



(10) 授权公告号 CN 107660150 B

(45) 授权公告日 2023. 10. 24

(21) 申请号 201680013699.2

A61P 29/00 (2006.01)

(22) 申请日 2016.03.03

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107660150 A

(56) 对比文件

(43) 申请公布日 2018.02.02

CN 105722858 A, 2016.06.29

CN 103339147 A, 2013.10.02

(30) 优先权数据

CN 1535160 A, 2004.10.06

15157742.6 2015.03.05 EP

CN 101062415 A, 2007.10.31

15158781.3 2015.03.12 EP

WO 0232374 A3, 2002.04.25

15186626.6 2015.09.24 EP

CN 1499982 A, 2004.05.26

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 1352650 A, 2002.06.05

2017.09.04

CN 1902229 A, 2007.01.24

CN 1404400 A, 2003.03.19

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2016/054524 2016.03.03

P Efthimiou. Diagnosis and management of adult onset Still's. 《Ann Rheum Dis》. 2005, 第65卷

(87) PCT国际申请的公布数据

W02016/139297 EN 2016.09.09

Daniela Novick. High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE. 《Journal of Autoimmunity》. 2010, 第34卷

(73) 专利权人 AB2生物股份有限公司

地址 瑞士洛桑

J A Jordan. Role of IL-18 in acute lung inflammation. 《J Immunol》. 2001, 第167卷(第12期),

(72) 发明人 G·德尔瓦尔 E·席夫林

Jacqueline A. Jordan. Role of IL-18 in Acute Lung Inflammation. 《J Immunol》. 2001, 第167卷

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张莉 黄草生

审查员 谢培

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

C07K 16/24 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

权利要求书3页 说明书107页

序列表73页 附图10页

(54) 发明名称

诊断的用途。

IL-18结合蛋白(IL-18BP)和抗体在炎性疾病中

(57) 摘要

本发明提供用于治疗白介素18(IL-18)相关疾病和病症的工具和方法。特别地,本发明公开了特异于游离IL-18的抗体和IL-18结合蛋白(IL-18BP)用于所述治疗和用于所述疾病和病症

1. 包含IL-18BP的组合物在制备用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗所述疾病或病症的药物中的用途,

其中所述包含IL-18BP的组合物包含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体,其中所述缺失变体以低于40%的量存在,且所述缺失变体包含IL-18BP的C-末端的1至5个氨基酸残基的缺失和/或IL-18BP的N-末端的1至30个氨基酸残基的缺失,其中所述IL-18BP是人IL-18BP,且其中所述人IL-18BP是SEQ ID NO: 7所示的IL-18BP同种型a,且

其中所述IL-18相关疾病或病症是伴有高水平的游离IL-18的慢性阻塞性肺病(COPD)或斯蒂尔病,

其中使用IL-18BP能够检测体液中游离IL-18的测定试验,所述受试者的体液已经定量为具有异常水平游离IL-18,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平5%。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平10%。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平20%。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平30%。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平40%。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平50%。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平60%。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平70%。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平80%。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平90%。

11. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平100%。

12. 根据权利要求1所述的用途,其中所述异常水平游离IL-18超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平100%以上。

13. 根据权利要求1所述的用途,其中与健康对照的 $\leq 4\text{pg/mL}$ 相比,所述受试者体液中的游离IL-18水平已经测定为 $\geq 5\text{pg/mL}$ 。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中,所述受试者体液中的游离IL-18水平测定为高达10000 pg/mL。

15. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物中缺失变体的比例低于30%。

16. 根据权利要求1所述的用途,其中组合物中缺失变体的比例低于20%。

17. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于15%。
18. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于10%。
19. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于7.5%。
20. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于5%。
21. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于2.5%。
22. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于1%。
23. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于0.5%。
24. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于0.25%。
25. 根据权利要求1所述的用途,其中组合中缺失变体的比例低于0.1%。
26. 根据权利要求1所述的用途,其中用于定量体液中的游离IL-18水平的测定试验包括步骤:
 - a) 将怀疑含有游离IL-18的体液样品接触IL-18BP,其中所述IL-18BP特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;
 - b) 允许IL-18BP结合游离IL-18;
 - c) 检测IL-18BP的结合,并确定样品中游离IL-18的含量。
27. 根据权利要求1所述的用途,其中所述IL-18BP是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP)。
28. 根据权利要求1所述的用途,其中待治疗的受试者已经接触过选自非甾体抗炎药(NSAIDS)、强的松、合成缓解病情抗风湿药(sDMARD)和免疫抑制剂的一种或多种化合物,但未显示出对治疗的反应或显示出对治疗不完全反应。
29. 根据权利要求28所述的用途,其中所述受试者对为期 ≥ 1 个月的至少5mg/天剂量的非甾体抗炎药(NSAIDS)和强的松,和/或为期 ≥ 3 个月的至少10mg/天剂量的合成缓解病情抗风湿药(sDMARD),未显示出对治疗的反应或不完全反应。
30. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合以多剂量/天施用于需要的受试者。
31. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合以多剂量/周施用于需要的受试者。
32. 根据权利要求1所述的用途,其中所述组合以多剂量/月施用于需要的受试者。
33. 根据权利要求1所述的用途,其中以每周剂施用所述组合。
34. 根据权利要求1所述的用途,其中以每周两剂施用所述组合。
35. 根据权利要求1所述的用途,其中以每周三剂施用所述组合。
36. 根据权利要求1所述的用途,其中以每周四剂施用所述组合。
37. 根据权利要求1所述的用途,其中每24h至48h施用所述组合。
38. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括0.5mg至600mg IL-18BP。
39. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括1mg至600mg IL-18BP。
40. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括0.5至5mg IL-18BP。
41. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括5至10mg IL-18BP。
42. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括10至20mg IL-18BP。
43. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括20至40mg IL-18BP。
44. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括40至80mg IL-18BP。
45. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括80至160mg IL-18BP。

46. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括160mg至320mg IL-18BP。
47. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括320mg至600mg IL-18BP。
48. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括0.5mg IL-18BP/kg体重至10mg IL-18BP/kg体重。
49. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括1mg IL-18BP/kg体重至8mg IL-18BP/kg体重。
50. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括2mg IL-18BP/kg体重至6mg IL-18BP/kg体重。
51. 根据权利要求1所述的用途,其中所述药物的单剂量包括1mg IL-18BP/kg体重至5mg IL-18BP/kg体重。
52. 根据权利要求1所述的用途,其中每24或48h施用0.5mg IL-18BP/kg体重至5mg IL-18BP/kg体重的单剂量。
53. 根据权利要求1所述的用途,其中每48h施用2mg IL-18BP/kg体重的单剂量。
54. 根据权利要求1所述的用途,其中所述疾病是成人斯蒂尔病,且其中持续治疗直至治疗的受试者显示出治疗反应。
55. 根据权利要求54所述的用途,其中持续治疗直至治疗的受试者显示出特征在于以下的治疗反应:
- (a) 在测量前24h,在不存在NSAID的情况下,体温的正常化;
 - (b) 关节肿胀和压疼的改善,和
 - (c) CRP的降低 $\geq 70\%$ 或CRP和铁蛋白正常化至参照值。
56. 根据权利要求55所述的用途,其中所述改善为 $\geq 20\%$ 。
57. 根据权利要求28所述的用途,其中所述免疫抑制剂是生物免疫抑制剂。

IL-18结合蛋白(IL-18BP)和抗体在炎性疾病中

技术领域

[0001] 本发明提供用于治疗白介素18(IL-18)相关疾病和病症的工具和方法,特别是用于治疗斯蒂尔病(Still's disease)的工具和方法。特别地,本发明公开了特异性地结合游离IL-18的抗体和IL-18结合蛋白(IL-18BP)用于此治疗中、和用于定量体液中的游离IL-18的分析试验中。

背景技术

[0002] 白介素-18(IL-18),也称作干扰素- γ 诱导因子,是由活化的巨噬细胞、枯否氏(Kupffer)细胞和其他细胞产生的细胞因子。IL-18结合IL-18受体并且诱导细胞介导的免疫力。IL-18细胞因子受体或IL-18细胞因子的缺陷(例如敲除)导致天然杀伤(NK)细胞活性和TH1反应受损。除其生理作用之外,IL-18还可以引起严重的炎性疾病。出于早期诊断这类病症的目的,因此需要定量预计患有这种病症的受试者体液中游离IL-18的水平。

[0003] 但是,目前,通常通过使用ELISA测定试验进行体液中IL-18水平的定量,所述ELISA测定试验包含对检测游离IL-18非特异的抗体。通过ELISA测定实现的结果受所用的结合靶抗原的第一抗体的特异性限制。迄今,仅可以使用市售抗体检出总IL-18水平,而迄今尚无针对游离IL-18的抗体。总IL-18的检测不适于评定游离IL-18水平,因为结合在复合物中的IL-18(例如与其天然拮抗剂IL-18结合蛋白(IL-18BP)结合的IL-18)具有降低的IL-18受体亲和力。另外,已知增加的IL-18水平经常与升高的IL-18BP水平相关。

[0004] 鉴于上述原因,确定总IL-18不足以作出IL-18相关疾病的适当诊断。这意味着,为了能够评定受试者体液中的游离IL-18水平以及为了作出IL-18相关疾病的适当诊断,将需要特异性结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18的检测工具。因此,目前尚不存在IL-18相关疾病或病症的有效治疗。

[0005] 一种伴随体液中提高的游离IL-18水平而发的疾病是斯蒂尔病。

[0006] 成人斯蒂尔病(AoSD)是1971年由E.Bywaters描述的不明病因的多因素自身炎性疾病{Bywaters,1971}。看来各种传染性物质起着重要作用,在遗传易感宿主中起着触发剂的作用{Bagnari等,2010}。该疾病的特征在于多病理成分,以及不同的临床表现、临床过程和预后。活动性疾病的最常见成分包括高热(high spiking fever)、一过性三文鱼样粉红色皮疹(evanescent salmon pink rash)、关节痛或关节炎、咽痛、肝脾肿大、变化的多系统累及。指示肝损伤、全身性炎性反应的各种实验室异常(如嗜中性白细胞增多、急性期反应物,包括高铁蛋白水平伴随其糖基化形式的低百分数,而类风湿因子和抗核抗体一致地是阴性)是该病症的重要特征{Bagnari等,2010}。在缺少特异性症状的情况下,诊断常常过于复杂,因此分类标准可能是有用的{Yamaguchi等,1992}。

[0007] AoSD的发病机理仍然未知,然而巨噬细胞、Th1和可能地Th17细胞激活似乎是疾病的细胞基础{Efthimiou等,2007}。由激活的免疫细胞产生的促炎性细胞因子,如IL-18、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IFN- γ ,负责疾病的临床和生化部分{Kawaguchi等,2001}。疾病过程的周期性以及IL-18和IL-1 β 的高水平使得天然免疫激活被考虑为中心致病事件。此外,最近已

经提出了炎性体的激活,并且这些特征一起促使将该疾病考虑在自身炎性疾病组中 {Pouchot和Arlet,2012} {Gattorno和Martini,2013}。

[0008] 在AoSD的情况中,IL-18显示为炎症级联的主要近端调节剂 {Kawaguchi等,2001}。与任何其他风湿性病症相比,IL-18在AoSD中达到更高的水平,并且,更重要地,在IL-18水平与疾病活性的临床和实验室标志物之间存在强相关 {Kawashima等,2001}。血清IL-18水平在成功治疗后的疾病缓解期间下降。

[0009] 目前用于AoSD的药物治疗方式,如缓解病情抗风湿药 (DMARD) 和皮质类固醇,很大程度上是经验主义的并且具有潜在不利的长期风险/益处特征。在纳入小患者群体的探索性临床试验中研究的靶向促炎性细胞因子的新生物制剂作为AoSD的治疗选项 {Fautrel, 2008} {Pouchot和Arlet,2011},正在兴起 {Mavragani等,2012}。迄今为止,尚未在安全性和功效方面获得结论性的一致结果。

[0010] 本发明通过组合下面两个方面提供了用于治疗斯蒂尔病的新机会:一方面对待治疗患者体液中游离IL-18进行真实定量,另一方面使用IL-18结合性蛋白 (IL-18BP) 或抗体 (特异性地结合游离IL-18) 治疗性靶向IL-18;由于中和IL-18并且阻断下游细胞因子 (如IL-6和TNF- α ,也参与AoSD的发病),本发明具有优于其他抗细胞因子生物制剂的显著竞争优势。

[0011] 伴随体液中提高水平的游离IL-18而发的另一组疾病,是自身炎性疾病。

[0012] 自身炎性疾病由天然免疫失调引起,典型地存在于儿童早期,伴随发热以及疾病特异性模式的全身体和器官特异性炎症和功能障碍。已经鉴定了许多自身炎性疾病遗传原因,并且已经在特定基因和不同自身炎性病症之间建立了相关性。致病基因、特定炎症通路和确定的疾病表型之间的分子联系,对于在常常难治的临床病症中合理疗法的鉴定,是一个实质性的进展。

[0013] IL-1阻断疗法一直是自身免疫病症治疗中重要的向前一步。在NLRP3相关的Cryopyrin-相关周期性综合征 (CAPS) 和IL-1受体拮抗剂缺陷 (DIRA) 中,IL-1阻断是非常有效的。然而,在其他自身免疫病症中,对治疗的反应一直限于传闻和个案报道。因此,IL-1阻断从CAPS延伸至其他自身炎性实体很大程度上是经验性的。

