称为3E10)或SEQ ID NO:3和12(本文称为3H10m1g)。在一个实施方式中,表达载体引导宿主细胞中重链/轻链可变区的表达。

[0210] 本公开提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码单链全人抗体的核酸可操作地连接,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选的接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且其中轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。在一个实施方式中,表达载体引导单链抗体在宿主细胞中的表达。

[0211] 本公开还提供宿主细胞或宿主细胞群体,其中宿主细胞或来自宿主细胞群体的个别宿主细胞具有第一载体(例如第一表达载体),其与编码单链全人抗体的核酸可操作地连接,所述单链全人抗体包含具有来自全人重链的可变区和来自全人轻链的可变区,和可选地接合可变重链和可变轻链区的连接子(例如,肽连接子)的多肽链,其中重链可变区包含与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:13或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性,且其中轻链可变区包含与SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:12或其组合的氨基酸序列的至少95%序列同一性、或至少96%序列同一性、或至少97%序列同一性、或至少98%序列同一性、或至少99%序列同一性。在一个实施方式中,表达载体引导单链抗体在宿主细胞中的表达。

[0212] 本公开提供用于抑制目标细胞的生长或增殖的方法或用于杀灭目标细胞(例如细胞毒性)的方法,所述方法包括:在适合于杀灭目标细胞的条件下,在本文所述的抗CD38变异抗体(或其变异抗体片段)中的任一种存在下使效应细胞群体与目标细胞(例如,表达CD38的目标细胞)群体接触。在一个实施方式中,效应细胞群体包含自然杀伤(NK)细胞或外周血液单核细胞(PBMC)。PBMC可以包含淋巴细胞,包含T细胞、B细胞和/或NK细胞。在一个实施方式中,目标细胞群体包含表达CD38的细胞,包含Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549、B淋巴细胞、CD4+细胞、CD8+细胞,或来自患有与CD38表达相关的疾病的受试者的细胞。在一个实施方式中,目标细胞群体为经工程改造

以表达CD38的任何类型的转基因细胞。在一个实施方式中,目标细胞群体包含经工程改造以表达CD38的细胞系,如CHO、HeLa、HEK293或Panoply™(来自纽约社利Creative Biogene)。在一个实施方式中,效应细胞与目标细胞的比率可以是约1:1,或约2:1,或约3:1,或约4:1,或约5:1,或约5-10:1,或约10-20:1,或约20-30:1。

[0213] 本公开提供用于促进目标细胞的吞噬的方法,所述方法包括:在适合于促进目标细胞的吞噬的条件下,在本文所述的抗CD38变异抗体(或其变异抗体片段)中的任一种存在下使巨噬细胞群体与目标细胞(例如,表达CD38的目标细胞)群体接触。在一个实施方式中,巨噬细胞群体可以通过与巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)一起培养单核细胞(monocyte)以促进单核细胞增殖和分化为巨噬细胞来获得。在一个实施方式中,巨噬细胞的群体表达CD14。在一个实施方式中,目标细胞群体包含表达CD38的细胞,包含Raji、Ramos、Daudi、MOLT-4、Karpas-707、REH、U-266/70、U-698、RPMI-8226、A549、B淋巴细胞、CD4+细胞、CD8+细胞,或来自患有与CD38表达相关的疾病的受试者的细胞。在一个实施方式中,目标细胞群体为经工程改造以表达CD38的任何类型的转基因细胞。

[0214] 在一个实施方式中,目标细胞群体包含经工程改造以表达CD38的细胞系,如CHO、HeLa、HEK293或PANOPLY。在一个实施方式中,巨噬细胞与目标细胞的比率可以是约1:1,或约2:1,或约3:1,或约4:1,或约5:1,或约5-10:1,或约10-20:1,或约20-30:1。

[0215] 本公开提供用于治疗患有与CD38表达(例如过表达)相关的疾病的受试者的方法,所述方法包括:向受试者施用有效量的包含选自由以下组成的群组的抗CD38变异抗体或其变异抗原结合片段的治疗性组合物:本文所述的全人抗CD38抗体中的任一种、本文所述的Fab全人抗CD38抗体中的任一种和本文所述的单链人抗CD38抗体中的任一种。在一个实施方式中,与CD38表达相关的疾病为血液癌症,包含白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或B细胞淋巴瘤。在一个实施方式中,血液癌包含多发性骨髓瘤(MM)、包含伯基特氏淋巴瘤(BL)的非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、系统性红斑狼疮(SLE)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤、慢性骨髓性白血病(CML)、毛状细胞白血病(HCL)、滤泡性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(HL)、浆细胞骨髓瘤、前体B细胞成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤、浆细胞瘤、巨细胞骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤、重链骨髓瘤、轻链或本-周氏骨髓瘤、淋巴瘤样肉芽肿病、移植后淋巴增生性疾病、免疫调节病症、类风湿性关节炎、重症肌无力、特发性血小板减少性紫癜、抗磷脂综合征、恰加斯氏病、格雷夫氏病、韦格纳氏肉芽肿病、结节性多动脉炎、干燥综合征、寻常型天疱疮、硬皮病、多发性硬化症、抗磷脂综合征、ANCA相关血管炎、古德帕斯彻氏病、川崎病、自身免疫性溶血性贫血和急进性肾小球肾炎、重链病、原发性或免疫细胞相关淀粉样变性、和意义未明的单克隆丙种球蛋白病。

[0216] 序列表:

[0217] 表1提供本文所公开的示范性序列的列表。在一个实施方式中,抗CD38抗原结合蛋白包含重链可变区,其中SGR基序替换NGR基序;举例来说,在SEQ ID NO:3、5、6、7、9、10、11或13中的任一个中,在位置54-56处的NGR基序(表1中粗体且加下划线)可被SGR基序替换。

[0218] 表1:

[0219]

重链可变区:	轻链可变区:
A2 亲本重链 SEQ ID NO:1 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT	A2 亲本轻链 SEQ ID NO:2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG

[0220]

重链可变区:	轻链可变区:
YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGRGTLTV SS	VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10m1 SEQ ID NO:3 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGTTLTV SS	3H10m1 SEQ ID NO:4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3G8m1 SEQ ID NO:5 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWGGEFTNWGQGTTLTV SS	3G8m1 SEQ ID NO:4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3E3m1 SEQ ID NO:6 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWGGEFTDWGQGTTLTV SS	3D3m1 SEQ ID NO:4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3G3 SEQ ID NO:7 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREAWSGEFTDWGQGTTLTV SS	3G3 SEQ ID NO:2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3E11 SEQ ID NO:9 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWGGEFTDWGQGTTLTV SS	3E11 SEQ ID NO:2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10 SEQ ID NO:10 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGTTLTV SS	3H10 SEQ ID NO:2 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GINFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSG VPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADY YCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10N SEQ ID NO:11 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>NGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGQGTTLTV SS	3H10N SEQ ID NO:12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVP DRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCA AWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10NS SEQ ID NO:13 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKGLEWVASVS <u>SGR</u> PPTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR	3H10NS SEQ ID NO:12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNI GFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVP DRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCA

[0221]

重链可变区:	轻链可变区:
AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGQGLTVTVSS	AWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3E10 SEQ ID NO:1 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKLEWVASVSN <u>GR</u> PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREDWGGEFTDWGRGTLTVTVSS	3E10 SEQ ID NO:4 QAGLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNIGFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL
3H10m1g SEQ ID NO:3 QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTF SDDYMSWIRQAPGKLEWVASVSN <u>GR</u> PTT YYADSVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLR AEDTAVYYCAREGWSGEFTDWGQGLTVTVSS	3H10m1g SEQ ID NO:12 QSVLTQPPSASGTSGQRVTISCSGSSSNIGFHFVYWYQHLPGTAPKLLIYKNNQRPSGVPDRFSGSKSGNSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGSGTKVTVL

[0222] 表2:

[0223]

CDR 1、2 和 3:	
<u>A2 亲本:</u>	
A2 (VH - CDR1) SEQ ID NO:23	DDYMS
A2 (VH - CDR2) SEQ ID NO:24	SVSNRPTTYADSVRG
A2 (VH - CDR3) SEQ ID NO:25	EDWGGEFTD
A2 (VL - CDR1) SEQ ID NO:26	SGSSSNIGINFVY
A2 (VL - CDR2) SEQ ID NO:27	KNNQRPS
A2 (VL - CDR3) SEQ ID NO:28	AAWDDSLSGYV
<u>3H10m1:</u>	
3H10m1 (VH - CDR1) SEQ ID NO:29	DDYMS
3H10m1 (VH - CDR2) SEQ ID NO:30	SVSNRPTTYADSVRG
3H10m1 (VH - CDR3) SEQ ID NO:31	EGWSGEFTD
3H10m1 (VL - CDR1) SEQ ID NO:32	SGSSSNIGFHFVY
3H10m1 (VL - CDR2) SEQ ID NO:33	KNNQRPS
3H10m1 (VL - CDR3) SEQ ID NO:34	AAWDDSLSGYV
<u>3G8m1:</u>	
3G8m1 (VH - CDR1) SEQ ID NO:35	DDYMS
3G8m1 (VH - CDR2) SEQ ID NO:36	SVSNRPTTYADSVRG
3G8m1 (VH - CDR3) SEQ ID NO:37	EAWGGEFTN
3G8m1 (VL - CDR1) SEQ ID NO:38	SGSSSNIGFHFVY
3G8m1 (VL - CDR2) SEQ ID NO:39	KNNQRPS
3G8m1 (VL - CDR3) SEQ ID NO:40	AAWDDSLSGYV
<u>3E3m1:</u>	
3E3m1 (VH - CDR1) SEQ ID NO:41	DDYMS
3E3m1 (VH - CDR2) SEQ ID NO:42	SVSNRPTTYADSVRG
3E3m1 (VH - CDR3) SEQ ID NO:43	EAWGGEFTD

[0224]

CDR 1、2 和 3:	
3E3m1 (VL - CDR1) SEQ ID NO:44	SGSSSNIGFHFVY
3E3m1 (VL - CDR2) SEQ ID NO:45	KNNQRPS
3E3m1 (VL - CDR3) SEQ ID NO:46	AAWDDSLSGYV
3G3:	
3G3 (VH - CDR1) SEQ ID NO:47	DDYMS
3G3 (VH - CDR2) SEQ ID NO:48	SVSNRPTTTYADSVRG
3G3 (VH - CDR3) SEQ ID NO:49	EAWSGEFTD
3G3 (VL - CDR1) SEQ ID NO:50	SGSSSNIGINFVY
3G3 (VL - CDR2) SEQ ID NO:51	KNNQRPS
3G3 (VL - CDR3) SEQ ID NO:52	AAWDDSLSGYV
3E11:	
3E11 (VH - CDR1) SEQ ID NO:53	DDYMS
3E11 (VH - CDR2) SEQ ID NO:54	SVSNRPTTTYADSVRG
3E11 (VH - CDR3) SEQ ID NO:55	EGWGGEFTD
3E11 (VL - CDR1) SEQ ID NO:56	SGSSSNIGINFVY
3E11 (VL - CDR2) SEQ ID NO:57	KNNQRPS
3E11 (VL - CDR3) SEQ ID NO:58	AAWDDSLSGYV
3H10:	
3H10 (VH - CDR1) SEQ ID NO:59	DDYMS
3H10 (VH - CDR2) SEQ ID NO:60	SVSNRPTTTYADSVRG
3H10 (VH - CDR3) SEQ ID NO:61	EGWSGEFTD
3H10 (VL - CDR1) SEQ ID NO:62	SGSSSNIGINFVY
3H10 (VL - CDR2) SEQ ID NO:63	KNNQRPS
3H10 (VL - CDR3) SEQ ID NO:64	AAWDDSLSGYV
3H10N:	
3H10N (VH - CDR1) SEQ ID NO:65	DDYMS
3H10N (VH - CDR2) SEQ ID NO:66	SVSNRPTTTYADSVRG
3H10N (VH - CDR3) SEQ ID NO:67	EDWGGEFTD
3H10N (VL - CDR1) SEQ ID NO:68	SGSSSNIGFHFVY
3H10N (VL - CDR2) SEQ ID NO:69	KNNQRPS
3H10N (VL - CDR3) SEQ ID NO:70	AAWDDSLSGYV
3H10NS:	
3H10NS (VH - CDR1) SEQ ID NO:71	DDYMS
3H10NS (VH - CDR2) SEQ ID NO:72	SVSSGRPTTTYADSVRG
3H10NS (VH - CDR3) SEQ ID NO:73	EDWGGEFTD
3H10NS (VL - CDR1) SEQ ID NO:74	SGSSSNIGFHFVY
3H10NS (VL - CDR2) SEQ ID NO:75	KNNQRPS
3H10NS (VL - CDR3) SEQ ID NO:76	AAWDDSLSGYV
3E10:	
3E10 (VH - CDR1) SEQ ID NO:77	DDYMS
3E10 (VH - CDR2) SEQ ID NO:78	SVSNRPTTTYADSVRG
3E10 (VH - CDR3) SEQ ID NO:79	EDWGGEFTD
3E10 (VL - CDR1) SEQ ID NO:80	SGSSSNIGFHFVY

CDR 1、2 和 3:	
3E10 (VL - CDR2) SEQ ID NO:81 KNNQRPS	
3E10 (VL - CDR3) SEQ ID NO:82 AAWDDSLSGYV	
3H10m1g:	
[0225]	3H10m1g (VH - CDR1) SEQ ID NO:83 DDYMS
	3H10m1g (VH - CDR2) SEQ ID NO:84 SVSNGRPTTYADSVRG
	3H10m1g (VH - CDR3) SEQ ID NO:85 EGWSGEFTD
	3H10m1g (VL - CDR1) SEQ ID NO:86 SGSSSNIGFHFVY
	3H10m1g (VL - CDR2) SEQ ID NO:87 KNNQRPS
	3H10m1g (VL - CDR3) SEQ ID NO:88 AAWDDSLSGYV
[0226]	额外序列:
[0227]	抗CD38 IgG1:重链恒定区:SEQ ID NO:14
	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPC PAPELLGGPSVFL
	FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
[0228]	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
	GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
	HYTQKSLSLSPGK
[0229]	抗CD38 IgG1-SPPC:重链恒定区:SEQ ID NO:15
	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
	LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT SPPC PAPELLGGPSVFL
	FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
[0230]	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
	GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
	HYTQKSLSLSPGK
[0231]	抗CD38 IgG4:重链恒定区:SEQ ID No:16
	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
	LYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPC PAPEFLGGPSVFLFPP
	KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
[0232]	HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFY
	PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT
	QKSLSLSLGK
[0233]	抗CD38:λ轻链恒定区:SEQ ID NO:17
	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
[0234]	SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
[0235]	抗CD38:κ轻链恒定区:SEQ ID NO:18
	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
[0236]	KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
[0237]	CD38抗原-人(UniProt P28907):SEQ ID NO:19

- MANCEFSFVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSLVLILVVVLAVVVPWRQQWSGPGTTKRFPE
TVLARC VKYTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLW
[0238] SRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLGLYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFW
KTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKI FDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTL EAWVIHGGREDSRDL
CQDPTIKELESIISKRN IQFSCKN IYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI
- [0239] CD38抗原-食蟹猕猴 (UniProt Q5VAN0:SEQ ID NO:20
MANCEFSFVSGDKPCCRLSRRAQVCLGVCLLVLLILVVVVAVVLPWRQQWSGSGTTSRFP
ETVLARC VKYTEVHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKLGTQTVPCNKTL
[0240] WRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDMLLGLYLADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNPVSVF
WKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKI FDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRD
LCQDPTIKELESIISKRNIRFFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCLSG
- [0241] CD38抗原-小鼠 (UniProt P56528:SEQ ID NO:21
MANYEFSQVSGDRPGCRLSRKAQIGLVGLLVLLIALVVGIVVILLRPRSLLVWTGEPTTKH
FSDIFLGRCLIIYTQILRPEMRDQNCQEILSTFKGAFVSKNPCNITRE DYAPLVKLV TQTIPCNK
[0242] TLFWSKSKHLAHQYTWIQGKMFTLEDTLGLYIADDLRWCGDPSTSDMNYVSCPHWSENCNNPI
TVFWKVISQKFAEDACGVVQVMLNGSLREPFYKNSTFGSVEVFS LDPNKVHKLQAWVMHDIEGA
SSNACSSSSSLNELKMIVQKRNMI FACVDNYRPARFLQCVKNPEHPSCRLNT
- [0243] CD38抗原-大鼠 (UniProt Q64244:SEQ ID NO:22
MANYEFSQVSEDRPGCRLTRKAQIGLVGLLLLLVALV VVVVIVLWPRSPLVWKGKPTTKHF
ADIILGRCLIIYTQILRPEMRDQDCKKILSTFKRGFISKNPCNITNEDYAPLVKLV TQTIPCNKT
[0244] LFWSKSKHLAHQYTWIQGKMFTLEDTLGLYIADDLRWCGDPSTSDMNYDSCPHWSENCNNPVA
VFWNVISQKFAEDACGVVQVMLNGSLSEPFYRNSTFGSVEVFNLDPNKVHKLQAWVMHDIKGS
SNACSSPSINELKSIVNKRNMIFACQDN YRPVRFLQCVKNPEHPSCRLNV

实施例

[0245] 以下实施例意图为说明性的且可用于进一步理解本公开的实施方式,且不应被解释为以任何方式限制本发明传授内容的范围。

[0246] 实施例1:亲本抗体A2和变异抗体的比较抗原结合分析。

[0247] A2亲本抗体、变异抗体和市售抗CD38抗体达雷木单抗(兆珂(Darzalex))的结合动力学使用表面等离子体共振 (SPR) 测量。his标记的CD38蛋白与多种抗CD38变异抗体之间的动力学相互作用使用Biacore T200表面等离子体共振 (GE Healthcare) 在大约25℃下测量。

[0248] 来自人抗体捕获试剂盒(目录号BR-1008-39,来自GE Healthcare)的抗人Fc抗体使用标准N-羟基琥珀酰亚胺/1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(NHS/EDC) 偶合方法固定于系列S传感器芯片CM5(目录号BR-1005-30,GE Healthcare)上,至大约5000共振单位(RU)。抗CD38抗体(大约2μg/mL)在大约10μL/min的流动速率下捕获60秒。重组人his标记的CD38蛋白(来自义翘神州生物科技,目录号10818-H08H)在0.01M HEPES pH 7.4、0.15M NaCl、3mM EDTA、0.05%v/v表面活性剂P20的操作缓冲液(HBS EP+)中连续稀

释。所有测量都在30 μ L/min流动速率下HBS-EP+缓冲液中进行。用3M MgCl₂再生表面60秒。使用1:1 (Langmuir) 结合模型来拟合数据。SPR传感图显示于图1 (达雷木单抗, 来自Janssen Biotech)、图2 (亲本抗体A2)、图3 (变异抗体3H10m1)、图4 (变异抗体3G3) 和图5 (变异抗体3E10) 中。结合分析, 包含结合动力学的结果概述于图6中所示的表中。结合分析显示, 变异抗体3E10、3G3和3H10m1展现相比于亲本抗体A2提高的对CD38蛋白的亲和力, 并且这些变异抗体展现相比于达雷木单抗更高的对CD38蛋白的亲和力, 如由其测量KD值所指示。

[0249] 表面等离子体共振还用于对六种变异抗体的亲和力排序 (在此分析中未包含变异抗体3E10)。图17的SPR传感图显示排序次序, 从最高到最低亲和力, 3G3 > 3H10 > 3H10m1 > 3E11 > 3E3m1 > 3G8m1。

[0250] 实施例2: 亲本抗体A2和变异抗体的比较细胞结合分析。

[0251] 使用流式细胞测量术测量亲本抗体A2、变异抗体和达雷木单抗结合非活化或活化T细胞的能力。将10 μ g/mL、1 μ g/mL或0.1 μ g/mL的抗体连续稀释液添加到最终体积为100 μ L PBS+2%FCS的1 $\times 10^5$ 个人T细胞 (非激活或激活) 中, 在96孔板的孔中进行。在4 $^{\circ}$ C下15分钟后, 用PBS+2%FCS溶液洗涤孔。以1:1,000的最终浓度将细胞再悬浮于含有APC标记的山羊抗人IgG的100 μ L PBS+2%FCS溶液中。在4 $^{\circ}$ C下15分钟之后, 细胞用PBS+2%FCS溶液洗涤, 随后再悬浮于150 μ L PBS+2%FCS中以用于通过流式细胞测量术分析。这些细胞结合分析的对照组包含 (1) 与不相关同种型对照抗体一起孵育, 接着与APC标记的山羊抗人IgG一起孵育的T细胞, 和 (2) 用抗CD47抗体染色的T细胞。图7、图8A和图8B中显示的结果表明, 在所测试的所有浓度下变异抗体3H10m1、3G3和3E10展现相较于亲本抗体A2提高的细胞结合能力, 并且这些变异抗体的细胞结合能力与达雷木单抗相当。

[0252] 实施例3: 亲本抗体A2和变异抗体的比较细胞结合分析。

[0253] 使用流式细胞测量术测量亲本抗体A2、变异抗体和达雷木单抗结合RPMI 8226细胞的能力。如以上实施例2中所述制备抗体连续稀释液。以类似于以上实施例2中所描述的的方式将稀释的抗体添加到1 $\times 10^5$ 个RPMI 8226细胞中。图9中的结果表明, 所测试的所有浓度下变异抗体3H10m1、3G3和3E10展现相较于亲本抗体A2提高的细胞结合能力, 并且这些变异抗体的细胞结合能力与达雷木单抗相当。

[0254] 实施例4: 亲本抗体A2和变异抗体的比较细胞结合分析。

[0255] 使用流式细胞测量术测量亲本抗体A2、变异抗体和达雷木单抗结合B淋巴瘤细胞的能力。如以上实施例2中所述制备10 μ g/mL、1 μ g/mL、0.1 μ g/mL或0.01 μ g/mL的抗体连续稀释液。以类似于以上实施例2中所描述的的方式将稀释的抗体添加到1 $\times 10^5$ 个Raji (图9) 或Ramos (图10) 细胞中。

[0256] 图10和下表3中的结果显示当与Raji细胞结合时, 变异抗体3H10m1的EC50低于亲本抗体A2的EC50, 并且与达雷木单抗的EC50相当。

[0257] 图11和下表4中的结果显示当与Ramos细胞结合时, 变异抗体3H10m1的EC50低于亲本抗体A2的EC50, 并且与达雷木单抗的EC50相当。

[0258] 表3:

[0259]		A2-IgG1	scFv-Fc	3H10m1	3G3	达雷木单抗
	EC50	0.4039	2.152	0.09775	1.128	0.1061

[0260] 表4:

[0261]		A2-IgG1	scFv-Fc	3H10m1	3G3	达雷木单抗
	EC50	0.302	1.883	0.1196	1.9	0.1023

[0262] 实施例5:亲本抗体A2和变异抗体的比较细胞结合分析。

[0263] 使用流式细胞测量术测量亲本抗体A2、变异抗体和达雷木单抗结合原代T细胞的能力。如以上实施例2中所述制备10 μ g/mL、1 μ g/mL、0.1 μ g/mL或0.01 μ g/mL的抗体连续稀释液。以类似于以上实施例2中所描述的程序的方式将稀释的抗体添加到1 $\times 10^5$ 个人原代T细胞(图12)中。

[0264] 图12和下表5中的结果显示当与原代T细胞结合时,变异抗体3H10m1和3G3的EC50低于亲本抗体A2的EC50,但不如达雷木单抗的EC50那样低。

[0265] 表5:

[0266]		A2-IgG1	3H10m1	3G3	达雷木单抗
	EC50	2.239	0.2361	0.5307	0.01892

[0267] 实施例6:亲本抗体A2和达雷木单抗的交叉反应性分析。

[0268] 分析亲本抗体A2和达雷木单抗与鼠类和食蟹猕猴CD38蛋白结合的能力。96孔Ni-NTA板用于捕获50 μ L重组人(义翘神州生物科技,目录号10818-H08H)、小鼠(义翘神州生物科技,目录号50191-M08H)或食蟹猕猴(义翘神州生物科技,目录号90050-C08H) CD38/His-标签(1 μ g/mL于PBS中)。在室温下培育30分钟之后,将孔用PBS-0.05%Tween 20(PBST)洗涤3次。添加50 μ L稀释于酪蛋白中的抗体(约1 μ g/mL)并且在室温下振荡培育30分钟。将板用PBST洗涤3次,接着与50 μ L辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人Fc(1:1000于酪蛋白中)一起孵育30分钟。在洗涤之后,添加25 μ L 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)底物并且在室温下显影30分钟。25 μ L 2M H₂SO₄用于终止反应并且在450nm下读取OD。图13中所示的图显示亲本抗体A2和达雷木单抗结合人CD38蛋白,但不结合鼠类CD38蛋白。值得注意的是,亲本抗体A2结合食蟹猕猴CD38蛋白,而达雷木单抗不结合。此结果指示亲本抗体A2可实现基于CD38的免疫疗法研究的非人灵长类动物的毒理学评价。

[0269] 实施例7:亲本抗体A2和变异抗体的交叉反应性分析。

[0270] 分析亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3G3和达雷木单抗与食蟹猕猴T细胞结合的能力。

[0271] 来自食蟹猕猴血液的外周血液淋巴细胞用抗CD3 FITC抗体加所指示的抗CD38抗体染色。除达雷木单抗以外的所有试剂都与食蟹猕猴T细胞具有反应性。图14中的结果显示变异抗体3H10m1和3G3结合食蟹猕猴T细胞,但达雷木单抗不结合。

[0272] 实施例8:亲本抗体A2和变异抗体的ADCP分析。

[0273] 分析亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3G3和达雷木单抗展现抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)活性的能力。

[0274] 通过与30ng/mL巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)一起培养纯化的人单核细胞6-7天来制备巨噬细胞。通过对生物素抗人CD14的反应性从外周血液单核细胞(PBMC)中获得单核细胞,随后添加磁性抗生物素珠粒,并且通过经过附接至磁体的柱对标记群体进行阳性选择。这通常产生>90%纯CD14阳性单核细胞的群体。

[0275] 在吞噬分析前一天,用荧光染料羧基荧光素琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记来自Burkitt B淋巴瘤细胞系Ramos的细胞。收集Ramos细胞并在500g下离心5分钟,将集结的细

胞再悬浮于900 μ L PBS中。随后将100 μ L 5 μ M CFSE溶液添加到细胞中(最终CFSE浓度:500nM)。在37 $^{\circ}$ C下8分钟之后,将细胞用RPMI+10%FCS洗涤两次,随后再培养。

[0276] 为了测量吞噬活性,在存在或不存在10 μ g/mL抗CD38抗体的情况下,在96孔板的孔中与5 $\times 10^3$ 个Ramos细胞一起培养1 $\times 10^5$ 个巨噬细胞。在37 $^{\circ}$ C下孵育三小时之后,将细胞用藻红素(PE)缀合的抗人CD11b染色以识别巨噬细胞。随后通过流式细胞测量术分析细胞,CD11b染色和CFSE标记都呈阳性的细胞检测为具有吞噬活性。

[0277] 图15中所示的条形图表明亲本抗体A2和变异抗体3H10m1和3G3展现相比于达雷木单抗更高的ADCP活性水平。

[0278] 实施例9:亲本抗体A2和变异抗体的ADCC分析。

[0279] 分析亲本抗体A2、变异抗体3H10m1和3G3和达雷木单抗展现抗体依赖性细胞毒性(ADCC)活性的能力。

[0280] NK细胞在ADCC分析中充当效应群体。使用人NK细胞富集试剂盒(StemCell Technologies)从外周血液单核细胞(PBMC)制备NK细胞。一旦制备,就在含有IL-2(100U/mL)的RPMI+10%FCS中培养NK细胞。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下培养1天之后,收集NK细胞,通过在500g下离心5分钟洗涤,随后再悬浮于RPMI+10%FCS中并且使用血细胞计数器计数。

[0281] 抗CD38抗体以10 μ g/mL或其指定稀释度添加到100 μ L RPMI+10%FCS中的5 $\times 10^3$ 个Raji或5 $\times 10^3$ 个T细胞中,在96孔白色板的孔中进行。在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育20分钟之后,将细胞用RPMI+2%FCS洗涤,接着添加1.5 $\times 10^5$ 个NK细胞,得到10:1的效应:目标比率。将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育最少4小时,随后根据制造商说明书使用CytoTox-GloTM试剂盒测量细胞毒性并且在FlexStation上测定发光。对照组由以下细胞组成:如上处理的细胞,但不同之处在于不添加一级抗体,以及如上处理的细胞,但不同之处在于使用不相关同种型匹配对照抗体而非抗CD38抗体。

[0282] 图16的图显示变异抗体3H10m1(线D)和3G3(线E)相比于亲本抗体A2(线A)和达雷木单抗(线B)展现更大的促进细胞毒性的能力。

[0283] 实施例10:亲本抗体A2和变异抗体的热稳定性。

[0284] 来自Unchained Labs的UNcle用于使用荧光测量T_m方面的热稳定性。在典型操作中,装载9 μ L浓度范围为0.1mg/mL到100mg/mL的抗体。以1 $^{\circ}$ C/min的扫描速率从20 $^{\circ}$ C到90 $^{\circ}$ C执行热斜变,使用CCD数码相机捕获全250nm到720nm光谱范围下的荧光。UNcle软件自动展示通过BCM计算的荧光曲线,和热转变温度(T_m或热转变温度)的中点。结果概述于以下表6中。

[0285] 表6:

[0286]	IgG1	T _m
	A2	70.6
	3H10m1	67.9
	3G3	69.2

序列表

<110> 索伦托药业有限公司 (SORRENTO THERAPEUTICS, INC.)

<120> 结合CD38的经工程改造的变异抗体

<130> 01223-0014-00PCT

<150> US 62/825,983

<151> 2019-03-29

<160> 88

<170> PatentIn版本3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2亲本重链,3E10

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2亲本轻链,3G3、3E11、3H10

<400> 2

Gln	Ala	Gly	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ile	Asn
			20					25					30		
Phe	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	His	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Lys	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg
65					70					75					80
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
				85					90					95	
Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu		
			100					105					110		

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10ml、3H10mlg

<400> 3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asp
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Arg	Pro	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Trp	Ser	Gly	Glu	Phe	Thr	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 4

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1、3G8m1、3D3m1、3E10

<400> 4

Gln	Ala	Gly	Leu	Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Ala	Ser	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln
1				5					10					15	
Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Cys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Phe	His
			20					25					30		
Phe	Val	Tyr	Trp	Tyr	Gln	His	Leu	Pro	Gly	Thr	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Lys	Asn	Asn	Gln	Arg	Pro	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Lys	Ser	Gly	Asn	Ser	Ala	Ser	Leu	Ala	Ile	Ser	Gly	Leu	Arg
65					70				75					80	
Ser	Glu	Asp	Glu	Ala	Asp	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Ala	Trp	Asp	Asp	Ser	Leu
			85					90						95	
Ser	Gly	Tyr	Val	Phe	Gly	Ser	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Leu		
			100					105					110		

<210> 5

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1

<400> 5

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asp
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Arg	Pro	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Ala	Trp	Gly	Gly	Glu	Phe	Thr	Asn	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr

100	105	110
Leu Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 6		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成: 3E3m1		
<400> 6		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp		
20 25 30		
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		
Ala Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50 55 60		
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65 70 75 80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85 90 95		
Ala Arg Glu Ala Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr		
100 105 110		
Leu Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 7		
<211> 118		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成: 3G3		
<400> 7		
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly		
1 5 10 15		
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp		
20 25 30		
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35 40 45		

Ala Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Ala Trp Ser Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 8

<400> 8

000

<210> 9

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 3E11

<400> 9

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 10

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 3H10

<400> 10

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asp
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ala	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Arg	Pro	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Glu	Gly	Trp	Ser	Gly	Glu	Phe	Thr	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										

<210> 11

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 3H10N

<400> 11

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Asp
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ala	Ser	Val	Ser	Asn	Gly	Arg	Pro	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55						60			
Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	

Ala Arg Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 12

<211> 110

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N、3H10NS、3H10mlg

<400> 12

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Ser Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His
 20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
 65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 13

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成: 3H10NS

<400> 13

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asp
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

50	55	60			
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr					
65	70	75	80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
	85	90	95		
Ala Arg Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr					
	100	105	110		
Leu Val Thr Val Ser Ser					
115					
<210> 14					
<211> 330					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成:抗CD38 IgG1:重链恒定区					
<400> 14					
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys					
1	5	10	15		
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr					
	20	25	30		
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser					
	35	40	45		
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser					
50	55	60			
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr					
65	70	75	80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys					
	85	90	95		
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
	100	105	110		
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro					
	115	120	125		
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys					
130	135	140			
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp					
145	150	155	160		
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu					
	165	170	175		
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu					

180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu		
225	230	235
240		
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
320		
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
325	330	

<210> 15

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:抗CD38 IgG1-SPPC:重链恒定区

<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
1	5	10
15		
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Ser Pro Pro Cys		

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

			20					25					30				
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser		
			35					40					45				
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser		
			50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr		
65							70				75				80		
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys		
							85				90				95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro		
							100				105				110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys		
							115				120				125		
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val		
							130				135				140		
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp		
145							150				155				160		
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe		
							165				170				175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp		
							180				185				190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu		
							195				200				205		
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg		
							210				215				220		
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys		
225							230				235				240		
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp		
							245				250				255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys		
							260				265				270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser		
							275				280				285		
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser		
							290				295				300		
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser		
305							310				315				320		
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys											
							325										

<210> 17

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:抗CD38:λ轻链恒定区

<400> 17

Gly	Gln	Pro	Lys	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Thr	Leu	Phe	Pro	Pro	Ser	Ser
1				5					10					15	
Glu	Glu	Leu	Gln	Ala	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Cys	Leu	Ile	Ser	Asp
			20					25					30		
Phe	Tyr	Pro	Gly	Ala	Val	Thr	Val	Ala	Trp	Lys	Ala	Asp	Ser	Ser	Pro
			35				40					45			
Val	Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn
			50				55				60				
Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys
65				70					75					80	
Ser	His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val
				85					90					95	
Glu	Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser						
			100					105							