[0014] 其他儿童自身炎性病症涉及不同的遗传缺陷,触发其他细胞通路激活和不同介质的产生。炎性体组分NLRC4的自发激活性突变已经与重度早发性自身炎性病症伴复发性MAS样潮红相关,并且一些患者可能存在严重的小肠结肠炎。NLRC4突变还导致组成型IL-18分泌过多。

[0015] X-连锁的凋亡抑制因子 (XIAP) 常常与噬血细胞性-淋巴组织细胞增生症 (HLH) (一种MAS-样综合征) 相关,但也可以具有其他的疾病呈现表型。与患有NLRC4-MAS的患者和患有其他MAS-倾向性疾病的患者相似,具有XIAP缺陷和MAS-样表型的患者也显示出高水平的血清IL-18。

[0016] 本发明人已经观察到,与其他早发自身炎性病症 (如NOMID) 不同,在儿童MAS-样病症中单核细胞、巨噬细胞和可能的其他细胞类型组成型地产生和分泌IL-18并且存在血清游离IL-18;本发明人得出结论:IL-18阻断不仅是用于自身炎性疾病治疗的另一选择,而且还可能是用于这类患者的最适疗法。

[0017] 因此,本发明通过组合下面两个方面提供了用于治疗具有重度全身性炎症的儿童

自身炎症性疾病(以下称为:MAS-样儿科病症)的新机会:一方面对待治疗患者体液中游离IL-18进行真实定量,另一方面使用IL-18结合性蛋白(IL-18BP)或特异性地结合游离IL-18的抗体来治疗性靶向IL-18。

发明内容

[0018] 具体地,在第一个实施方案中,本发明提供了本文中定义的IL-18抑制剂,特别是IL-18结合蛋白(IL-18BP)或其活性片段或变体、或包含本文中定义的IL-18抑制剂,特别是IL-18BP或其活性片段或变体的组合物,用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗此类疾病或病症的用途,特别是在如下受试者中,在所述受试者中,已经使用能够检测体液游离IL-18的测定试验,定量了体液具有:

[0019] (i) 异常的游离IL-18水平,特别是超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平,特别是超过5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%,或100%以上的游离IL-18水平,和/或

[0020] (ii) 与健康对照受试者体液中的水平相比,体液中异常的游离IL-18/IL-18BP比率,特别是超过健康对照受试者体液中的比率1%、2.5%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%,或100%以上的游离IL-18/IL-18BP比率,

[0021] 所述测定试验包括IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物。

[0022] 在本发明的一个特定实施方案中,所述组合物基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体。

[0023] 在本发明的各进一步的实施方案中,所述缺失变体包括IL-18BP的C-末端的1至5个氨基酸残基的缺失和/或IL-18BP的N-末端的1至30个氨基酸残基的缺失。

[0024] 特别地,根据本发明的组合物中缺失变体的比例低于30%,特别低于20%,特别低于15%,特别低于10%,特别低于7.5%,特别低于5%,特别低于2.5%,特别低于1%,特别低于0.5%,特别低于0.25%,特别低于0.1%。

[0025] 这样的组合物可以通过纯化方法获得,所述方法包括:

[0026] ●通过离心从收集的细胞培养物上清液中除去细胞和细胞碎片、渗滤并转移至混合罐中;

[0027] ●浓缩非同质的IL-18BP并渗滤,特别是相对于碱性硼酸盐缓冲液,特别是高于pH7.5;

[0028] ●在阴离子交换树脂,特别是TMAE Hi-Cap阴离子交换树脂上捕获IL-18BP,以除去盐和细胞培养营养物;

[0029] ●用碱性缓冲液,特别是含有NaCl的硼酸盐缓冲液,洗脱IL-18BP;

[0030] ●使用五个另外的色谱步骤来使IL-18BP同质化,包括两个切向流过滤步骤和去除病毒的过滤步骤。

[0031] 这些另外的步骤特别包括:

[0032] ●通过固定化金属亲和性色谱,特别是在用铜活化的螯合琼脂糖快速流(Chelating Sepharose Fast Flow)树脂上,处理蛋白质制备物,以除去宿主细胞蛋白质。

[0033] ●洗脱蛋白质,特别是用醋酸铵。

[0034] ●将固定化金属亲和性色谱的洗脱物加载至疏水性电荷诱导色谱柱上,特别是MEP HyperCel上,以除去更多的宿主细胞蛋白质。

[0035] ●用碱性磷酸盐缓冲液,特别是含有丙二醇的磷酸盐缓冲液,洗脱产物。

[0036] ●通过渗滤,浓缩含有IL-18BP的洗脱物。

[0037] ●稀释渗滤的截留物,并调节至酸性pH,特别是用2-(N-吗啉代)乙烷磺酸(MES)缓冲液

[0038] ●通过离子交换色谱分离蛋白质,特别是通过加载于CM琼脂糖快速流柱上,以流通模式,以除去剩余的宿主细胞蛋白质(其保留在柱上)。

[0039] ●调节未结合级分至碱性pH,特别是使用四硼酸钠。

[0040] ●通过疏水性相互作用色谱柱分离来自离子交换色谱步骤的级分,特别是在苯基琼脂糖快速流上,进一步精制。

[0041] ●用含有高摩尔浓度硫酸铵的硼酸盐缓冲液预平衡柱子,并且通过递减硫酸铵的摩尔浓度,从柱子洗脱产物。

[0042] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物,并且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的组合物,包含氯化钠和/或氢氧化钠和/或磷酸钠缓冲液,特别是以0.01M至0.1M的浓度,特别是0.01M至0.05M,且尤其是0.01M。

[0043] 特别地,将本发明的所述组合物配制成为用于注射的无菌溶液,并且包含氯化钠、氢氧化钠和磷酸钠缓冲液,特别是以0.01M的浓度,

[0044] 在再另一个实施方案中,将本发明的IL-18抑制剂或包含本发明IL-18抑制剂的组合物,并且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的IL-18抑制剂或组合物,以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月施用于待治疗的受试者。

[0045] 特别地,本发明的IL-18抑制剂或包含本发明IL-18抑制剂的组合物以每周两剂、每周三剂、每周四剂来施用。

[0046] 在本发明的特定实施方案中,每24h至48h施用本发明的IL-18抑制剂或包含本发明IL-18抑制剂的组合物。

[0047] 在另一个特定实施方案中,单剂的本发明IL-18抑制剂或包含本发明IL-18抑制剂的组合物,并且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的IL-18抑制剂或组合物,包含10mg至600mg的IL-18抑制剂,特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体。

[0048] 特别地,单剂量包含10至20mg、20至40mg、40至80mg、80至160mg、160mg至320mg、或320mg至600mg的IL-18抑制剂,特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体。

[0049] 在特定实施方案中,单剂量或剂量单位包含0.5mg IL-18抑制剂/kg体重至10mg IL-18抑制剂/kg体重,特别是1mg IL-18抑制剂/kg体重至8mg IL-18抑制剂/kg体重,特别是2mg IL-18抑制剂/kg体重至6mg IL-18抑制剂/kg体重,特别是1mg IL-18抑制剂/kg体重至5mg IL-18抑制剂/kg体重。

[0050] 如上定义的单剂量或单位剂量可以分成几剂或剂量单位并经几个小时或一整天施用于待治疗的受试者。

[0051] 用于根据本发明的用途的IL-18抑制剂可以是本文中定义的并以SEQ ID NO显示的本发明抗体,或特别是本文中定义的本发明IL-18BP或其活性片段或变体,特别是人IL-18BP,特别是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP),且尤其是图12中显示为SEQ ID NO:7

的IL-18BP同种型a,或图12中显示为SEQ ID NO:390的同种型c。

[0052] 在特定实施方案中,以0.5mg IL-18抑制剂/kg体重至5mg IL-18抑制剂/kg体重的单剂量,每24或48h施用本发明的IL-18抑制剂,特别是IL-18BP,或包含本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)的组合物。

[0053] 在另一个特定实施方案中,将本发明的IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)或包含本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)的组合物,并且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的IL-18抑制剂或组合物,施用于待治疗的受试者,至少直至治疗的受试者显示出治疗反应。

[0054] 在一个实施方案中,本发明涉及用于根据之前任一项实施方案的用途的本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)或包含本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)的组合物,其中已经测定了体液中的游离IL-18水平为 $\geq 5\text{pg/ml}$,并且特别是高达 10000pg/mL ,相对地健康对照中为 $\leq 4\text{pg/mL}$ 。

[0055] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于根据之前任一项实施方案的用途的本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)或包含本发明IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)的组合物,其中用于定量体液中的游离IL-18水平的测定试验包括步骤:

[0056] a) 将怀疑含有游离IL-18的体液样品接触本发明的IL-18BP或抗体,所述IL-18BP或抗体特异性地结合游离IL-18但不结合复合物中结合的IL-18,并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;

[0057] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;

[0058] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并且测定样品中游离IL-18的含量。

[0059] 在多个实施方案中,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是本发明的组合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR包含表8中鉴定的抗体的相应重链CDR区段(具有表8第5排所示的序列)或基本上由表8中鉴定的抗体的相应重链CDR区段组成;并且所述抗体包含轻链可变(VK)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDR包括表8中鉴定的抗体的相应轻链CDR区段(具有表8第5排所示的序列)或基本上由表8中鉴定的抗体的相应轻链CDR区段组成。

[0060] 在特定实施方案中,在使用确定的IL-18摩尔浓度滴定抗体并使用质量作用定律从获得的 EC_{50} 值推导进行计算时,本发明的抗体以 $<2\text{pM}$ 至 $<20\text{pM}$ 的亲和力结合游离IL-18,特别是 $<2\text{pM}$ 至 $<15\text{pM}$,特别是 $<2\text{pM}$ 至 $<10\text{pM}$,特别是 $<2\text{pM}$ 至 $<5\text{pM}$,且尤其是 $<2\text{pM}$ 的亲和力。

[0061] 本发明的抗体不结合2013年9月05日提交的W0 2014/037899中公开的表位,特别是说明书第28和29页公开的表位。

[0062] 特别地,本发明的抗体不包含2013年9月05日提交的W0 2014/037899的序列表中公开的CDR和/或可变轻链和重链序列。

[0063] 特别地,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是本发明的组合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合

IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:

[0064] a) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310和SEQ ID NO:311中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313和SEQ ID NO:314中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0065] b) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316和SEQ ID NO:317中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319和SEQ ID NO:320中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0066] c) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322和SEQ ID NO:323中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:325和SEQ ID NO:326中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0067] d) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:328和SEQ ID NO:329中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:330、SEQ ID NO:331和SEQ ID NO:332中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0068] e) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:328和SEQ ID NO:329中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:334和SEQ ID NO:335中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0069] f) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:337和SEQ ID NO:338中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0070] g) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:339、SEQ ID NO:340和SEQ ID NO:341中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0071] h) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:343和SEQ ID NO:344中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0072] i) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:349和SEQ ID NO:350中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0073] j) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:351、SEQ ID NO:352和SEQ ID NO:353中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组

成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0074] k) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:354、SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:356中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0075] l) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:360、SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:362中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:363、SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:365中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0076] m) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:360、SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:362中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:366、SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:368中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0077] n) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:369、SEQ ID NO:370和SEQ ID NO:371中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:373和SEQ ID NO:374中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0078] o) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:375、SEQ ID NO:376和SEQ ID NO:377中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:379和SEQ ID NO:380中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;或

[0079] p) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:381、SEQ ID NO:382和SEQ ID NO:383中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:384、SEQ ID NO:385和SEQ ID NO:386中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成。

[0080] 本发明进一步涉及本发明的抗体,特别是包含本发明抗体的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,其中用作IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:表8中鉴定的抗体的重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述VH区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示的序列;以及表8中鉴定的抗体的轻链(VK)可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述VK区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示的序列。

[0081] 本发明进一步涉及本发明的抗体,特别是包含本发明抗体的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,其中用作IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:表8中鉴定的抗体的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据Chothia计算的序列;以及表8中鉴定的抗体的相

应轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据Chothia计算的序列。

[0082] 特别地,这些是如表8中所示的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6、131B4-2的CDR区段或CDR。

[0083] 特别地,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是包含本发明抗体的组合合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:

[0084] a) SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154和SEQ ID NO:155中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157和SEQ ID NO:158中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0085] b) SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160和SEQ ID NO:161中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163和SEQ ID NO:164中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0086] c) SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166和SEQ ID NO:167中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169和SEQ ID NO:170中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0087] d) SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175和SEQ ID NO:176中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0088] e) SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172和SEQ ID NO:173中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178和SEQ ID NO:179中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0089] f) SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181和SEQ ID NO:182中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190和SEQ ID NO:191中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0090] g) SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184和SEQ ID NO:185中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190和SEQ ID NO:191中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0091] h) SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187和SEQ ID NO:188中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190和SEQ ID NO:191中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0092] i) SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193和SEQ ID NO:194中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0093] j) SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196和SEQ ID NO:197中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0094] k) SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199和SEQ ID NO:200中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0095] l) SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205和SEQ ID NO:206中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208和SEQ ID NO:209中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0096] m) SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205和SEQ ID NO:206中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211和SEQ ID NO:212中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0097] n) SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214和SEQ ID NO:215中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217和SEQ ID NO:218中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0098] o) SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220和SEQ ID NO:221中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223和SEQ ID NO:224中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;或