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:抗CD38:κ轻链恒定区

<400> 18

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
1				5				10						15	
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
			20					25					30		
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
			35				40					45			
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
			50				55				60				
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu
65				70					75					80	
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser

				85					90					95			
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
				100					105								
<210>	19																
<211>	300																
<212>	PRT																
<213>	智人																
<220>																	
<221>	misc_feature																
<223>	CD38抗原 - 人类																
<400>	19																
Met	Ala	Asn	Cys	Glu	Phe	Ser	Pro	Val	Ser	Gly	Asp	Lys	Pro	Cys	Cys		
1				5					10					15			
Arg	Leu	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Leu	Cys	Leu	Gly	Val	Ser	Ile	Leu	Val		
				20					25					30			
Leu	Ile	Leu	Val	Val	Val	Leu	Ala	Val	Val	Val	Pro	Arg	Trp	Arg	Gln		
				35					40					45			
Gln	Trp	Ser	Gly	Pro	Gly	Thr	Thr	Lys	Arg	Phe	Pro	Glu	Thr	Val	Leu		
				50					55					60			
Ala	Arg	Cys	Val	Lys	Tyr	Thr	Glu	Ile	His	Pro	Glu	Met	Arg	His	Val		
65					70					75					80		
Asp	Cys	Gln	Ser	Val	Trp	Asp	Ala	Phe	Lys	Gly	Ala	Phe	Ile	Ser	Lys		
				85						90					95		
His	Pro	Cys	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu	Asp	Tyr	Gln	Pro	Leu	Met	Lys	Leu		
				100						105					110		
Gly	Thr	Gln	Thr	Val	Pro	Cys	Asn	Lys	Ile	Leu	Leu	Trp	Ser	Arg	Ile		
				115						120					125		
Lys	Asp	Leu	Ala	His	Gln	Phe	Thr	Gln	Val	Gln	Arg	Asp	Met	Phe	Thr		
				130										140			
Leu	Glu	Asp	Thr	Leu	Leu	Gly	Tyr	Leu	Ala	Asp	Asp	Leu	Thr	Trp	Cys		
145					150										160		
Gly	Glu	Phe	Asn	Thr	Ser	Lys	Ile	Asn	Tyr	Gln	Ser	Cys	Pro	Asp	Trp		
				165						170					175		
Arg	Lys	Asp	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Phe	Trp	Lys	Thr	Val		
				180						185					190		
Ser	Arg	Arg	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Cys	Asp	Val	Val	His	Val	Met	Leu		
				195						200					205		
Asn	Gly	Ser	Arg	Ser	Lys	Ile	Phe	Asp	Lys	Asn	Ser	Thr	Phe	Gly	Ser		
				210											220		

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
 225 230 235 240
 Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
 245 250 255
 Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
 260 265 270
 Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
 275 280 285
 Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
 290 295 300

<210> 20

<211> 300

<212> PRT

<213> 食蟹猴 (Macaca fascicularis)

<220>

<221> misc_feature

<223> CD38抗原 - 食蟹猕猴

<400> 20

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
 1 5 10 15
 Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Val Cys Leu Gly Val Cys Leu Leu Val
 20 25 30
 Leu Leu Ile Leu Val Val Val Val Ala Val Val Leu Pro Arg Trp Arg
 35 40 45
 Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg Phe Pro Glu Thr Val
 50 55 60
 Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His Pro Glu Met Arg His
 65 70 75 80
 Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser
 85 90 95
 Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Val Lys
 100 105 110
 Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr Leu Leu Trp Ser Arg
 115 120 125
 Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe
 130 135 140
 Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp
 145 150 155 160
 Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp

	165		170		175
Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr					
	180		185		190
Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly Val Val His Val Met					
	195		200		205
Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly					
	210		215		220
Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Ala Leu Glu					
225		230		235	240
Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln					
	245		250		255
Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile					
	260		265		270
Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys					
	275		280		285
Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser Gly					
	290		295		300
<210> 21					
<211> 304					
<212> PRT					
<213> 小家鼠					
<220>					
<221> misc_feature					
<223> CD38抗原 - 小鼠					
<400> 21					
Met Ala Asn Tyr Glu Phe Ser Gln Val Ser Gly Asp Arg Pro Gly Cys					
1	5		10		15
Arg Leu Ser Arg Lys Ala Gln Ile Gly Leu Gly Val Gly Leu Leu Val					
	20		25		30
Leu Ile Ala Leu Val Val Gly Ile Val Val Ile Leu Leu Arg Pro Arg					
	35		40		45
Ser Leu Leu Val Trp Thr Gly Glu Pro Thr Thr Lys His Phe Ser Asp					
	50		55		60
Ile Phe Leu Gly Arg Cys Leu Ile Tyr Thr Gln Ile Leu Arg Pro Glu					
65		70		75	80
Met Arg Asp Gln Asn Cys Gln Glu Ile Leu Ser Thr Phe Lys Gly Ala					
	85		90		95
Phe Val Ser Lys Asn Pro Cys Asn Ile Thr Arg Glu Asp Tyr Ala Pro					
	100		105		110

Leu Val Lys Leu Val Thr Gln Thr Ile Pro Cys Asn Lys Thr Leu Phe		
115	120	125
Trp Ser Lys Ser Lys His Leu Ala His Gln Tyr Thr Trp Ile Gln Gly		
130	135	140
Lys Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Ile Ala Asp Asp		
145	150	155
Leu Arg Trp Cys Gly Asp Pro Ser Thr Ser Asp Met Asn Tyr Val Ser		
	165	170
Cys Pro His Trp Ser Glu Asn Cys Pro Asn Asn Pro Ile Thr Val Phe		
	180	185
Trp Lys Val Ile Ser Gln Lys Phe Ala Glu Asp Ala Cys Gly Val Val		
	195	200
Gln Val Met Leu Asn Gly Ser Leu Arg Glu Pro Phe Tyr Lys Asn Ser		
	210	215
Thr Phe Gly Ser Val Glu Val Phe Ser Leu Asp Pro Asn Lys Val His		
225	230	235
Lys Leu Gln Ala Trp Val Met His Asp Ile Glu Gly Ala Ser Ser Asn		
	245	250
Ala Cys Ser Ser Ser Ser Leu Asn Glu Leu Lys Met Ile Val Gln Lys		
	260	265
Arg Asn Met Ile Phe Ala Cys Val Asp Asn Tyr Arg Pro Ala Arg Phe		
	275	280
Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu His Pro Ser Cys Arg Leu Asn Thr		
	290	295
<210> 22		
<211> 303		
<212> PRT		
<213> 褐家鼠		
<220>		
<221> misc_feature		
<223> CD38抗原 - 大鼠		
<400> 22		
Met Ala Asn Tyr Glu Phe Ser Gln Val Ser Glu Asp Arg Pro Gly Cys		
1	5	10
Arg Leu Thr Arg Lys Ala Gln Ile Gly Leu Gly Val Gly Leu Leu Leu		
	20	25
Leu Val Ala Leu Val Val Val Val Val Ile Val Leu Trp Pro Arg Ser		
	35	40
Pro Leu Val Trp Lys Gly Lys Pro Thr Thr Lys His Phe Ala Asp Ile		
		45

50	55	60
Ile Leu Gly Arg Cys Leu	Ile Tyr Thr Gln Ile	Leu Arg Pro Glu Met
65	70	75
Arg Asp Gln Asp Cys Lys	Lys Ile Leu Ser Thr	Phe Lys Arg Gly Phe
85	90	95
Ile Ser Lys Asn Pro Cys	Asn Ile Thr Asn Glu	Asp Tyr Ala Pro Leu
100	105	110
Val Lys Leu Val Thr Gln	Thr Ile Pro Cys Asn	Lys Thr Leu Phe Trp
115	120	125
Ser Lys Ser Lys His Leu	Ala His Gln Tyr Thr	Trp Ile Gln Gly Lys
130	135	140
Met Phe Thr Leu Glu Asp	Thr Leu Leu Gly Tyr	Ile Ala Asp Asp Leu
145	150	155
Arg Trp Cys Gly Asp Pro	Ser Thr Ser Asp Met	Asn Tyr Asp Ser Cys
165	170	175
Pro His Trp Ser Glu Asn	Cys Pro Asn Asn Pro	Val Ala Val Phe Trp
180	185	190
Asn Val Ile Ser Gln Lys	Phe Ala Glu Asp Ala	Cys Gly Val Val Gln
195	200	205
Val Met Leu Asn Gly Ser	Leu Ser Glu Pro Phe	Tyr Arg Asn Ser Thr
210	215	220
Phe Gly Ser Val Glu Val	Phe Asn Leu Asp Pro	Asn Lys Val His Lys
225	230	235
Leu Gln Ala Trp Val Met	His Asp Ile Lys Gly	Thr Ser Ser Asn Ala
245	250	255
Cys Ser Ser Pro Ser Ile	Asn Glu Leu Lys Ser	Ile Val Asn Lys Arg
260	265	270
Asn Met Ile Phe Ala Cys	Gln Asp Asn Tyr Arg	Pro Val Arg Phe Leu
275	280	285
Gln Cys Val Lys Asn Pro	Glu His Pro Ser Cys	Arg Leu Asn Val
290	295	300
<210> 23		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成:A2(VH CDR1)		
<400> 23		
Asp Asp Tyr Met Ser		

1 5

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2 (VH CDR2)

<400> 24

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

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2 (VH CDR3)

<400> 25

Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 26

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2 (VL CDR1)

<400> 26

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:A2 (VL CDR2)

<400> 27

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 28

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:A2 (VL CDR3)
<400> 28
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3H10m1 (VH CDR1)
<400> 29
Asp Asp Tyr Met Ser
1 5
<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3H10m1 (VH CDR2)
<400> 30
Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly
<210> 31
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3H10m1 (VH CDR3)
<400> 31
Glu Gly Trp Ser Gly Glu Phe Thr Asp
1 5
<210> 32
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1 (VL CDR1)

<400> 32

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1 (VL CDR2)

<400> 33

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1 (VL CDR3)

<400> 34

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VH CDR1)

<400> 35

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 36

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VH CDR2)

<400> 36

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

1 5 10 15

Gly

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VH CDR3)

<400> 37

Glu Ala Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asn

1 5

<210> 38

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VL CDR1)

<400> 38

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VL CDR2)

<400> 39

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G8m1 (VL CDR3)

<400> 40

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1	5	10
---	---	----

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E3m1 (VH CDR1)
<400> 41
Asp Asp Tyr Met Ser
1 5
<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E3m1 (VH CDR2)
<400> 42
Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly
<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E3m1 (VH CDR3)
<400> 43
Glu Ala Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp
1 5
<210> 44
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E3m1 (VL CDR1)
<400> 44
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr
1 5 10
<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E3m1 (VL CDR2)

<400> 45

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E3m1 (VL CDR3)

<400> 46

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VH CDR1)

<400> 47

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VH CDR2)

<400> 48

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

1 5 10 15

Gly

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VH CDR3)

<400> 49

Glu Ala Trp Ser Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 50

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VL CDR1)

<400> 50

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VL CDR2)

<400> 51

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3G3 (VL CDR3)

<400> 52

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E11 (VH CDR1)

<400> 53

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 54

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E11 (VH CDR2)

<400> 54

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

1 5 10 15

Gly

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E11 (VH CDR3)

<400> 55

Glu Gly Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 56

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E11 (VL CDR1)

<400> 56

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3E11 (VL CDR2)

<400> 57

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5
 <210> 58
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成:3E11 (VL CDR3)
 <400> 58
 Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
 1 5 10
 <210> 59
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成:3H10 (VH CDR1)
 <400> 59
 Asp Asp Tyr Met Ser
 1 5
 <210> 60
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成:3H10 (VH CDR2)
 <400> 60
 Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成:3H10 (VH CDR3)
 <400> 61
 Glu Gly Trp Ser Gly Glu Phe Thr Asp
 1 5
 <210> 62

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10 (VL CDR1)

<400> 62

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ile Asn Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 63

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10 (VL CDR2)

<400> 63

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10 (VL CDR3)

<400> 64

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VH CDR1)

<400> 65

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VH CDR2)

<400> 66

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

1 5 10 15

Gly

<210> 67

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VH CDR3)

<400> 67

Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 68

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VL CDR1)

<400> 68

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VL CDR2)

<400> 69

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1 5

<210> 70

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10N (VL CDR3)

<400> 70

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10NS (VH CDR1)

<400> 71

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 72

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10NS (VH CDR2)

<400> 72

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

1 5 10 15

Gly

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10NS (VH CDR3)

<400> 73

Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 74

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10NS (VL CDR1)

<400> 74

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 75
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3H10NS (VL CDR2)
<400> 75
Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 76
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3H10NS (VL CDR3)
<400> 76
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VH CDR1)
<400> 77
Asp Asp Tyr Met Ser
1 5
<210> 78
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VH CDR2)
<400> 78
Ser Val Ser Asn Gly Arg Pro Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly
<210> 79

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VH CDR3)
<400> 79
Glu Asp Trp Gly Gly Glu Phe Thr Asp
1 5
<210> 80
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VL CDR1)
<400> 80
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr
1 5 10
<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VL CDR2)
<400> 81
Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser
1 5
<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成:3E10 (VL CDR3)
<400> 82
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val
1 5 10
<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VH CDR1)

<400> 83

Asp Asp Tyr Met Ser

1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VH CDR2)

<400> 84

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

1 5 10 15

Gly

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VH CDR3)

<400> 85

Glu Gly Trp Ser Gly Glu Phe Thr Asp

1 5

<210> 86

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VL CDR1)

<400> 86

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Phe His Phe Val Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VL CDR2)

<400> 87

Lys Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1

5

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成:3H10m1g (VL CDR3)