[0099] p) SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226和SEQ ID NO:227中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229和SEQ ID NO:230中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0100] 本发明进一步涉及本发明的抗体,特别是包含本发明抗体的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,其中用作IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的抗体,是如下抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体或其功能部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,所述抗体包含:表8中鉴定的抗体的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据Kabat计算的序列;以及表8中鉴定的抗体的相应轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据Kabat计算的序列。

[0101] 特别地,这些是如表8中所示的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6、131B4-2的CDR区段或CDR。

[0102] 特别地,这些是如表8中所示的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6、131B4-2的CDR区段或CDR。

[0103] 特别地,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是包含本发明抗体的组合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:

[0104] a) SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232和SEQ ID NO:233中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235和SEQ ID NO:236中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0105] b) SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238和SEQ ID NO:239中所示的重链可变区的CDR1、

CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241和SEQ ID NO:242中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0106] c) SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244和SEQ ID NO:245中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247和SEQ ID NO:248中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0107] d) SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:251中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253和SEQ ID NO:254中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0108] e) SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:251中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:257中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0109] f) SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259和SEQ ID NO:260中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0110] g) SEQ ID NO:261、SEQ ID NO:262和SEQ ID NO:263中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0111] h) SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:265和SEQ ID NO:266中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0112] i) SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:271和SEQ ID NO:272中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0113] j) SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:274和SEQ ID NO:275中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0114] k) SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:277和SEQ ID NO:278中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0115] l) SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283和SEQ ID NO:284中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286和SEQ ID NO:287中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0116] m) SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283和SEQ ID NO:284中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289和SEQ ID NO:290中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0117] n) SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292和SEQ ID NO:293中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295和SEQ ID NO:296中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0118] o) SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298和SEQ ID NO:299中所示的重链可变区的CDR1、

CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301和SEQ ID NO:302中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;或

[0119] p) SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304和SEQ ID NO:305中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:308中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0120] 本发明进一步涉及本发明的抗体,特别是包含本发明抗体的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,其中用作IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:表8中鉴定的抗体的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据IMGT计算的序列;以及表8中鉴定的抗体的相应轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3具有表8中所示根据IMGT计算的序列。

[0121] 特别地,这些是如表8中所示的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6、131B4-2的CDR区段或CDR。

[0122] 特别地,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是包含本发明抗体的组合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:

[0123] a) SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28和SEQ ID NO:29中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0124] b) SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0125] c) SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:41中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0126] d) SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0127] e) SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0128] f) SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0129] g) SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:106中所示的重链可变区的CDR1、

CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0130] h) SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:112中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0131] i) SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0132] j) SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:65中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0133] k) SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123和SEQ ID NO:124中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0134] l) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137和SEQ ID NO:138中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0135] m) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:144中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0136] n) SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70和SEQ ID NO:71中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0137] o) SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76和SEQ ID NO:77中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;或

[0138] p) SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0139] 在多个实施方案中,用于根据之前任一项实施方案的用途中作为IL-18的抑制剂或作为捕获分子用于定量体液中游离IL-18的测定试验中的本发明抗体,特别是包含本发明抗体的组合物中使用的抗体,是在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能部分,所述抗体包含:

[0140] (a) SEQ ID NO:9的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:10的VK氨基酸序列;

[0141] (b) SEQ ID NO:11的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:12的VK氨基酸序列;

[0142] (c) SEQ ID NO:13的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VK氨基酸序列;

[0143] (d) SEQ ID NO:15的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:16的VK氨基酸序列;

[0144] (e) SEQ ID NO:15的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:17的VK氨基酸序列;

- [0145] (f) SEQ ID NO:18的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:19的VK氨基酸序列;
[0146] (g) SEQ ID NO:103的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:19的VK氨基酸序列;
[0147] (h) SEQ ID NO:109的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:19的VK氨基酸序列;
[0148] (i) SEQ ID NO:20的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:22的VK氨基酸序列;
[0149] (j) SEQ ID NO:21的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:22的VK氨基酸序列;
[0150] (k) SEQ ID NO:121的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:22的VK氨基酸序列;
[0151] (l) SEQ ID NO:129的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:135的VK氨基酸序列;
[0152] (m) SEQ ID NO:129的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:141的VK氨基酸序列;
[0153] (n) SEQ ID NO:23的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:24的VK氨基酸序列;
[0154] (o) SEQ ID NO:25的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:26的VK氨基酸序列;或
[0155] (p) SEQ ID NO:387的VH氨基酸序列和SEQ ID NO:19的VK氨基酸序列。

[0156] 在多个备选实施方案中,用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的本发明抗体,是与以上部分(a)-(p)中鉴定的任一项抗体具有70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、96%、97%、98%、99%、100%序列同一性的抗体。特别地,所述抗体在CDR中不具有任何序列修饰。在抗体人源化的过程中,可以在CDR外在框架结构域中进行修饰,用于避免或消除在人体中的免疫反应。

[0157] 本发明还包括编码本发明抗体(特别是以上部分(a)至(p)中所示的抗体)的多核苷酸。在本发明的各种特定实施方案中,所述多核苷酸具有序列表中SEQ ID NO:81和83;85和87、89和91、93和95、93和97、99和113、101和113、107和113、115和125、117和125、119和125、127和133、127和139、145和147、149和151中所示的序列。本发明还包括这样的多核苷酸,所述多核苷酸是以上序列对的互补序列、或在严格杂交条件下与所述序列杂交,并且编码与以上部分(a)-(p)中鉴定的任一项抗体具有70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、96%、97%、98%、99%、100%序列同一性的抗体,其中所述抗体在CDR中不具有任何序列修饰。

[0158] 用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的本发明抗体,可以是选自单克隆、多克隆、嵌合、单链、双特异性或双效性(bi-effective)、类人猿化(simianized)、人和人源化抗体的抗体。

[0159] 特别地,用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子用于测定试验中定量体液中的游离IL-18的本发明抗体,可以是人或人源化抗体。

[0160] 可以使用允许用正确折叠的蛋白质免疫的技术,通过用人白介素-18接种供体动物来制备本发明的抗体。在特定的实施方案中,在免疫之前,选择具有如下主要组织相容性复合物的遗传上修饰的供体动物,特别是小鼠,其中所述主要组织相容性复合物推测对结合IL-18BP的IL-18表面区表位敏感。免疫后,按照标准杂交瘤技术,从脾脏分离B细胞并杂交。将杂交瘤分拣至固体载体(特别是微量平板)上,并且随后测试靶向IL-18BP结合位点中包括的IL-18表位的单克隆抗-IL-18抗体的表达。可以在3个顺序选择步骤中进行筛选。

[0161] 第一步。在第一筛选中,用结合于载体(如Luminex珠)的IL-18筛选抗体,来选择表达单克隆抗-IL-18抗体的细胞。

[0162] 第二步。再次筛选,与IL-18BP竞争,但不与具有Fc抗体结构域的IL-18BP融合蛋白或其他类型的融合蛋白竞争,在IL-18BP结合位点上靶向IL-18的潜在抗体,以防止由于融

合肽造成的位阻引起的假抗体阳性候选物。

[0163] 然后将复合物暴露于生物素化的IL-18BP,以鉴别对之前鉴定的抗-IL-18抗体的干扰(参见表7, #2栏)。

[0164] 第三步。可以进行第三筛选,例如,使用载体结合的IL-18BP,特别是连接Luminex珠的IL-18BP,并随后与白介素-18复合,确保正确折叠的重组IL-18递呈给阳性抗体候选物。

[0165] 本发明进一步涉及本发明的IL-18抑制剂或包含本发明的IL-18抑制剂的组合物,用于根据本文中所述的本发明各个实施方案的用途,其中所述IL-18抑制剂是IL18BP,特别是人IL-18BP,特别是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP)。

[0166] 特别地,IL-18BP是IL-18BP的同种型a、b、c或d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是图12中SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:388-390所示的同种型a、b、c或d,且尤其是图12中SEQ ID NO:7所示的IL-18BP同种型a,或图12中SEQ ID NO:389显示的同种型c。

[0167] 以上同种型的混合物也可以用于本发明的组合物中,且特别是同种型a和同种型c的混合物。

[0168] 本发明的范围内还包括IL18BP的突变蛋白质、其片段、肽、功能性衍生物、功能性片段、级分、环状排列(circularly permuted)衍生物、包含IL-18BP的融合蛋白、其同种型或盐。

[0169] 特别地,本发明涉及IL-18BP,其是包含全部或部分IL-18BP的融合蛋白,与全部或部分免疫球蛋白融合,优选与免疫球蛋白的恒定区融合,并且其中融合后的蛋白仍然能够结合IL-18。更特别地,免疫球蛋白可以是IgG1或IgG2同种型,用于根据之前任一项实施方案的组合物中。

[0170] 在多个实施方案中,提供了本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP),或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,用于治疗IL-18相关疾病或病症,所述疾病或病症选自:慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease(COPD))、输血相关性肺损伤(transfusion-related lung injury)、支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia(BPD))、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome(ARDS))、斯蒂尔病(Still's disease)、特别是成人斯蒂尔氏病(Adult Still's disease)或幼年型斯蒂尔氏病(juvenile Still's disease)、幼年类风湿性关节炎(juvenile rheumatoid arthritis(JRA))、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis(JIA))、全身型幼年特发性关节炎(systemic onset juvenile idiopathic arthritis(SoJIA))、幼年特发性关节炎全身型(systemic juvenile idiopathic arthritis(sJIA))、间质性肺病(interstitial lung disease(ILD))、巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome(MAS))、包括原发性、继发性和复发性MAS、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(hemophagocytic lymphohistiocytosis(HLH))、与穿孔素(perforin)、munc 13-4和18-2及synthaxin 11基因缺陷相关的家族性(遗传性)噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHLH)、免疫缺陷例如Chédiak-Higashi综合征(Chédiak-Higashi syndrome(CHS))、Griscelli综合征(Griscelli syndrome(GS))、X连锁淋巴组织增生综合征(X-linked lymphoproliferative syndrome(XLP2))、X连锁凋亡抑制蛋白缺陷(X-

linked inhibitor of apoptosis protein deficiency (XIAP))、与感染(尤其是疱疹病毒、如EBV和其他病原体)相关的获得性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、Cryopyrin相关周期性综合征(Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS))、包括家族性寒冷性自身炎症性综合征(Familial Cold Auto-inflammatory Syndrome (FCAS))、Muckle Well综合征(Muckle Well Syndrome (MWS))和新生儿期发病的多系统炎症性疾病(Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease (NOMID))、与NLRC4突变相关的自身炎症综合征(autoinflammatory syndrome associated with NLRC4 mutations)、巨细胞性动脉炎(Giant Cell Arteritis (GCA))、化脓性关节炎(Pyogenic arthritis)、坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum)和痤疮(acne) (PAPA)、地图样萎缩(geographic atrophy)、结节病(sarcoidosis)、肺结节病(pulmonary sarcoidosis)、特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis)、囊性纤维化(cystic fibrosis)、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension)、哮喘(asthma)、支气管扩张症(bronchiectasis)、心力衰竭(heart failure)、缺血性心脏病(ischemic heart disease)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis (ALS))、动脉粥样硬化(atherosclerosis)、干眼病(dry eye disease (DED))、角膜炎(keratitis)、角膜溃疡和磨损(corneal ulcer and abrasion)、角膜新生血管形成(corneal neovascularization)、病理性眼内新生血管形成(pathological intraocular neovascularization)、虹膜炎(iritis)、青光眼(glaucoma)、黄斑变性(macular degeneration)、**Sjögren**综合征(Sjögren's syndrome)、自身免疫性葡萄膜炎(autoimmune uveitis)、**Behçet**病(Behçet's disease)、结膜炎(conjunctivitis)、过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis)、眼睑皮炎(dermatitis of eyelid)、1型糖尿病(diabetes type 1)、2型糖尿病(diabetes type 2)、非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD))、脂肪性肝炎(steato hepatitis)、实体器官和造血干细胞移植(solid organ and hematologic stem cell transplantation)、缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury)、家族性地中海热(familial Mediterranean fever (FMF))、肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征(tumor necrosis factor receptor 1-associated periodic syndromes (TRAPS))、高IgD综合征(hyper-IgD syndromes) (甲羟戊酸激酶基因突变)、痛风(gout)、Schnitzler综合征(Schnitzler syndrome)、韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis) (也称作肉芽肿病伴多血管炎(granulomatosis with polyangitis (GPA)))、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、炎症肠病(inflammatory bowel disease (IBD)) (如克罗恩病(Crohn's disease)、早发型炎症肠病(early onset inflammatory bowel disease (EOIBD))、极早发型炎症肠病(very EOIBD (VEOIBD))、婴儿IBD (infantile IBD)、新生儿IBD (neonatal IBD))、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、免疫球蛋白-4 (IgG4) 相关疾病(immunoglobulin-4 (IgG4) - related diseases)、Blau综合征(Blau syndrome) (NOD-2突变) 和干细胞治疗。

[0171] 在一个实施方案中,提供了本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,用于儿童自身炎症性疾病或病症的治疗中,特别是MAS-样儿科疾病或病症。

[0172] 在特定的实施方案中,待用本发明的IL-18抑制剂或包含所述IL-18抑制剂的本发明组合物治疗的MAS-样儿科疾病或病症,是具有重度全身性炎症的IL-18相关儿童自身炎

性疾病或病症。

[0173] 特别地,具有重度全身性炎症的自身炎性疾病或病症由NLRC4突变引起和/或与XIAP缺陷相关,特别是由XIAP/BIRC4中的突变引起的XIAP缺陷。

[0174] 本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP),或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,因此可以用于治疗由XIAP/BIRC4中的突变引起的X连锁淋巴组织增生综合征2(XLP2)和/或治疗与XIAP/BIRC4突变引起的单基因XIAP缺陷相关的重度早发型噬血细胞性淋巴组织细胞增生症/MAS(HLH/MAS)。

[0175] 在特定的实施方案中,本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,可以用于治疗小肠结肠炎,特别是克罗恩样小肠结肠炎,所述小肠结肠炎由XIAP缺陷引起或与XIAP缺陷相关,特别是由XIAP/BIRC4中的突变引起的XIAP缺陷。

[0176] 在特定的实施方案中,本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,可以用于治疗早发型炎性肠病(E0IBD)、极早发型炎性肠病(VE0IBD)、婴儿IBD、新生儿IBD(特别是在低于5岁的年龄组中),所述炎性肠病具有不同的遗传缺陷,如IL-10、XIAP、NCF2、MEFV、LRBA、IL-10R、普通变异型免疫缺陷(CVID)、CD19、MSH5等的突变/变体,并且对常规治疗具有差的反应。

[0177] 在另一个特定实施方案中,本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,可以在具有XIAP缺陷(特别是由XIAP/BIRC4中的突变引起的XIAP缺陷)的患者中,在病毒感染发生前或在使用抗病毒剂治疗清除病毒后,用于降低对病毒感染(特别是EBV和/或CMV感染)的易感性。

[0178] 在本发明的多个实施方案中,本文中描述的具有重度全身性炎症的自身炎性疾病或病症,伴有高水平的IL-18和游离IL-18。

[0179] 在本发明的一个实施方案中,将本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,用于治疗患有儿童自身炎性疾病或病症的受试者,例如MAS-样儿科疾病或病症(特别是本文中定义的各种实施方案中),所述受试者之前已经用选自如下的一种或多种化合物治疗,但未显示出对治疗的反应或显示出对治疗具有不完全反应:非甾体抗炎药(NSAIDS)、强的松;合成的缓解病情抗风湿药(sDMARD)、免疫抑制剂和生物学免疫抑制剂。

[0180] 在本发明的另一个实施方案中,本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)的组合物,用于治疗作为PAPA综合征一部分的无菌性关节炎、坏疽性脓皮病和痤疮的早期发作事件。

[0181] 在本发明的多个实施方案中,用于儿童自身炎性疾病或病症(特别是本文中所述的MAS-样儿科疾病或病症)治疗的IL-18抑制剂,是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体,包含本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体的组合物。在本发明的特定实施方案中,包含本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体的组合物,基本上不含IL-18BP的N-端

和/或C-端缺失变体。

[0182] 在本发明的另一个特定实施方案中,IL-18BP是人IL-18BP,特别是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP)。

[0183] 特别地,IL-18BP选自人IL-18BP的同种型a、b、c和d,特别是同种型a、特别是同种型c、特别是如图12中所示同种型a、b、c或d,且尤其是图12中SEQ ID NO:7所示的IL-18BP同种型a,或图12中SEQ ID NO:389所示的同种型c。

[0184] 上述同种型的混合物也可以用于本发明的组合物中,且特别是同种型a和同种型c的混合物。

[0185] 本发明的范围内还包括IL18BP的突变蛋白质、其片段、肽、功能性衍生物、功能性片段、部分(fraction)、环状排列衍生物、包含IL-18BP的融合蛋白、同种型或其盐。

[0186] 在本发明的多个实施方案中,IL-18抑制剂(特别是本发明的IL-18BP)或包含所述IL-18抑制剂(特别是本发明的IL-18BP)的组合物,用于哺乳动物(特别是人)的治疗。

[0187] 在特定的实施方案中,本发明的IL-18BP或包含本发明的IL-18BP的组合物,并且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的IL-18BP或包含本发明的IL-18BP的组合物,以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月,施用于待治疗的受试者。

[0188] 特别地,以每周两剂、每周三剂、每周四剂来施用本发明的IL-18BP或包含本发明的IL-18BP的组合物。

[0189] 在本发明的特定实施方案中,每24h至48h施用本发明的IL-18BP或包含本发明的IL-18BP的组合物。

[0190] 在特定的实施方案中,单剂量或剂量单位包含0.5mg IL-18BP/kg体重至10mg IL-18BP/kg体重,特别是1mg IL-18BP/kg体重至8mg IL-18BP/kg体重,特别是2mg IL-18BP/kg体重至6mg IL-18BP/kg体重,特别是1mg IL-18BP/kg体重至5mg IL-18BP/kg体重。

[0191] 在本发明的一个实施方案中,人IL-18BP同种型a或包含人IL-18BP同种型a的组合物,以1mg IL-18BP/kg体重的单剂量,每48h施用于患有儿童自身炎症性疾病或病症,特别是MAS-样儿科疾病或病症(如本文中多个实施方案中所述)的儿童患者。

[0192] 在特定的实施方案中,本发明的组合物用于根据之前任一项实施方案的用途,用于治疗斯蒂尔病,特别是幼年型斯蒂尔病,但尤其是成人斯蒂尔病(AoSD)。

[0193] 特别地,组合物包含IL-18BP,并且待治疗的受试者已经诊断为患有斯蒂尔病,特别是基于存在至少两个主要Yamaguchi标准和任选地炎症标志物的升高而诊断为斯蒂尔病。

[0194] 所述至少两个主要Yamaguchi标准选自:

[0195] i. >39°C的温度>1周

[0196] ii. 白细胞增多>10,000/mm³,具有>80%PMN

[0197] iii. 典型的皮疹

[0198] iv. 关节痛(Arthralgias)>2周

[0199] 在一个实施方案中,待用本发明的组合物并且根据之前公开的任一项施用方案治疗的受试者,之前已经接触过非甾体抗炎药(NSAIDS)和/或强的松和/或合成的缓解病情抗风湿药(sDMARD),但没有治疗反应或具有不完全的治疗反应。

[0200] 特别地,所述受试者已经暴露过至少5mg/天剂量的非甾体抗炎药(NSAIDS)和/或

强的松 ≥ 1 月,和/或暴露过至少10mg/天剂量的合成缓解病情抗风湿药(sDMARD) ≥ 3 月。

[0201] 在本发明的特定实施方案中,根据之前任一项的实施方案用于治疗斯蒂尔病(特别是幼年型斯蒂尔病,且尤其是成人斯蒂尔病(AoDS))的所述组合物,基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体。

[0202] 在本发明各种进一步的实施方案中,所述缺失变体包含IL-18BP的C-末端的1至5个氨基酸残基的缺失和/或IL-18BP的N-末端的1至30个氨基酸残基的缺失。

[0203] 特别地,根据本发明的组合物中缺失变体的比例低于30%,特别低于20%,特别低于15%,特别低于10%,特别低于7.5%,特别低于5%,特别低于2.5%,特别低于1%,特别低于0.5%,特别低于0.25%,特别低于0.1%。

[0204] 在进一步的实施方案中,本发明的组合物,并且特别是根据之前任一项实施方案用于治疗斯蒂尔病(特别是幼年型斯蒂尔病,且尤其是成人斯蒂尔病(AoDS))的组合物,包含氯化钠和/或氢氧化钠和/或磷酸钠缓冲液,特别是以0.01M至0.1M的浓度,特别是0.01M至0.05M,且尤其是0.01M浓度。

[0205] 特别地,所述组合物配制成注射用无菌溶液,并包含氯化钠、氢氧化钠和磷酸钠缓冲液,特别是以0.01M的浓度。

[0206] 在一个实施方案中,通过皮下(s.c.)注射来施用根据本发明的组合物。特别地,变换s.c.注射部位,特别地注射部位可以在大腿外侧和前腹壁各象限。特别地,在相同身体区域内但非完全相同的注射部位,施予构成本发明组合物单剂量的多个分注射。

[0207] 在一个实施方案中,在施用前,使组合物达到室温,特别是18-25℃。

[0208] 再在另一个实施方案中,本发明的组合物,并且特别是根据之前任一项实施方案用于治疗斯蒂尔病(特别是幼年型斯蒂尔病,且尤其是成人斯蒂尔病(AoDS))的组合物,以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月,施用于待治疗的受试者。

[0209] 特别地,以每周两剂、每周三剂、每周四剂来施用所述组合物。

[0210] 在特定的实施方案中,本发明的组合物(且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的组合物)的单剂量包含10mg至600mg IL-18BP。

[0211] 特别地,单剂量包含10至20mg,20至40mg,40至80mg,80至160mg,160mg至320mg或320mg至600mg IL-18BP。

[0212] 在另一个特定实施方案中,本发明的组合物(且特别是用于根据之前任一项实施方案的用途的组合物)施用于待治疗受试者,至少直至受试者显示出治疗反应。

[0213] 特别地,所述治疗反应的特征在于:

[0214] (a) 在测量前24h,在不存在第二种药物(如NSAID)的情况下,体温的正常化(腋窝测量的正常范围为36.3℃至37.4℃);

[0215] (b) 关节肿胀和压疼的改善($\geq 20\%$)和,

[0216] (c) C-反应蛋白(CRP)的降低 $\geq 70\%$ 、或CRP和铁蛋白正常化至参照值。

[0217] 在本发明的一个实施方案中,根据之前任一项实施方案用于治疗斯蒂尔病(特别是幼年型斯蒂尔病,且尤其是成人斯蒂尔病(AoSD))的组合物,包含本文中在多个实施方案中公开的本发明抗体。

[0218] 在一个实施方案中,本发明涉及本发明组合物用于根据之前任一项实施方案的用途,其中与健康对照中的 $\leq 4\text{pg/mL}$ 相比,体液中的游离IL-18水平已经测定为 $\geq 5\text{pg/mL}$,并

且特别地高达100pg/mL,特别为6pg/mL至50pg/mL,特别为8pg/mL至35pg/mL。

[0219] 在一个实施方案中,本发明提供了本发明的组合物用于根据之前任一项实施方案的用途,其中所述IL-18相关疾病或病症是IL-18诱导的全身性炎症表现和选自以下的相关共病:肺气肿、组织炎症、组织破坏、肺切除、脉管系统消失、内皮细胞凋亡、粘液化生、心脏肥大、肺组织中VEGF的减少、肺血管损失、血管肌化(vessel muscularization)、血管重塑、胶原沉积、肺中的异常弹性蛋白层、纤维化气道重塑、气室扩大(airspace enlargement)、慢性气道和肺血管重塑、以及肺功能减低。

[0220] 在一个实施方案中,提供本发明的组合物用于根据之前任一项实施方案的用途,用于治疗IL-18相关疾病或病症,所述疾病或病症是由抽烟、二手烟暴露、一般空气污染物诱发的慢性阻塞性肺病(COPD)综合征的一部分,并且特征在于存在可逆性差的气流受限(poorly reversible airflow limitation)。

[0221] 特别地,IL-18相关疾病或病症与异质性COPD疾病的多组分(multi-components)及病毒或细菌感染引起的COPD恶化相关。

[0222] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、心脏病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、干眼病和/或1型糖尿病和/或2型糖尿病的治疗中。

[0223] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于慢性阻塞性肺病(COPD)的治疗中。

[0224] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于心脏病的治疗中。

[0225] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于干眼病的治疗中。

[0226] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于肌萎缩侧索硬化(ALS)的治疗中。

[0227] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于1型糖尿病和/或2型糖尿病的治疗中。

[0228] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于斯蒂尔病的治疗中。

[0229] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于成人斯蒂尔病的治疗中。

[0230] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于幼年型斯蒂尔病的治疗中。

[0231] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于幼年类风湿性关节炎(JRA)的治疗中。

[0232] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于幼年特发性关节炎(JIA)的治疗中。

[0233] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)的治疗中。

[0234] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于幼年特发性关节炎全身型(sJIA)的治疗中。

[0235] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于间质性肺病(ILD)的治疗中。

[0236] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于巨噬细胞活化综合征(MAS)的治疗中。

[0237] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)的治疗中。

[0238] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于与穿孔素、munc 13-4基因缺陷相关的家族性(遗传性)噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHLH)的治疗中。

[0239] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于synthaxin11的治疗中。

[0240] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于免疫缺陷的治疗中。

[0241] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于Chédiak-Higashi综合征(CHS)的治疗中。

[0242] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于Griscelli综合征(GS)的治疗中。

[0243] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于X连锁淋巴组织增生综合征(XLP)的治疗中。

[0244] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于与感染(尤其是疱疹病毒、如EBV和其他病原体)相关的获得性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的治疗中。

[0245] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于Cryopyrin相关周期性综合征(CAPS)的治疗中。

[0246] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于家族性寒冷性自身炎症性综合征(FCAS)的治疗中。

[0247] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于Muckle Well综合征(MWS)的治疗中。

[0248] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于新生儿期发病的多系统炎性疾病(NOMID)的治疗中。

[0249] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于与NLRC4突变相关的自身炎症综合征的治疗中。