<400> 88

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1

5

10

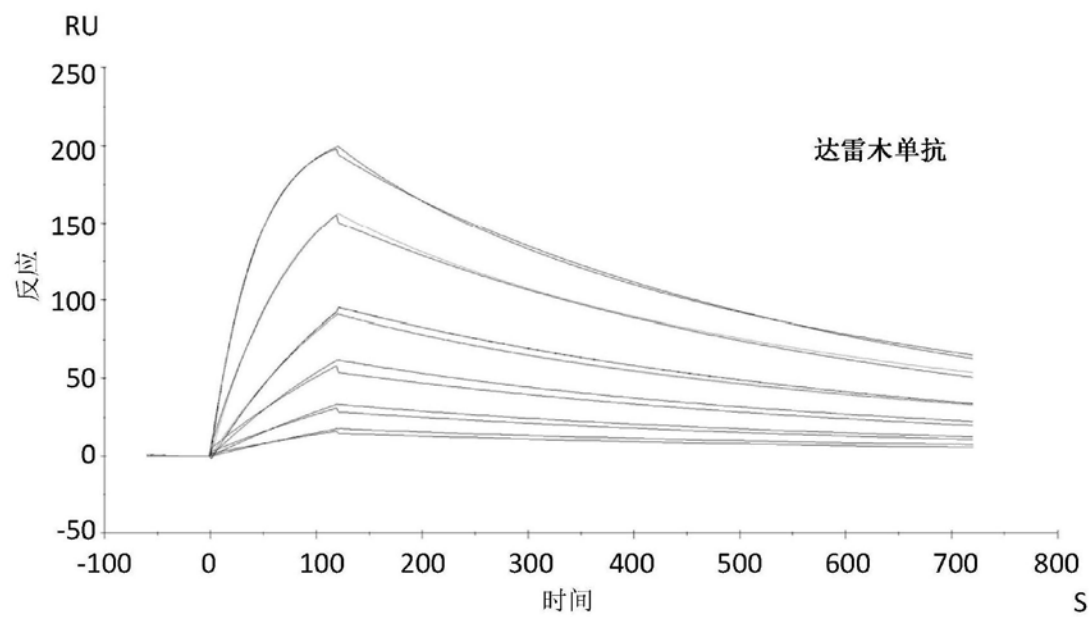


图1

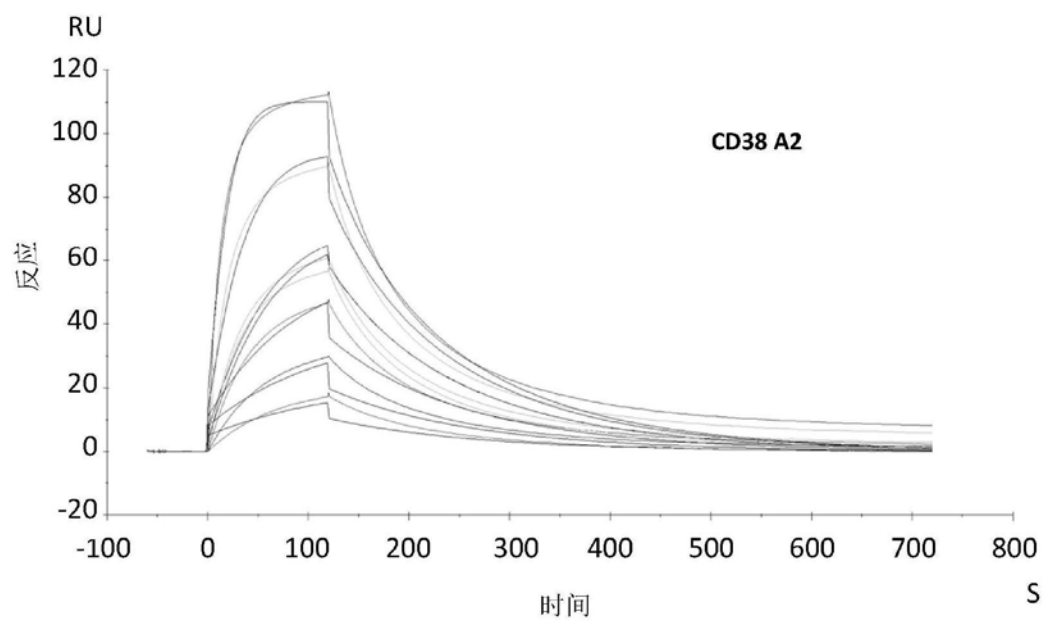


图2

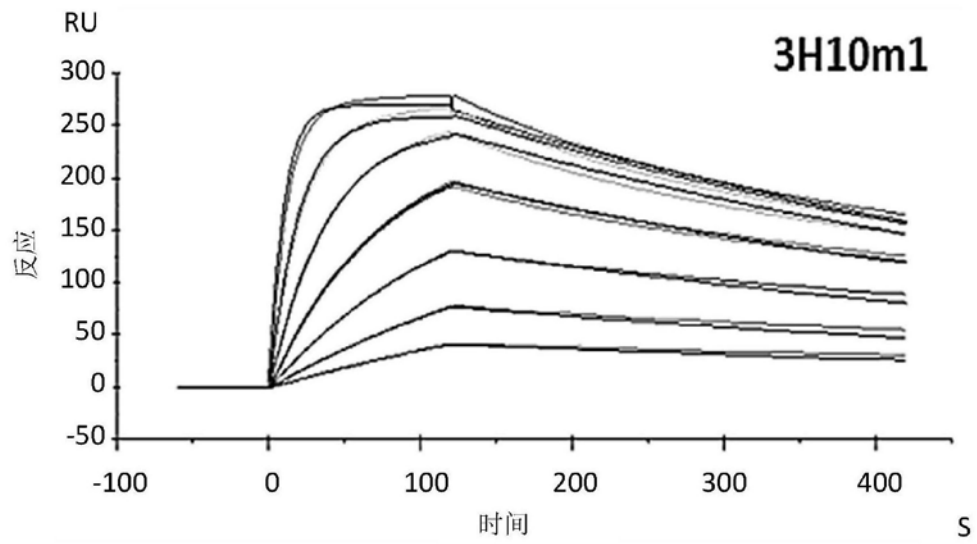


图3

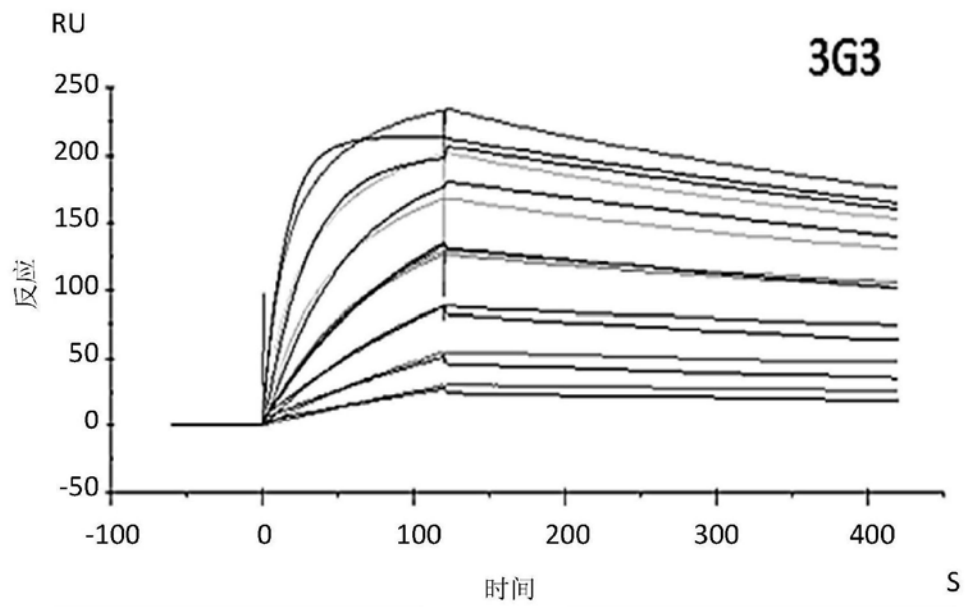


图4

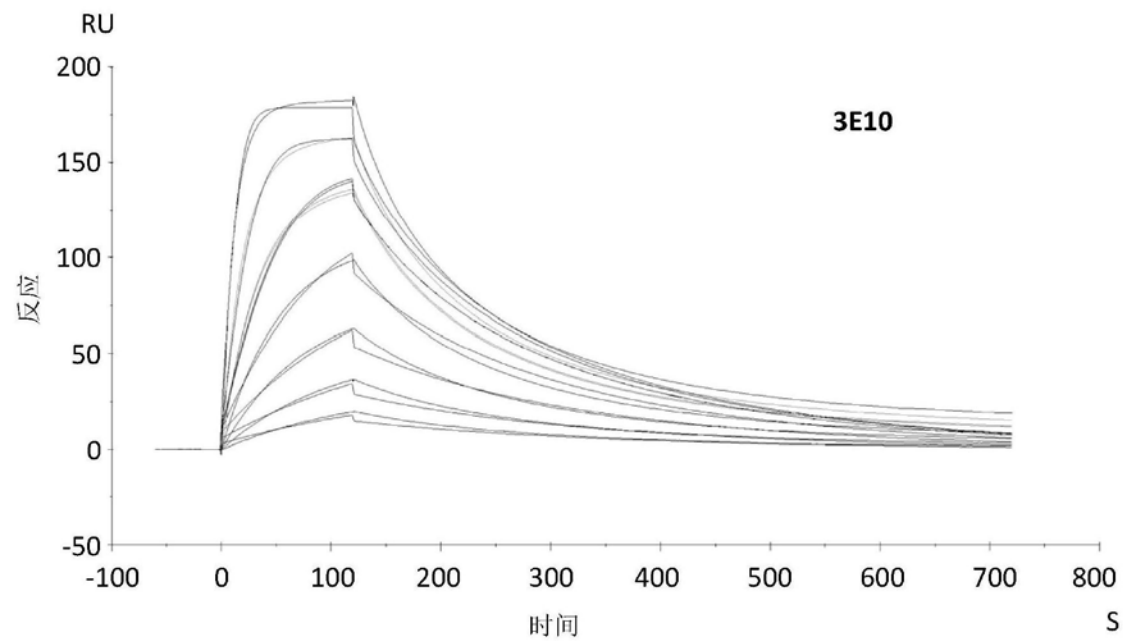


图5

名称	ka (1/Ms)	kd (1/s)	Rmax (RU)	K _D (nM)	Chi ²
A2	6.90E5	0.012	109.6	17	9.24
3E10	1.48E6	0.01	172.7	6.9	13.2
3G3	6.78E5	0.0008	215.3	1.3	---
3H10ml	1.07E6	0.0017	269.1	1.6	---
达雷木单抗	2.8E5	0.002	218.8	7.9	7.41