[0250] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于巨细胞性动脉炎(GCA)的治疗中。

[0251] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于地图样萎缩的治疗中。

[0252] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于结节病、肺结节病的治疗中。

[0253] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于输血相关性肺损伤的治疗中。

[0254] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于支气管肺发育不良(BPD)的治疗中。

[0255] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的治疗中。

- [0256] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于间质性肺病(ILD)的治疗中。
- [0257] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于特发性肺纤维化的治疗中。
- [0258] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于囊性纤维化的治疗中。
- [0259] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于肺动脉高压的治疗中。
- [0260] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于哮喘的治疗中。
- [0261] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于支气管扩张的治疗中。
- [0262] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于心力衰竭的治疗中。
- [0263] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于缺血性心脏病的治疗中。
- [0264] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于动脉粥样硬化的治疗中。
- [0265] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于肌萎缩侧索硬化的治疗中。
- [0266] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于干眼病的治疗中。
- [0267] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于角膜炎的治疗中。
- [0268] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于角膜溃疡和磨损的治疗中。
- [0269] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于角膜新生血管形成的治疗中。
- [0270] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于病理性眼内新生血管形成的治疗中。
- [0271] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于虹膜炎的治疗中。
- [0272] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于青光眼的治疗中。
- [0273] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于黄斑变性的治疗中。
- [0274] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于**Sjögren**综合征的治疗中。
- [0275] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于自身免疫性葡萄膜炎的治疗中。
- [0276] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于**Behçet**病的治疗中。
- [0277] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于结膜炎,特别是过敏性结膜炎的治疗中。
- [0278] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于眼睑皮炎的治疗中。
- [0279] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)的治疗中。

[0280] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于脂肪性肝炎的治疗中。

[0281] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于实体器官和造血干细胞移植的治疗中。

[0282] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于缺血性再灌注损伤的治疗中。

[0283] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于家族性地中海热的治疗中。

[0284] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于肿瘤坏死因子受体1-相关的周期性综合征的治疗中。

[0285] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于cyropyrimin-相关的周期性发热综合征的治疗中。

[0286] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于高-IgD综合征的治疗中。

[0287] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于痛风的治疗中。

[0288] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于Schnitzler综合征的治疗中。

[0289] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于韦格纳肉芽肿的治疗中。

[0290] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于桥本氏甲状腺炎的治疗中。

[0291] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于克罗恩病的治疗中。

[0292] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于溃疡性结肠炎的治疗中。

[0293] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于免疫球蛋白-4(IgG4)-相关疾病的治疗中。

[0294] 本发明还提供了之前任一项实施方案中公开的组合物,用于干细胞疗法的治疗中。

[0295] 使用本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL18BP)的组合物对根据之前任一项实施方案的任一种IL-18相关疾病或病症的治疗,包括预防、阻止、缓解或逆转与所述疾病或病症相关的症状。

[0296] 在多个其它实施方案中,本发明涉及本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL-18BP)或包含本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的本发明的IL18BP)的组合物,用于根据之前任一项实施方案的用途,其中

[0297] ●与未治疗的患有所述疾病或病症的受试者相比,IFN γ 、IL-13或IL17A提高的表达被改变,特别是被抑制;和/或

[0298] ●通过捕获和中和组织和循环中过量的游离IL-18,IL-18BP对游离IL-18的结合抵消了IL-18/IL-18BP的不平衡;和/或

[0299] ●IL-18BP抑制嗜中性粒细胞对肺的浸润,特别是通过缓减肺气道中G-CSF的释放;和/或

[0300] ●限制或抑制IL-18结合,特别是游离IL-18与IL-18R的结合,且尤其是游离IL-18与IL-18R α 的结合;和/或

[0301] ●IL-18BP降低IL-18与IL-18受体的结合,特别是与IL-18R α 的结合,降低至少5%,特别是至少10%,特别是至少15%,特别是至少20%,特别是至少25%,特别是至少30%,特别是至少40%,特别是至少45%,特别是至少50%,特别是至少55%,特别是至少60%,特别是至少65%,特别是至少70%,特别是至少75%,特别是至少80%,至少是至少85%,特别是至少90%,特别是至少95%,特别是100%;和/或

[0302] ●通过限制或阻止IL-18结合IL-18受体(IL-18R),尤其是游离IL18结合IL-18R α , IL-18BP中和游离IL-18。

[0303] 在多个实施方案中,本发明通过组合下面两个方面提供了用于治疗具有重度全身性炎症的儿童自身炎性疾病(以下称为:MAS-样儿科病症)和/或与其相关症状的新机会:一方面对待治疗患者体液中游离IL-18进行真实定量,另一方面使用IL-18结合性蛋白(IL-18BP)或特异性地结合游离IL-18的抗体来治疗性靶向IL-18。

[0304] 特别地,在一个实施方案中,本发明提供了IL-18抑制剂,特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体,或包含所述IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)的组合物,在患有如下疾病或病症的患者中,用于治疗儿童自身炎性疾病或病症的用途,特别是用于治疗MAS-样儿科疾病或病症和/或与其相关症状的用途。

[0305] 特别地,所述患者是哺乳动物,特别是人。

[0306] 在本发明的特定实施方案中,MAS-样儿科疾病或病症是具有重度全身性炎症的IL-18相关儿童自身炎性疾病或病症。

[0307] 特别地,本文中提供了IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)、或包含所述IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)的组合物,用于治疗由NLRC4突变引起的具有重度全身性炎症的儿童自身炎性疾病或病症和/或与其相关的症状。

[0308] NLRC4突变可以导致提高的NLRC4-炎性体激活和NLRC4-介导的巨噬细胞活化综合征(MAS)。该疾病的明显特征是高水平的IL-18以及高水平的其他细胞因子。临床上,该病症的特征在于发烧、不适、脾肿大、呕吐、便溏以及小肠和结肠累及的反复发作。

[0309] 在另一个特定实施方案中,本发明提供了IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)或包含所述IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)的组合物,用于治疗由XIAP缺陷引起的具有重度全身性炎症的儿童自身炎性疾病或病症和/或与其相关的症状。

[0310] 特别地,本发明提供了IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)或包含所述IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)的组合物,用于治疗由XIAP/BIRC4突变引起的X连锁淋巴组织增生综合征2(XLP2)。

[0311] XIAP中的突变可以导致XIAP缺陷。

[0312] XIAP缺陷是出现在男性中的儿科疾病,并且可以在生命的极早期呈现出来。最常见的临床表现是HLH(54%)、反复性脾肿大(57%)和炎性肠病(IBD,26%)。

[0313] XIAP在小鼠中以及可能在人类中是NLRP3的有效负调节剂,并且也是NLRC4炎性体的有效负调节剂。NLRC4超活化导致髓样细胞组成型地产生IL-18。

[0314] XIAP缺陷和不同疾病表型中的功能丧失性突变只是得到了部分解释。

[0315] XIAP缺陷患者中观察到的这些表型之一是对病毒感染(EBV、CMV)的易感性增强。推测XIAP可能是病毒特异性T细胞存活所必需的。

[0316] 进一步发现了XIAP缺陷还增强对HLH的易感性。

[0317] 显示出XIAP缺陷的患者共同地出现频繁复发的噬血细胞性-淋巴组织细胞增生症(HLH)。患有HLH的患者伴有发烧、血球减少、肝脾肿大、肝功能障碍、凝血异常和噬血细胞现象(hemophagocytosis)。

[0318] 与FHL和XLP-1不同,XIAP缺陷中由EBV引发的HLH,与看上去正常的NK和CD8+T细胞的细胞毒性反应缺陷不相关。

[0319] 此外,患有XIAP缺陷的患者常常显示出非常严重的小肠结肠炎。已经报道了大约20%的XIAP缺陷患者罹患克罗恩样顽固性小肠结肠炎,对皮质类固醇、免疫抑制剂和抗-TNF剂的反应差。

[0320] 对于XIAP缺陷与克罗恩样疾病的相关性的一个潜在分子解释基于如下事实:NOD-诱导的NF- κ B激活经由XIAP的BIR2结构域与NOD1/2-相互作用蛋白RIP2之间的间接相互作用而依赖于XIAP。实际上,XIAP通过其促进受体相互作用蛋白激酶2(RIPK2)(NF- κ B激活的诱导剂)泛素化的能力,有助于NOD1/2的信号传导。

[0321] 因此,XIAP表达的缺乏导致NOD1/2信号传导的缺乏,导致NF- κ B激活不足。由于肠道中抗细菌反应的分泌受损,不完全的NF- κ B激活被认为与CD-样病症相关。

[0322] 最近,由于发现XIAP参与Dectin-1(一种涉及真菌感染控制的模式识别受体)的功能,XIAP的作用被延伸到天然免疫中。在此模型中,XIAP显示出是Dectin-1被其配体激活后NF- κ B和MAPK激活、细胞因子产生和吞噬作用必需的。

[0323] 在另一个实施方案中,提供了本发明的IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体),或包含所述IL-18抑制剂(特别是本文中定义的IL-18BP或其活性片段或变体)的组合物,用于治疗早发型炎性肠病(EOIBD),特别是在本文中定义的年龄组中。

[0324] 考虑到在单基因IBD患者的多个相关亚组(如患有XIAP缺陷、慢性肉芽肿病[CGD]或其他嗜中性粒细胞缺陷的患者)中发病年龄常常大于2岁时,提出在婴儿IBD和A1a EOIBD之间的年龄组是有道理的。另一方面,从7岁龄开始,诊断为常规多基因IBD(特别是CD)的患者频率显著提高。这导致单基因IBD相对集中在发病年龄小于6岁的那些患者中。

[0325] IBD位置、进展以及治疗反应具有年龄相关的特征。发病年龄可以提供关于IBD类型及其相关基因性状的信息:

[0326] 1) 具有IL-10信号传导缺陷的患者具有极早发的该疾病,通常发生在生命的头一个月期间。

[0327] 2) 儿童发病型IBD(Pediatric onset IBD)是保留用于疾病开始于年龄17岁之前的患者的术语。

[0328] 3) 儿科群体(pediatric population)的进一步亚分组证明了疾病开始于10岁前的早发型IBD(EOIBD)患者。

- [0329] 4) 极早发型IBD (VEOIBD) 用于年龄小于6岁的患者。
- [0330] 极早发型炎症肠病 (VEOIBD) , ≤ 5 岁龄诊断的IBD, 常常呈现出较晚发作的IBD不同的且更严重的表型。
- [0331] 5) 婴儿IBD, 用于疾病开始时小于2岁的患者。
- [0332] 6) 新生儿IBD
- [0333] VEOIBD具有4.37/100000儿童的估算发病率和14/100000的流行率。
- [0334] 大部分在7-10岁后发病的IBD病例与遗传易感性的多基因贡献相关。
- [0335] 称为单基因IBD的病症倾向于在较早年龄出现。数据表明, 在所有IBD患者中具有IBD样表现的单基因病症的百分数与发病年龄逆相关。
- [0336] 早发型炎症肠病 (EIOBD) 的潜在机制是不同的遗传缺陷, 如IL-10、XIAP、NCF2、MEFV、LRBA、IL-10R、普通变异型免疫缺陷 (CVID) 、CD19、MSH5等的突变/变体, 并且对常规治疗具有差的反应。
- [0337] VEOIBD的最常见潜在机制是损害IL-10信号传导 (IL-10、IL-10Ra、IL-10Rb) 的单基因病症, 和由功能丧失性突变引起的XIAP缺陷。如上所述, XIAP缺陷与血清中以及可能肠道区室中高水平的IL-18相关。
- [0338] 因为这些实体不响应一线免疫抑制剂, 甚至生物制剂 (如抗-TNF) , 因此能稳定疾病的治疗是尚未满足的医学需求。
- [0339] 因此, 本发明提供了用于治疗上述病症和/或与其相关症状的可选方案。
- [0340] 在一个实施方案中, 本发明涉及本发明的抗体, 特别是包含本发明的抗体的组合物, 用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗该疾病的用途。
- [0341] 在一个实施方案中, 本发明涉及在样品中或在原位测定游离IL-18量的方法, 包括检测本文中定义的本发明IL-18BP或抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合, 方法包括步骤:
- [0342] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触本文中定义的本发明IL-18BP或抗体, 其特异性地结合游离IL-18, 但不结合复合物中结合的IL-18, 并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;
- [0343] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;
- [0344] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并测定样品中游离IL-18的含量。
- [0345] 在一个实施方案中, 本发明涉及在患者中诊断IL-18相关疾病或病症, 特别是本文中定义的IL-18相关疾病或病症的方法, 包括检测本文中定义的本发明IL-18BP或抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合, 方法包括步骤:
- [0346] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触本文中定义的本发明IL-18BP或抗体, 其特异性地结合游离IL-18, 但不结合复合物中结合的IL-18, 并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;
- [0347] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;
- [0348] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并测定样品中游离IL-18的含量;
- [0349] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者的样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较。
- [0350] 在一个实施方案中, 本发明涉及在患者中诊断IL-18相关疾病或病症的易感性, 特

别是之前任一项实施方案中定义的IL-18相关疾病或病症的易感性方法,包括检测本文中定义的本发明IL-18BP或抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合,方法包括步骤:

[0351] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触本文中定义的本发明IL-18BP或抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;

[0352] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;

[0353] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并测定样品中游离IL-18的含量;

[0354] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0355] 其中与获自健康患者的正常对照值相比,样品中所述游离IL-18含量的提高,表明所述患者患有或有危险罹患之前任一项实施方案中定义的疾病或病症。

[0356] 在一个实施方案中,本发明涉及在患者中在用之前任一项实施方案中定义的组合物治疗后监控最小残余疾病的方法,其中所述方法包括:

[0357] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触本文中定义的本发明IL-18BP或抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;

[0358] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;

[0359] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并测定样品中游离IL-18的含量;

[0360] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0361] 其中与获自健康患者的正常对照值相比,样品中所述游离IL-18含量的提高,表示所述患者仍患有最小残余疾病。

[0362] 在一个实施方案中,本发明涉及用于预测患者对之前任一项实施方案中定义的组合物治疗的反应性的方法,其中所述方法包括:

[0363] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触本文中定义的本发明IL-18BP或抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且起到游离IL-18的捕获分子的作用;

[0364] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;

[0365] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并测定样品中游离IL-18的含量;

[0366] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0367] 其中样品中所述游离IL-18含量的降低表示所述患者具有高的治疗反应可能性。

[0368] 在一个实施方案中,本发明涉及之前任一项实施方案的方法,其中IL-18BP是IL-18BP的同种型a、b、c或d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是SEQ ID NO:7和388-390中所示的同种型a、b、c或d,且尤其是SEQ ID NO:7中所示的IL-18BP同种型a或SEQ ID NO:389中所示的同种型c。

[0369] 也可以使用以上同种型的混合物,且特别是同种型a和同种型c的混合物。

[0370] 在一个实施方案中,本发明涉及之前任一项实施方案的方法,包括在步骤a)中使

用IL-18BP特异性结合分子的额外步骤,所述分子结合与捕获分子不同的IL-18BP位点,特别是其中所述分子之一结合IL-18BP的IL-18结合位点。

[0371] 在一个实施方案中,本发明涉及之前任一项实施方案的方法,包括测定样品中游离IL-18BP存在的额外步骤,其中在步骤a)中使用IL-18BP特异性捕获分子和IL-18BP特异性检测分子,其中所述IL-18BP特异性检测分子与捕获分子结合不同的IL-18BP位点,特别地,其中所述IL-18BP特异性分子之一结合IL-18BP的IL-18结合位点;在步骤c)中测定样品中游离的和总的IL-18的含量以及结合捕获分子的游离的和总的IL-18BP的含量;和在步骤d)中将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的患者样品中的游离和/或总IL-18含量以及游离和/或总IL-18BP含量与健康患者样品中的含量进行比较。

[0372] 在一个实施方案中,所述捕获分子是:

[0373] a. IL-18BP

[0374] b. 本文中定义的本发明的IL-18特异性抗体。

[0375] 在一个实施方案中,本发明涉及根据之前任一项实施方案的方法,其中所述样品选自支气管肺泡灌洗液(BALF)循环流体、分泌流体、活检物及匀浆组织,特别是血清、尿、泪、唾液、胆汁、汗液、呼出气体或呼气、痰、支气管肺泡液、皮脂、细胞、腺体、粘膜和组织分泌物。

[0376] 在一个实施方案中,本发明涉及之前任一项实施方案的方法,其中患有所述疾病的受试者(特别是人)分离血清中的游离IL-18含量 $\geq 5\text{pg/mL}$,并且特别是高达 10000pg/mL ,而健康受试者(特别是健康的人)血清中的游离IL-18含量 $\leq 4\text{pg/mL}$ 。

[0377] 本发明进一步涉及用于检测游离IL-18的诊断试剂盒,包含作为捕获分子的本文中定义的本发明的抗体,和作为检测分子的第二IL-18特异性结合分子,以及任选,第二IL-18特异性捕获分子,其中所述检测分子与捕获分子结合不同的IL-18位点。

[0378] 根据之前任一项实施方案,用于检测和定量探针或样品中的游离IL-18的方法中的IL-18BP,是人IL-18BP,特别是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP)。

[0379] 特别地,IL-18BP是IL-18BP的同种型a、b、c或d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是SEQ ID NO:7和388-390中所示的同种型a、b、c或d,且尤其是SEQ ID NO:7中所示的IL-18BP同种型a或SEQ ID NO:389中所示的同种型c。

[0380] 也可以使用以上同种型的混合物,且特别是同种型a和同种型c的混合物。

[0381] 本发明的范围内还包括IL18BP的突变蛋白质、其片段、肽、功能性衍生物、功能性片段、部分、环状排列(circularly permuted)衍生物、包含IL-18BP的融合蛋白、同种型或其盐。

[0382] 在本发明的一个实施方案中,使用重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP),其基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体。

[0383] 在本发明多个其它实施方案中,所述缺失变体包括IL-18BP的C-末端的1至5个氨基酸残基的缺失和/或IL-18BP的N-末端的1至30个氨基酸残基的缺失。

[0384] 特别地,根据之前任一项实施方案,用于检测和定量探针或样品中的游离IL-18的方法中使用的IL-18BP制备物中,缺失变体的比例低于30%,特别低于20%,特别低于15%,特别低于10%,特别低于7.5%,特别低于5%,特别低于2.5%,特别低于1%,特别低于0.5%,特别低于0.25%,特别低于0.1%。

[0385] 对于根据本文多个实施方案中所述的方法测定样品中游离IL-18的存在或不存在,可以使用本领域普通技术人员已知的任何免疫测定形式,例如利用间接检测方法使用用于检测的第二试剂的测定形式,特别地,可以使用ELISA和免疫沉淀和凝集测定试验。这些测定试验的详细描述参见例如Harlow和Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* (抗体: 实验室手册) (Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1988 555-612)、Maertens和Stuyver, Zrein的W096/13590 (1998) 以及W096/29605。

[0386] 样品可以是未稀释的或稀释的生物流体,如,并不限于,血清、尿、泪液、唾液、胆汁、汗液、呼出气体或呼气、痰、支气管肺泡液、皮脂、细胞、腺体、粘膜或组织分泌物、活检物、匀浆组织。

[0387] 对于原位诊断,可以通过本领域已知的方法,例如,静脉内、鼻内、腹膜内、脑内、动脉内注射,将本发明的IL-18BP或抗体或其任何活性和功能性部分,施用于待诊断的生物体,使得在淀粉状蛋白的表位区域与根据本发明的抗体之间可以发生特异性结合。可以通过连接抗体或其功能性片段的标记或任何其他本领域已知的检测方法,来方便地检测抗体/抗原复合物。

[0388] 在本发明的另一个方面中,可以通过免疫测定试验程序来完成本文中所述的游离IL-18的检测。所述免疫测定试验通常包括,将测试样品接触本文多个实施方案中描述的特异性结合游离IL-18的本发明抗体或IL-18BP,并检测样品中IL-18BP/游离IL-18复合物或抗体/游离IL-18复合物的存在。免疫测定试验程序可以选自本领域技术人员已知的各种免疫测定试验程序,例如,竞争性或非竞争性的基于酶的免疫测定试验、酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射性免疫测定试验(RIA)和Western印迹等。此外,可以使用多重测定,包括阵列,其中将本发明的IL-18BP或抗体置于支持物(如玻璃珠或板)上并与测试样品反应或接触。

[0389] 这些测定中使用的抗体可以是单克隆或多克隆的,并且可以是任何类型,如IgG、IgM、IgA、IgD和IgE。可以通过免疫动物(如大鼠、小鼠和兔子)来产生抗体。可以从样品分离用于免疫的抗原或通过重组蛋白技术来合成。产生抗体和进行基于抗体的测定的方法是本领域技术人员公知的并且更全面地描述于例如Harlow&Lane的 *A Laboratory Manual* (1988); *Immunoassays: A Practical Approach*, Oxford University Press, Gosling, J.P. (编辑) (2001) 和/或规律地周期性地更新的 *Current Protocols in Molecular Biology* (Ausubel等)。

[0390] 可以使用已知方法生产本发明的IL-18BP或抗体或抗体片段的各种化学或生物化学衍生物。一种可以在诊断上用作免疫缀合物的衍生物包含本发明的IL-18BP或抗体分子,或其抗原结合片段以及与其缀合的可检测标记。然而,在许多实施方案中,IL-18BP或抗体没有标记,但在测定过程中,其通过结合标记的另一个分子或被标记的另一个分子结合而变成间接标记的。本发明涵盖包含本发明的IL-18BP或抗体分子和标记的分子复合物。

[0391] 可检测物质的实例包括各种酶、辅基、荧光材料、发光材料、生物发光材料和放射性材料。合适的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;合适的辅基复合物的实例包括抗链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素;合适的荧光材料的实例包括伞形酮、荧光素、荧光素异硫氰酸盐、若丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯、藻红蛋白、Alexa Fluor 647、Alexa Fluor 680、DilC₁₉(3)、Rhodamine Red-X、Alexa

Fluor 660、Alexa Fluor 546、Texas Red、YOYO-1+DNA、四甲基若丹明、Alexa Fluor 594、BODIPY FL、Alexa Fluor 488、荧光素、BODIPY TR、BODIPY TMR、羧基SNARF-1、FM 1-43、Fura-2、Indo-1、Cascade Blue、NBD、DAPI、Alexa Fluor 350、氨甲基香豆素、荧光黄 (Lucifer yellow)、碘化丙啶或丹磺酰胺；发光材料的实例包括鲁米诺 (Luminol)；生物发光材料的实例包括绿色荧光蛋白、修饰的绿色荧光蛋白、萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白；合适的放射性材料的实例包括¹²⁵I、¹³¹I、³⁵S或³H。

[0392] 免疫测定试验通常包括，在根据本发明的可检测标记的IL-18BP或抗体或其肽片段存在下，孵育样品，如生物流体、组织提取物、新鲜收集的细胞或细胞裂解物，并通过本领域公知的多种技术中的任何一种来检测结合的IL-18BP或抗体。用本发明的IL-18BP或抗体测量游离IL-18水平的一种方式酶免疫测定试验 (EIA)，如酶联免疫吸附测定 (ELISA) (Voller, A. 等, J. Clin. Pathol. 31:507-520 (1978)；Butler, J. E., Meth. Enzymol. 73:482-523 (1981)；Maggio, E. (编辑), Enzyme Immunoassay, CRC Press, Boca Raton, FL, 1980)。与本发明的IL-18BP或抗体缀合或与IL-18BP或抗体的结合伴侣缀合的酶，之后暴露于合适的底物时，将与底物反应从而产生可以检测的化学部分，例如，通过分光光度或荧光测定方式来检测。

[0393] 在本发明的特定实施方案中，在任一种以上形式中，且特别是在ELISA形式中使用的IL-18BP是IL-18BP同种型a、b、c或d，或其衍生物，特别是同种型a，特别是同种型c，或其衍生物，特别是SEQ ID NO:7和388-390中所示的同种型a、b、c或d，且尤其是SEQ ID NO:7中所示的IL-18BP同种型a或SEQ ID NO:389中所示的同种型c。

[0394] 在本发明的组合物中也可以使用以上同种型的混合物，且特别是同种型a和同种型c的混合物。

[0395] 可以使生物样品接触并固定于固相支持物或载体上，如硝基纤维素，或能够固定细胞、细胞颗粒或可溶性蛋白的其他固体支持物。然后用合适的缓冲液洗涤支持物，接着用可检测标记的本发明的IL-18BP或抗体处理。然后用缓冲液第二次洗涤固相支持物，以除去未结合的IL-18BP或抗体。然后通过常规方式检测固体支持物上结合的标记含量。此类技术的公知实例是Western印迹。

[0396] 在多个实施方案中，本发明提供组合物，其包含本文中所述的根据本发明的标记的IL-18BP或标记的抗体。

[0397] 在再另一个实施方案中，本发明涉及用于治疗本文中定义的受试者中的IL-18相关疾病或病症的方法，其中所述方法包括：

[0398] a. 使用根据本发明的和本文各种实施方案中所述的方法，定量所述受试者体液中的游离IL-18的含量；

[0399] b. 将治疗或预防有效量的实施方案1-37和41任一项中定义的组合物施用于已经定量为体液中具有异常水平的游离IL-18的受试者，所述异常水平超过健康对照受试者体液中游离IL-18水平5%，10%，20%，30%，40%，50%，60%，70%，80%，90%，100%或100%以上，特别是通过全身、鼻内、颊、口服、经粘膜、鞘内、静脉内、皮下、尿道内、阴道内、舌下、支气管内、肺内、经皮或肌内施用，特别是支气管-肺施用。

[0400] 本发明的组合物可以包括其他医学试剂、药剂、载体、缓冲剂、分散剂、稀释剂、共治疗剂，如抗炎剂、支气管扩张剂、抗组胺药、减充血剂或镇咳药等物质，这取决于预期的用

途和应用。

[0401] 在本发明的一个实施方案中,预防性地施用本文不同实施方案中公开的本发明药物组合物。

[0402] 在本发明的另一个实施方案中,治疗性地施用本文不同实施方案中公开的本发明药物组合物。

[0403] 在本发明的一个实施方案中,通过全身、鼻内、眼内、玻璃体内、滴眼液、颊、口服、经粘膜、鞘内、静脉内、皮下、尿道内、直肠内、阴道内、舌下、支气管内、肺内、经皮或肌内施用,将本文不同实施方案中公开的本发明药物组合物,施用于患有IL-18相关疾病或病症、或易感该疾病或病症的受试者。特别地,通过支气管-肺施用来施用本文各实施方案中公开的本发明药物组合物。