图6

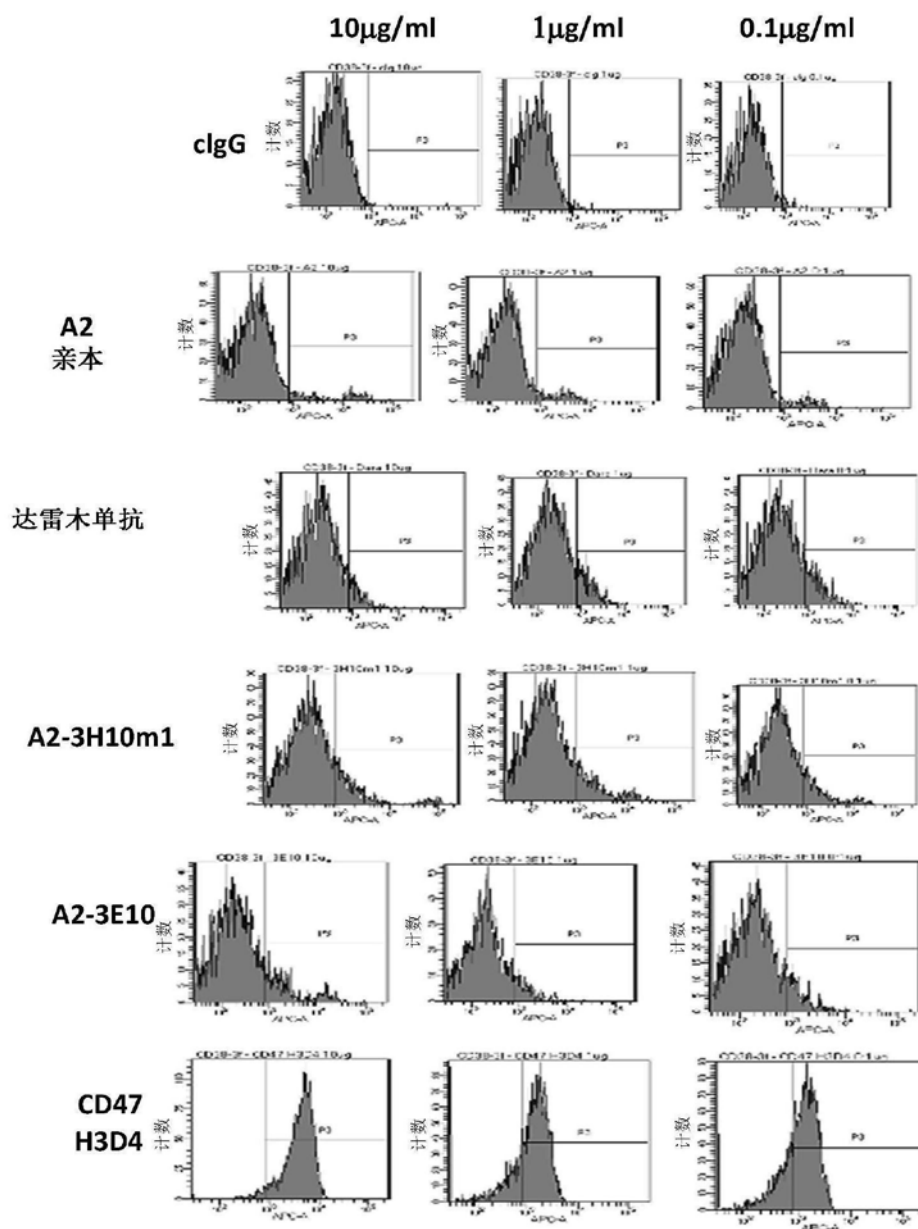


图7

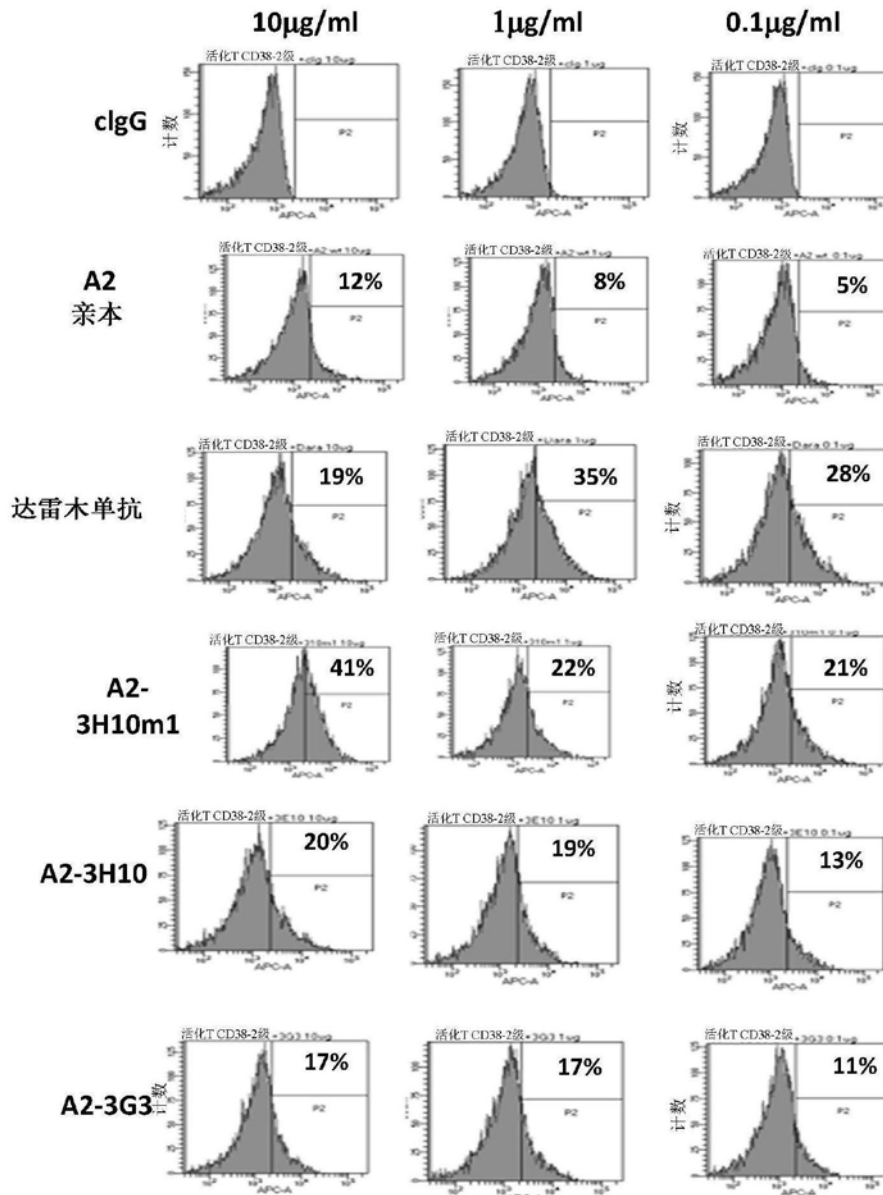


图8A

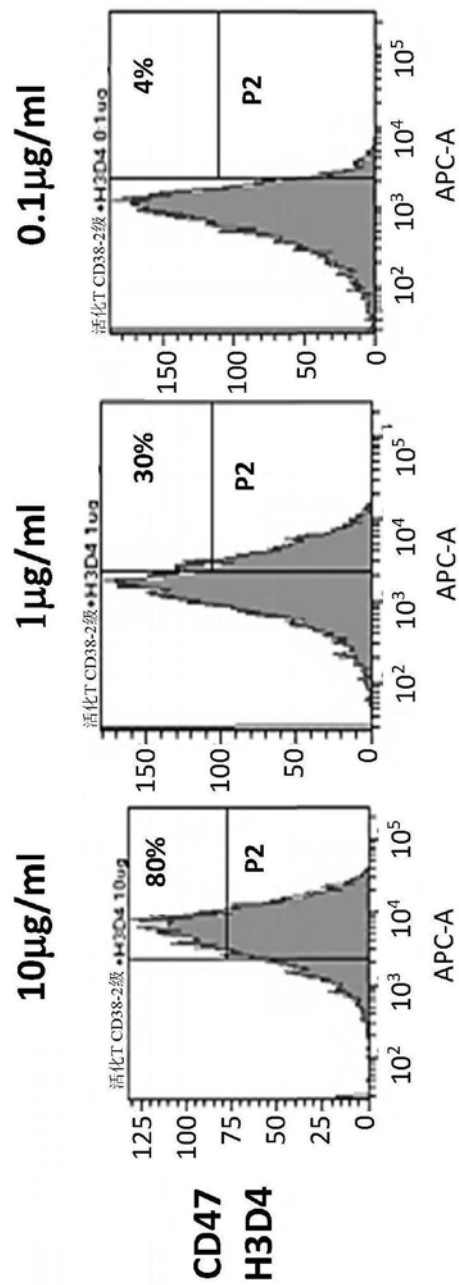


图8B

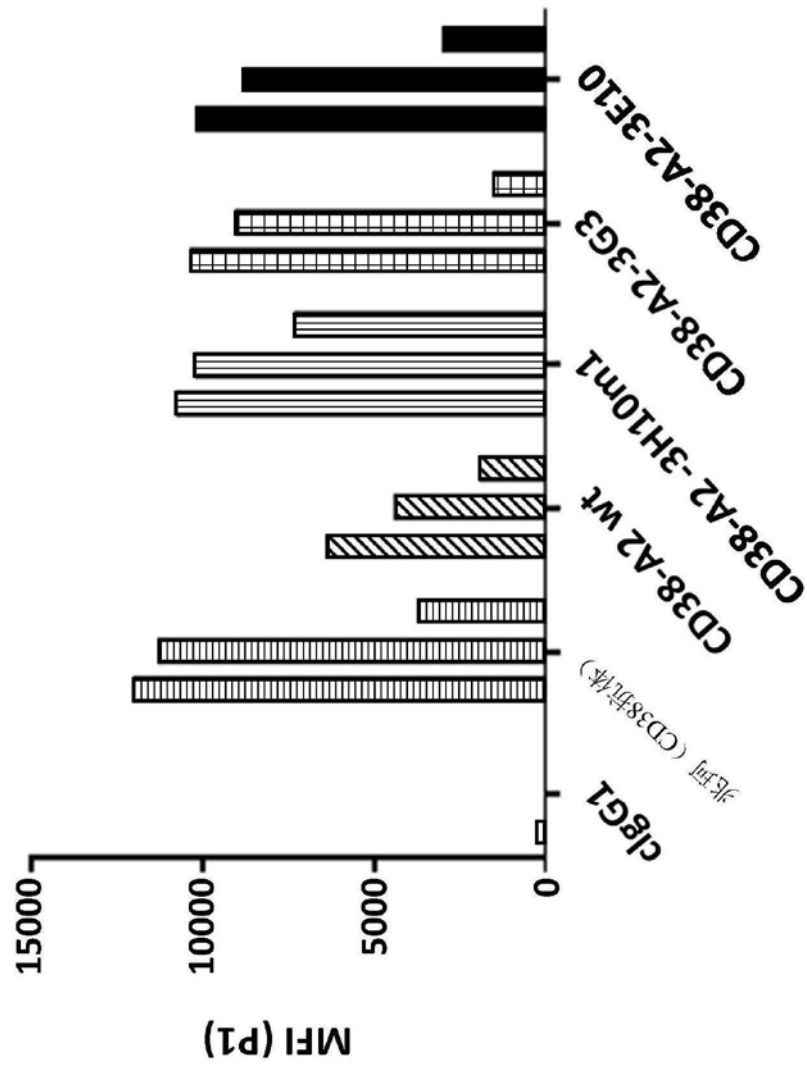


图9

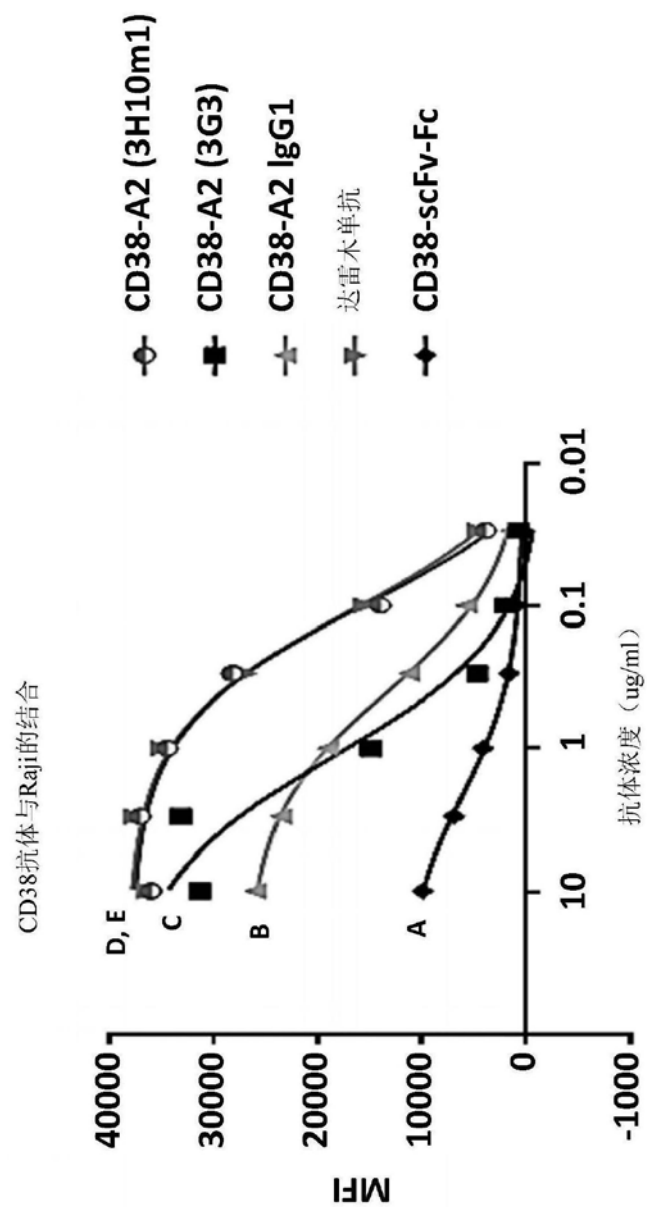


图10

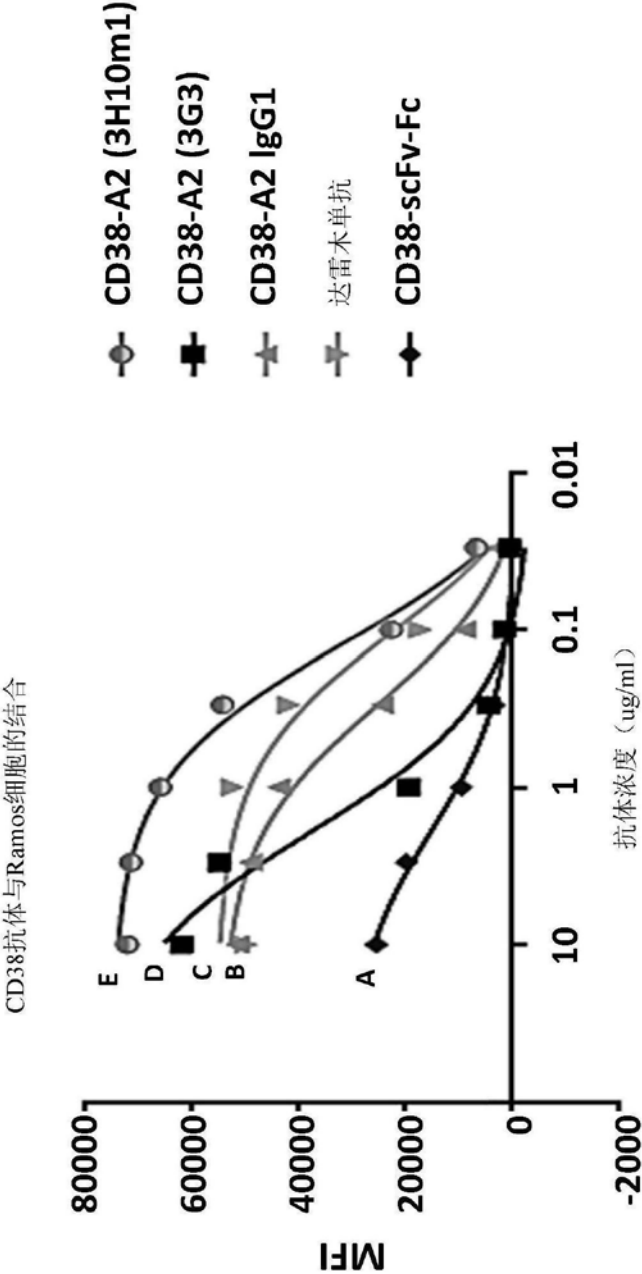


图11