[0404] 可以作为液体、液体喷雾、微球体、半固体、凝胶或粉末提供本文不同实施方案中公开的本发明药物组合物,用于经粘膜施用,例如,鼻内、颊、口腔经粘膜、鞘内、尿道内、阴道内、舌下、支气管内、肺内和/或经皮施用。此外,组合物可以是固体剂型,用于颊、口腔经粘膜和/或舌下施用。鼻内、颊、口服、鞘内、尿道内、阴道内、经皮和舌下施用导致本文中所述的组合物在体温下在口腔中崩解,并且任选可以粘附于口腔的身体组织。另外,本文中公开的组合物进一步可以包括一种或多种赋形剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、减敏剂、乳化剂、粘膜粘附剂、增溶剂、悬浮剂、粘度调节剂、离子张力剂、缓冲剂、载体、表面活性剂、香精,或其混合物。

[0405] 在本发明的特定方面中,将组合物配制成胃肠外制剂、静脉内制剂、片剂、丸剂、生物粘附贴剂、滴剂、海绵剂、薄膜剂、锭剂、硬糖、糯米纸囊剂、球状体、棒糖、盘形结构、栓剂或喷雾剂。

[0406] 经粘膜施用通常起效迅速,原因是粘膜的血管供应丰富和表皮中缺少角质层。这种药物转运一般引起血药浓度快速升高,类似地避免肝肠循环和由胃酸引起的立即破坏或肠壁的部分“首过”效应和肝代谢。药物一般需要延长暴露于粘膜表面以便显著的药物吸收发生。

[0407] 经粘膜途径也能够比口服途径更有效,因为这些途径可以提供相对更快的吸收和治疗作用的发动。另外,经粘膜途径可以优选用于治疗难以吞咽片剂、胶囊剂或其他口服固体的患者、或具有疾病损伤的肠道吸收的患者。因此,经粘膜施用IL-18BP或包含IL-18BP和可药用载体和/或赋形剂的药物组合物,有许多优点。

[0408] 在鼻内途径或颊施途径中,可以延迟或延长药物吸收,或摄取可以几乎与静脉内推注同样迅速。因为丰富血液供应的高通透性,舌下途径可以提供快速起效。

[0409] 鼻内组合物可以根据其形式通过任何适宜的方法施用。组合物,包括微球或粉末,可以使用鼻用吹入器装置施用。这些装置的实例是本领域技术人员熟知的,并且包括商业粉末系统如Fisons Lomudal系统。吹入器产生干燥粉末或微球的细雾。吹入器优选地设有确保施用基本上固定量的组合物的机制。粉末或微球可以采用吹入器直接使用,所述吹入器设有粉末或微球的瓶或容器。备选地,可以将粉末或微球填充入胶囊如明胶胶囊或适应于经鼻施用的其他单剂量装置。吹入器优选地具有破开胶囊的机制或其他装置。另外,组合物可以例如,通过提供多于一种类型的微球或粉末,提供活性成分的初始快速释放和随后的活性成分缓释。另外,适于施用组合物至鼻腔的备选方法将是本领域普通技术人员熟知

的。可以使用任何合适的方法。关于合适方法的更详述描述,参考EP2112923、EP1635783、EP1648406,EP2112923(全部内容通过引用的方式并入本文中)。

[0410] 在本发明的一个实施方案中,如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物还可以鼻内施用,即通过吸入施用,并且因此,可以按适于鼻内施用的形式配制,即配制为气溶胶剂、干粉制剂或液体制剂。

[0411] 合适的药用载体、赋形剂和/或稀释剂的例子是本领域熟知的并且包括但不限于胶、淀粉(例如玉米淀粉、预糊化淀粉)、糖(例如、乳糖、甘露醇、蔗糖、葡萄糖)、纤维素材料(例如微晶纤维素)、丙烯酸酯(例如聚丙烯酸甲酯)、碳酸钙、氧化镁、滑石、或它们的混合物。

[0412] 用于液态制剂的可药用载体是水溶液或非水溶液、悬液、干粉制剂、乳液或油。非水溶剂的例子是丙二醇、聚乙二醇和可注射的有机酯如油酸乙酯。油的例子是动物、蔬菜或合成来源的那些油,例如,花生油、大豆油、橄榄油、向日葵油、鱼肝油、其它海洋动物油、或来自乳或卵的脂质。

[0413] 本发明还涉及经肺施用,其中干粉、气态或挥发性制剂中的如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物通过呼吸道吸入全身循环。在制剂可以被递送至肺的肺泡中时吸收实际上是迅速的,原因是肺泡和血管上皮膜具有强透过性,血流量丰富并且存在非常大的吸附表面。例如,气溶胶可以从加压包装的、定剂量的吸入器(MDI)递送。

[0414] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物通常可以在与根据选定的吸入工具和标准药物实践选择的合适药物赋形剂、稀释剂或载体的混合物中施用。

[0415] 在本发明的另一个实施方案中,IL-18BP制剂或包含IL-18BP的药物组合物的制剂是干粉剂,任选地连同至少一种颗粒状可药用载体,所述可药用载体可以是称作可药用载体的一种或多种材料,其优选地选自干粉吸入组合物中称作载体的材料,例如糖,包括单糖、二糖、多糖和糖醇,如阿拉伯糖、葡萄糖、果糖、核糖、甘露糖、蔗糖、海藻糖、乳糖、麦芽糖、淀粉、葡聚糖、甘露糖醇或山梨糖醇。特别优选的载体是乳糖,例如乳糖一水合物或无水乳糖。干粉剂可以作为单位剂量含于(例如,明胶或塑料)胶囊中或含于(例如铝或塑料)泡罩中,用于干粉剂吸入装置中,所述干粉剂吸入装置可以是单剂量或多剂量装置,优选地多个剂量单位连同载体的量使得每胶囊粉末总重量达到5mg至50mg。备选地,干粉剂可以含于适应于递送的多剂量干粉吸入(MDDPI)装置中的储器内。

[0416] 可以使用任何其他治疗性有效的施用途径,例如,通过上皮或内皮组织吸收,或通过基因治疗,其中将编码活性剂的DNA分子施用至患者(例如通过表达载体),引起活性剂在体内表达和分泌。

[0417] 本文多个实施方案中公开的本发明药物组合物可以用于人和兽医学中治疗本文多个实施方案中所述的IL-18相关疾病或病症,用于治疗人和动物,包括鸟类、非人灵长类、狗、猫、猪、山羊、绵羊、牛、马、小鼠、大鼠和兔子。

[0418] 在特定实施方案中,本发明提供了本文多个实施方案中公开的本发明的药物组合物,用于本文多个实施方案中所述的IL-18相关疾病或病症的治疗,其中所述受试者是哺乳动物,特别地,受试者是人。

[0419] 在另一个特定实施方案中,将本文不同实施方案中公开的本发明药物组合物以治疗有效量与合适剂量的至少第二促炎性细胞因子抑制剂一起施用。特别地,所述抑制剂是

IL-1、IL-6、IL-13、IL-17A、IFN γ 或TNF α 特异性的。

[0420] 水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬液,包括盐水和缓冲的介质如磷酸盐缓冲盐水溶液,水、乳液,如油/水乳液、多种类型的润湿剂、无菌溶液等。可以通过熟知的常规方法配制包含这类载体的组合物。合适的载体可以包含与本发明的生物活性化合物组合时保留生物活性的任何材料。

[0421] 本领域中已经尝试化学修改皮肤的屏障特性,以允许某些活性剂渗透、增强正在递送的活性剂的有效性、增强递送时间、减少递送的剂量、减少源自多种递送方法的副作用、减少患者反应等。

[0422] 在这个方面,渗透增强剂已经用来增加皮肤表面对药物的通透性,并且经常是受质子溶剂如二甲基亚砜(DMSO)和二甲基乙酰胺。已经研究并报告为有效的其他渗透增强剂包括2-吡咯烷、N,N-二乙基-间-甲苯甲酰胺(Deet)、1-十二烷基-氮杂环庚烷-2-酮、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷、巯基乙酸钙、己醇、脂肪酸和酯、吡咯烷酮衍生物、1,3-二噁烷和1,3-二氧戊环的衍生物、1-N-十二烷基-2-吡咯烷酮-5-羧酸、2-戊基-2-氧代-吡咯烷乙酸、2-十二烷基-2-氧代-1-吡咯烷乙酸、1-氮杂环庚-2-酮-2-十二烷基乙酸、和氨基醇衍生物,尤其包括1,3-二噁烷的衍生物。

[0423] 用于经粘膜施用的制品可以包含无菌水性溶液剂或非水性溶液剂、干粉制剂、悬液和乳剂。非水溶剂的例子是丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和可注射有机酯如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬液,包括盐水和缓冲的介质。经粘膜载体可以包括氯化钠溶液、Ringer葡萄糖液、葡萄糖和氯化钠、乳酸化Ringer液或不挥发性油。防腐剂和其添加物也可以存在,包括例如抗微生物剂、抗氧化剂、络合剂和惰性气体等。此外,本发明的药物组合物可以包含蛋白质性载体,如,血清白蛋白或免疫球蛋白,优选地是人源的。

[0424] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物可以局部地施用至体表并且因此以适于局部施用的形式配制。合适的局部用制剂包括凝胶、油膏、乳霜、洗剂、滴剂等。对于局部施用,可以制备如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物,并且作为含有或不含药学载体的生理可接受稀释剂中的溶液、悬液或乳液应用。

[0425] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物也可以作为控释组合物(即其中活性成分在施用后的一段时间内释放的组合物)施用。控释组合物或持续释放组合物包括亲脂性贮库(例如脂肪酸、蜡、油)中的制剂。在另一个实施方案中,组合物是立即释放组合物,即其中全部活性成分在施用后立即释放的组合物。

[0426] W02006/085983中提供合适制剂的其他实例,所述专利申请的全部内容通过引用的方式并入本文。例如,如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物可以作为脂质体制剂提供。形成脂质体悬液的技术是本领域熟知的。所用的脂质层可以具有任何常规组成并且可以含有胆固醇或可以无胆固醇。如通过使用标准超声处理和均化技术,可以缩减脂质体的大小。含有如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物的脂质体制剂可以冻干,以产生可以用可药用载体,如水重构以再生脂质体悬液的冻干物。如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物可以以合适的剂量施用至受试者。剂量方案将由主治医师和临床因素决定。如医学领域中熟知,针对任一受试者的剂量取决于许多因素,包括受试者的年龄、身体表面积、年龄、待施用的具体化合物、性别、施用时间和途径、总体健康状况和

并行施用的其他药物。

[0427] 另外,设想本发明的药物组合物可以包含其他生物活性剂,这取决于药物组合物的预期用途。这些其他生物活性剂可以是例如抗体、抗体片段、激素、生长因子、酶、结合分子、细胞因子、趋化因子、核酸分子和药物。在一个优选实施方案中,本发明的药物组合物将与长效 β -肾上腺素受体激动剂(LABA)、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)、类固醇、皮质类固醇、糖皮质激素和糖皮质激素激动剂磷酸二酯酶抑制剂、激酶抑制剂、细胞因子和趋化因子抑制剂或拮抗剂或蛋白酶抑制剂或其组合共施用。

[0428] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物的剂量将取决于正在治疗的病症、所用的具体组合物和其他临床因素如受试者的体重、大小和状况、体表面积、待施用的具体化合物或组合物、并行施用的其他药物,和施用途径。

[0429] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物可以与其他生物活性物质和方法组合施用,以治疗与IL-18相关疾病相关的症状,如慢性阻塞性肺病(COPD)、输血相关性肺损伤、支气管肺发育不良(BPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、成人斯蒂尔氏病、幼年型斯蒂尔氏病、间质性肺病(ILD)、特发性肺纤维化、囊性纤维化、肺动脉高压、哮喘、支气管扩张症、心力衰竭、肌萎缩侧索硬化(ALS)、干眼病(DED)、角膜炎、角膜溃疡和磨损、角膜新生血管形成、病理性眼内新生血管形成、虹膜炎、青光眼、黄斑变性、**Sjögren**综合征、自身免疫性葡萄膜炎、**Behçet**病、结膜炎、过敏性结膜炎、眼睑皮炎、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、实体器官和造血移植、缺血再灌注损伤、家族性地中海热、肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征、cryopyrin相关的周期性发热综合征、高IgD综合征、痛风、Schnitzler综合征、韦格纳肉芽肿,又称作肉芽肿病伴多血管炎(GPA)、桥本甲状腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、免疫球蛋白-4(IgG4)相关的疾病和干细胞疗法。其他生物活性物质可以是以混合物形式已经包含本发明组合物的相同组合物的部分,其中本发明的组合物和其他生物活性物质在相同的可药用溶剂和/或载体中混合或与相同的可药用溶剂和/或载体混合,或可以作为分开组合物的部分单独地提供,所述分开组合物的部分可以分开地提供或以成套药盒形式一起地提供。

[0430] 如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物可以与其他生物活性物质(一种或多种)间断地或依次地并行施用。例如,本发明的组合物可以与第一额外生物活性物质同时施用或在施用所述组合物后或之前依次施用。如果选择其中施用多于一种额外生物活性物质和至少一种本发明组合物的应用方案,则这些化合物或物质可以部分地同时施用、按多种组合方式部分地依次施用。