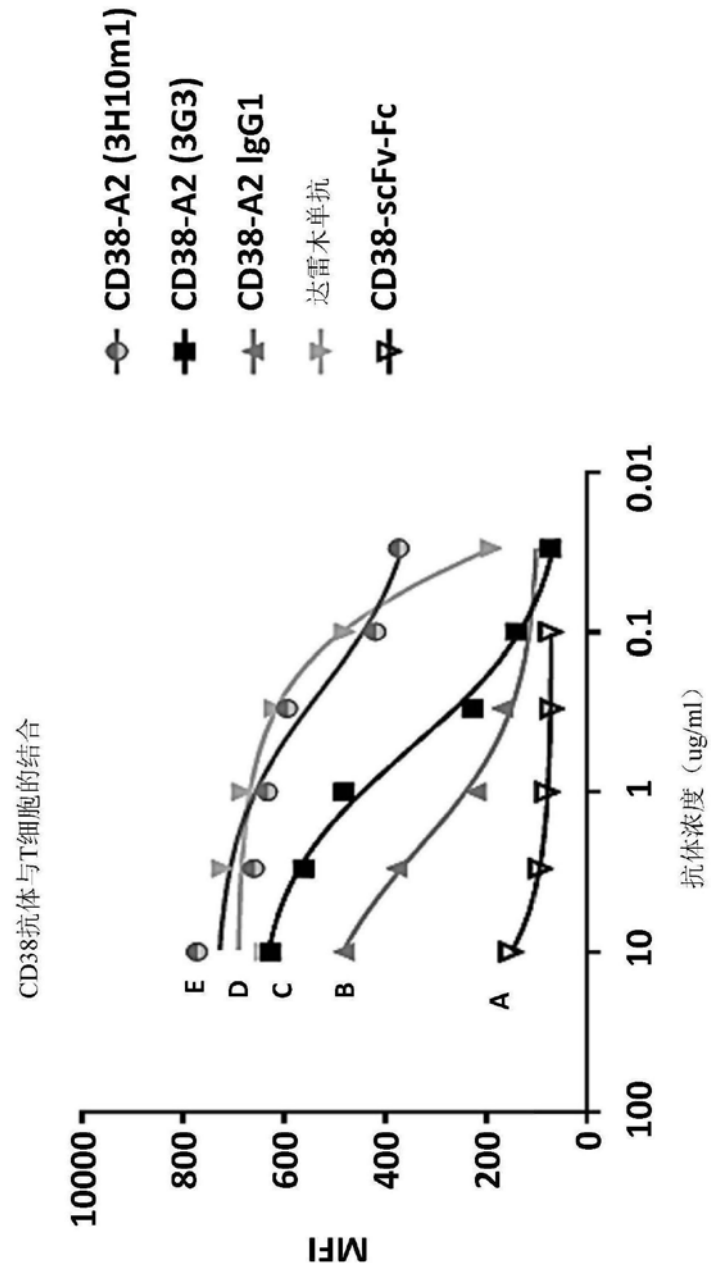


图12

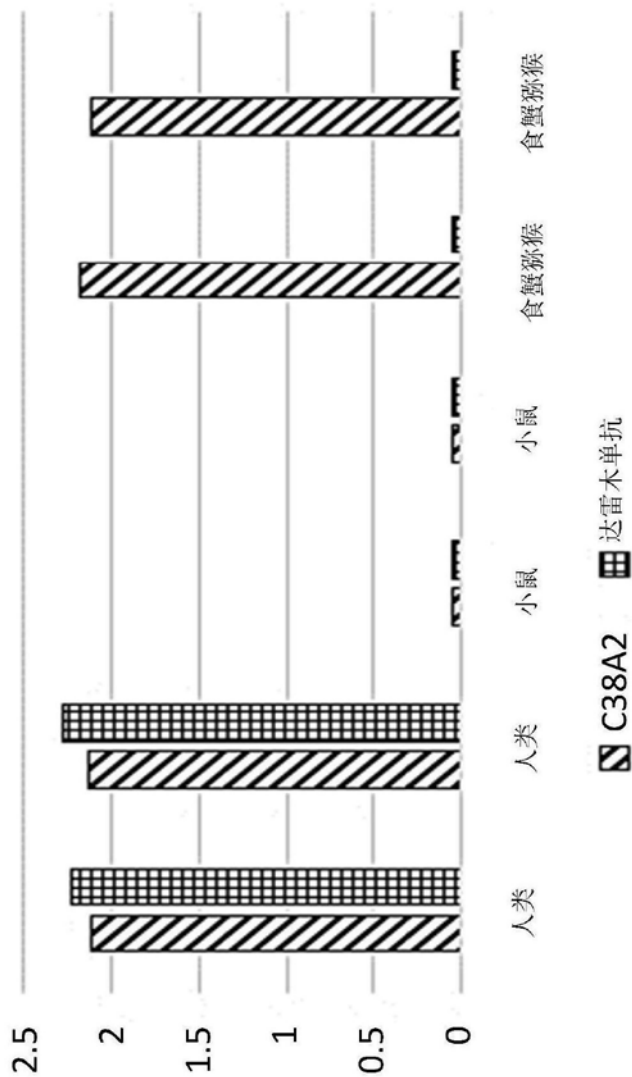


图13

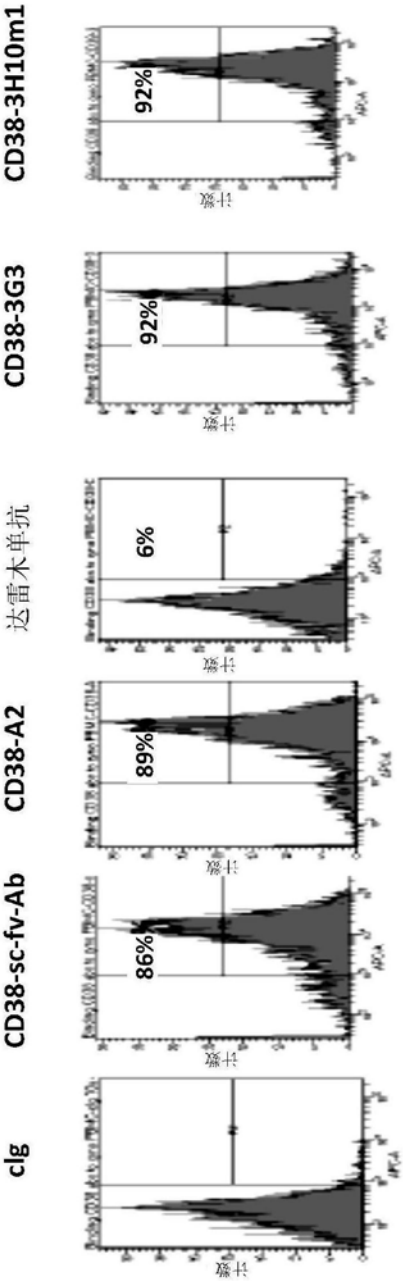


图14

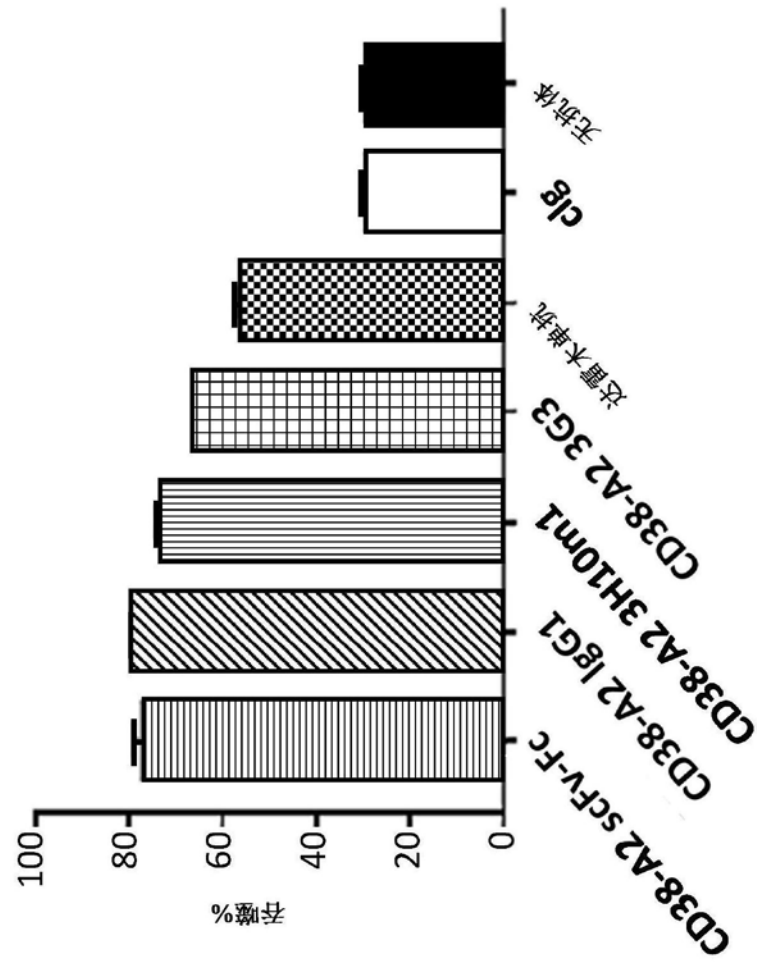


图15

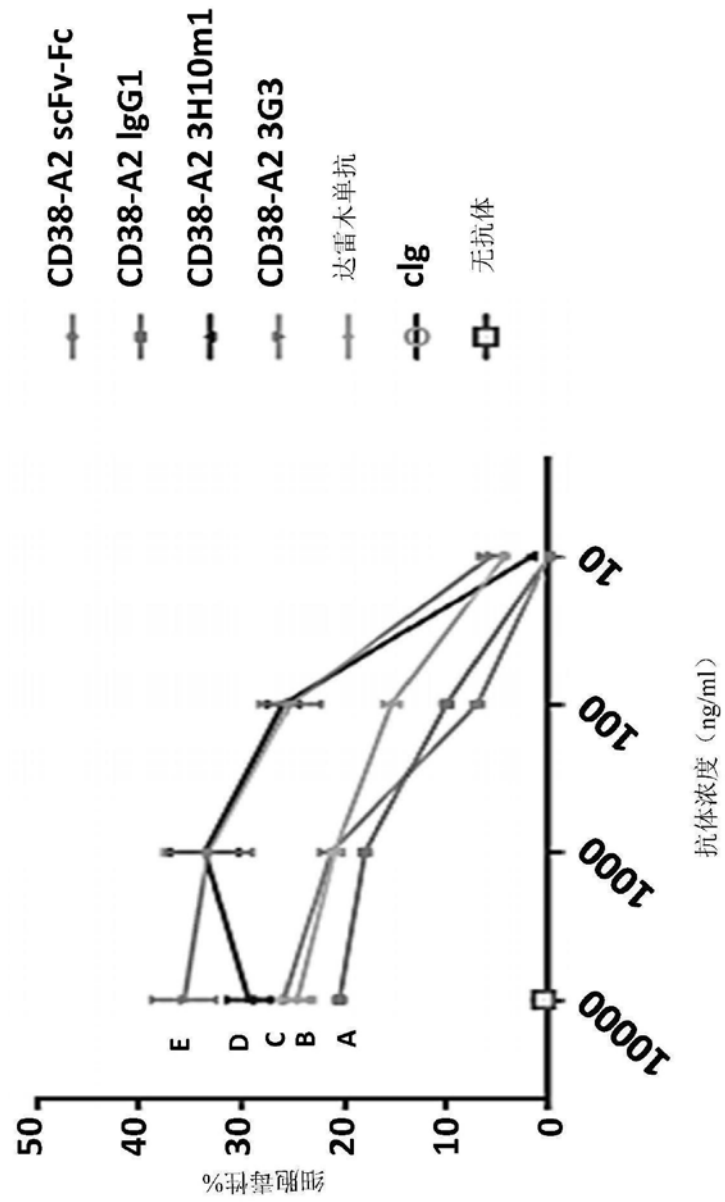


图16

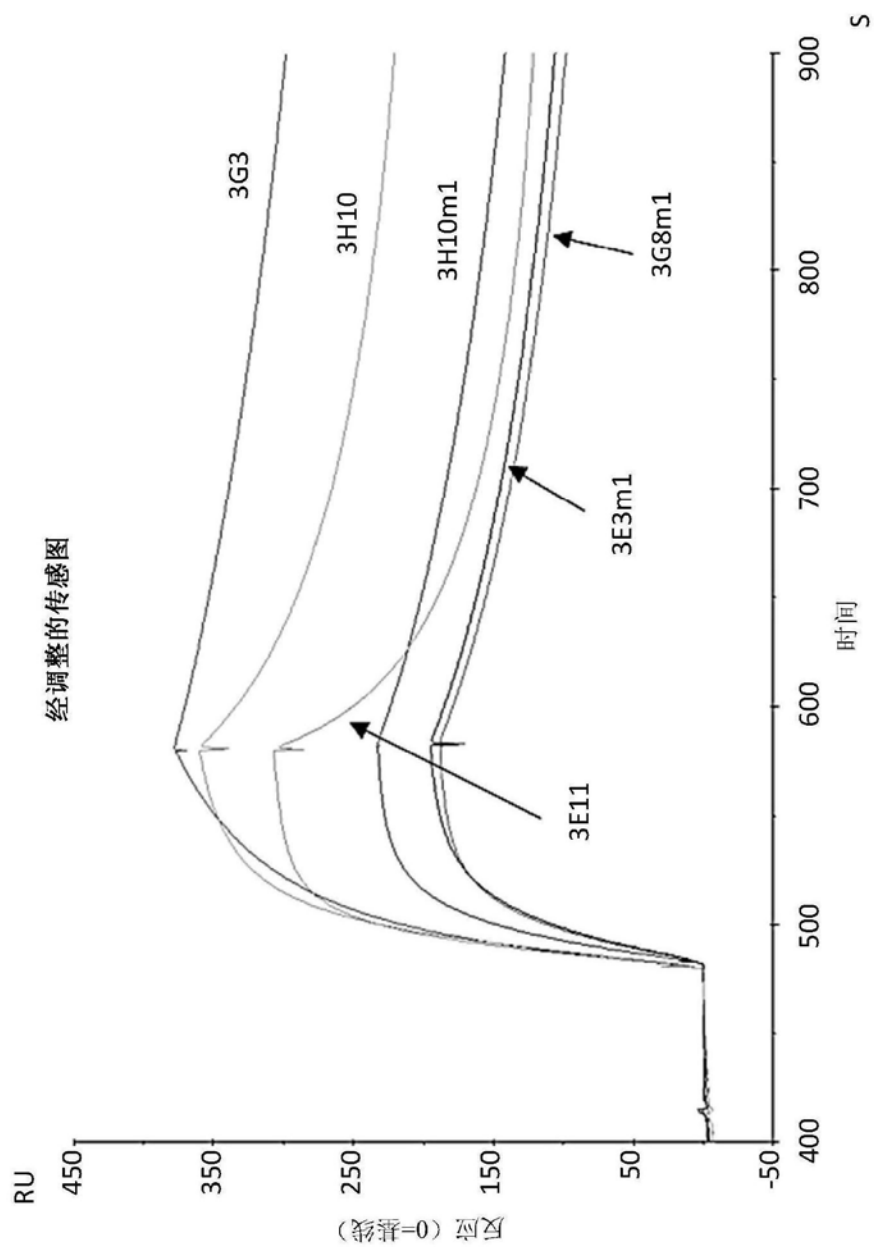


图17