[0431] 因此,本发明的另一个目的是提供如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物的混合物,所述混合物任选地以治疗或预防有效量包含一种或多种其他生物活性物质;以及使用本发明的这种组合物或其混合物用于预防和/或治疗性治疗和/或缓和慢性阻塞性肺病(COPD)、心脏病和2型糖尿病的影响的方法。

[0432] 因此,本发明的另一个目的是提供如本文在多种实施方案中公开的本发明药物组合物的混合物,所述混合物任选地以治疗或预防有效量包含一种或多种其他生物活性物质;以及使用本发明的这种组合物或其混合物用于预防和/或治疗性治疗和/或缓和以下疾病的影响的方法:慢性阻塞性肺病(COPD)、输血相关性肺损伤、支气管肺发育不良(BPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、成人斯蒂尔病、幼年型斯蒂尔病、间质性肺病(ILD)、特发性肺纤

维化、囊性纤维化、肺动脉高压、哮喘、支气管扩张症、心力衰竭、肌萎缩侧索硬化(ALS)、干眼病(DED)、角膜炎、角膜溃疡和磨损、角膜新生血管形成、病理性眼内新生血管形成、虹膜炎、青光眼、黄斑变性、**Sjögren**综合征、自身免疫性葡萄膜炎、**Behçet**病、结膜炎、过敏性结膜炎、眼睑皮炎、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、实体器官和造血移植、缺血再灌注损伤、家族性地中海热、肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征、cryopyrin相关的周期性发热综合征、高IgD综合征、痛风、Schnitzler综合征、韦格纳肉芽肿(又称作肉芽肿病伴多血管炎)(GPA)、桥本甲状腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、免疫球蛋白-4(IgG4)相关的疾病和干细胞疗法。

[0433] 其他生物活性物质或化合物可以通过与本发明组合物相同或相似的机制、或通过不相关的作用机制或通过多重相关和/或不相关的作用机制,发挥其生物学作用。

[0434] 通常,其他生物活性化合物可以包括针对以下产生并与之结合的抗体:INF- γ 、IL-17A、IL-13、IL-1 β 、IL-6、IL-2、IL-4、IL-12、TNF- α 。特别地,本发明的混合物可以包含IL-18BP(IL-18BP)、或如本文所述的本发明药物组合物,所述药物组合物包含IL-18BP(IL-18BP)和可药用载体和/或赋形剂。

[0435] 如本文在多个实施方案中公开的本发明药物组合物的合适剂量将根据受试者的状况、年龄和物种变动,并且可以由本领域技术人员容易地决定。在兽医学和人类医学中使用的每日总剂量将适当地处于0.1至10mg/kg体重范围内。

[0436] 另外,IL-18BP的功能性衍生物可以缀合于聚合物以改善蛋白质的特性,如稳定性、半寿期、生物利用率、人体耐受性或免疫原性。为了实现这个目的,IL18-BP可以例如连接至聚乙二醇(PEG)。PEG化可以通过已知方法来进行,例如W092/13095中描述的方法。

[0437] 因此,在本发明的另一个实施方案中,IL-18BP是PEG化的。

[0438] 在本发明的又一个实施方案中,IL-18BP是融合蛋白,所述融合蛋白包含与全部或部分免疫球蛋白融合的全部或部分IL-18BP,优选与免疫球蛋白的恒定区(Fc)融合,并且其中融合蛋白仍然能够结合IL-18。更具体地,免疫球蛋白可以是IgG1或IgG2同种型。

[0439] 在本发明的又一个实施方案中,IL-18BP是PEG化的,与全部或部分免疫球蛋白融合,优选地与免疫球蛋白的恒定区(Fc)融合,并且其中融合蛋白仍然能够结合IL-18。更具体地,免疫球蛋白可以是IgG1或IgG2同种型。

[0440] 本领域技术人员将理解,所产生的融合蛋白保留IL-18BP的生物学活性,尤其是与IL-18的结合。融合物可以是直接的,或借助短接头肽,所述短接头肽可以短至1到3个氨基酸残基长或更长,例如,13个氨基酸残基长。所述接头可以是序列E-F-M(Glu-Phe-Met)的三肽,或在IL-18BP序列和免疫球蛋白序列之间引入的包含Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met的13-氨基酸接头序列。所得到的融合蛋白具有改善的特性,如体液中延长的停留时间(半衰期)、增加的比活性、增加的表达水平,或促进融合蛋白的纯化。

[0441] 优选地,与重链区域例如人IgG1的CH2和CH3结构域融合。例如在WP 99/09063的实施例11中描述了包含IL-18BP和免疫球蛋白的一部分的特定融合蛋白的产生。Ig分子的其他同种型也适用于产生本发明的融合蛋白,如同种型IgG2或IgG4,或其他Ig类别,如IgM或IgA。融合蛋白可以是单体的或多聚体的、异源或同源多聚的。

[0442] 定义

[0443] 如果下文没有另外指明,则通常对本申请范围内所用的技术术语和表述给予相关领域内通常适用于它们的含义。

[0444] 除非上下文另外清楚地说明,否则如本说明书及所附实施方案中所用,单数形式“一个(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指代。因此,例如,对“化合物”的提及包括一种或多种化合物。

[0445] 术语“治疗”等在本文中通常用来意指获得所需的药理和/或生理效应。该效应可以就完全或部分预防疾病或其症状而言是预防性的和/或可以就部分或完全治愈疾病和/或归属于该疾病的副作用而言是治疗性的。如本文所用的术语“治疗”涵盖对受试者疾病的任何治疗并且包括:(a)防止疾病(即与非期望的免疫反应相关的疾病)在受试者中发生,其中所述受试者可能易患所述疾病;(b)抑制所述疾病,即中止其发展;或(c)减轻疾病,即造成疾病消退;(d)逆转疾病症状,即导致受损组织恢复。

[0446] 如本文所用的表述“IL-18结合蛋白(IL-18BP)”包括全长蛋白质、其突变蛋白、片段、肽、功能性衍生物、功能性片段、部分、环状排列衍生物、包含IL-18BP的融合蛋白、同种型或其盐。

[0447] 如本文所用的术语“游离IL-18”意指单体的、可溶解的、未复合的白介素-18蛋白。

[0448] 术语“功能性”和“活性”在本文中作为同义词使用,并且是指这样的修饰IL-18BP或IL-18BP部分,所述修饰IL-18BP或IL-18BP部分与未修饰的或全长IL-18BP仍然具有相同或基本上相同的生物、药物和治疗特性,并且因此可以用于本发明内以与未修饰IL-18BP相同的方式用于本文中公开的疾病或病症的治疗。

[0449] 在本发明的多个实施方案中,术语“IL-18BP”是指人IL-18BP,特别是指重组人IL-18BP,特别是IL-18BP的同种型a、b、c或d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是图12中SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:388-390所示的同种型a、b、c或d,且尤其是图12中SEQ ID NO:7所示的IL-18BP同种型a,或图12中SEQ ID NO:389所示的同种型c。

[0450] IL-18BP的变体或功能性片段

[0451] “免疫球蛋白”是四聚体分子。在天然存在的免疫球蛋白中,每个四聚体由两对相同的多肽链组成,每对链具有一条“轻”(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。每条链的羧基端部分定义主要负责效应子功能的恒定区。人轻链划分为[κ]轻链和[λ]轻链。重链划分为[μ]、[δ]、[γ]、[α]或[ε],并且将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个或更多氨基酸的“J”区域连接,其中重链还包括约多10个氨基酸的“D”区域。通常参见,Fundamental Immunology第7章(Paul,W.编著,第2版,Raven Press,N.Y.(1989)(通过引用方式完整并入用于全部目的)。每个轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点,从而完整的免疫球蛋白具有两个结合位点。

[0452] 免疫球蛋白链显示出相对保守的框架区(FR)由3个高变区(也称作互补决定区或CDR)连接的相同总体结构。来自每对的两条链的CDR通过框架区对齐,使得可以与特定表位结合。从N末端至C末端,轻链和重链均包含结构域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。可以根据Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest的定义,将氨基酸归于各结构域。Kabat互补性决定区基于序列可变性,是最常用的(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987和1991),或Chothia和Lesk J.Mol.Biol,196:901-917

(1987))。

[0453] 相反,Chothia涉及结构环的位置(Chothia和Lesk J.Mol.Biol,196:901-917 (1987);Chothia等,Nature 342:878-883(1989))。

[0454] 用于将氨基酸归于各结构域的可替换系统是IMGT系统(<http://www.imgt.org/IMGTScientificChart/Nomenclature/IMGT-FRCDRdefinition.html>)。如本文所用的术语“抗体(antibody或antibodies)”是本领域公认的术语并且理解为指与已知抗原结合的分子或分子活性片段,尤其指免疫球蛋白分子并且指免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即含有免疫特异性结合抗原的结合位点的分子。本发明的免疫球蛋白可以是任意类型(IgG、IgM、IgD、IgE、IgA和IgY)或类别(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或免疫球蛋白分子亚类。

[0455] 出于本发明的目的,术语“抗体”指完整免疫球蛋白或指其与完整抗体竞争特异性结合的抗原结合部分。特别地,“抗体”在本发明的范围内意在包括单克隆抗体、多克隆抗体、嵌合抗体、单链抗体、双特异性或双有效抗体、类人猿化抗体、人抗体和人源化抗体。

[0456] 抗原结合部分的例子尤其包括Fab、Fab'、F(ab')₂、scFv、dAb和Fv片段,包括Fab免疫球蛋白表达文库的产物和上文所提及任意抗体和片段的表位结合片段。抗原结合部分的更多实例包括互补决定区(CDR)片段、双体抗体(diabody)、和至少含有免疫球蛋白部分的多肽,所述免疫球蛋白部分足以赋予该多肽特异性的抗原结合。

[0457] 这类活性片段可以通过众多现有已知的技术从本发明的抗体衍生。例如,纯化的单克隆抗体可以用酶如胃蛋白酶切割,并经过HPLC凝胶过滤处理。随后可以通过膜过滤法和其他方法,收集并浓缩含有Fab片段的适宜级分。关于进一步描述用于分离抗体活性片段的一般技术,参见例如,Khaw,B.A.等,J.Nucl.Med.23:1011-1019(1982);Rousseaux等,Methods Enzymology,121:663-69,Academic Press,1986。

[0458] “人源化抗体”指其CDR衍生自非人类供体免疫球蛋白的一类工程化抗体。在一个实施方案中,已经突变重链和轻链的框架和恒定结构域中的某些氨基酸,从而在人类中避免或消除免疫反应。在备选实施方案中,可以通过来自人抗体的恒定结构域与非人类物种的可变结构域融合,产生人源化抗体。如何产生人源化抗体的实例可以在美国专利号6,054,297、5,886,152和5,877,293中找到。

[0459] 在本发明的又一个实施方案中,“人源化抗体”指一类工程化抗体,其中衍生自非人供体免疫球蛋白的CDR插入衍生自一种(或多种)人免疫球蛋白的人抗体“支架”。此外,可以改变框架支撑残基以保留结合亲和性。获得“人源化抗体”的方法是本领域普通技术人员熟知的。(参见,例如,Queen等,Proc.Natl Acad Sci USA,86:10029-10032(1989);Hodgson等,Bio/Technology,9:421(1991))。

[0460] “人源化抗体”也可以通过新的基因工程方案获得,所述基因工程方案能够在动物(例如,兔)中产生亲和力成熟的人样多克隆抗体(参见,例如,美国专利号7,129,084)。

[0461] 术语“单克隆抗体”也是本领域充分认可的,指在实验室中从单一克隆大规模产生并且仅识别一种抗原的抗体。单克隆抗体一般通过将正常的短寿、产生抗体的B细胞与快速生长的细胞如癌细胞(有时称作“永生”细胞)融合而制备。所得到的杂交细胞或杂交瘤快速增殖,形成产生大量抗体的克隆。出于本发明的目的,“单克隆抗体”也理解为包括由尚未达到完全单克隆性的母克隆产生的抗体。

[0462] 术语“CDR”指抗体的高变区。术语“高变区”、“HVR”或“HV”在文中使用时指抗体可变结构域中在序列上高度变化和/或形成结构上确定的环的区域。通常,抗体包含六个高变区;VH中三个(H1、H2、H3)和VL中三个(L1、L2、L3)。多种高变区描述在使用,并包括在本文中。Kabat互补性决定区基于序列变异性并且是最常使用的(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1991))。

[0463] 术语“CDR”之前的字母“HC”和“LC”分别指重链和轻链的CDR,而Chothia指结构环的位置(Chothia和Lesk J.Mol.Biol.196:901-917(1987))。AbM高变区代表Kabat CDR和Chothia结构环之间的折中方案,并且由Oxford Molecular's AbM建模软件使用。“接触”高变区基于可获得的复合物晶体结构的分析。

[0464] 术语“如Kabat中编号的可变结构域残基”或“如Kabat中编号的氨基酸位置”及其变型,指用于Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991)中汇编的抗体的重链可变结构域或轻链可变结构域的编号体系。

[0465] “功能上等价的抗体”在本发明的范围内可以理解为指这样的抗体,所述抗体与一种抗体基本上共有至少一种主要功能特性,例如本文中所述的功能特性,包括但不限于:与游离IL-18蛋白的特异性结合。抗体可以是任何类别,如IgG、IgM或IgA等,或任何亚类如IgG1、IgG2a等,和本文所述或本领域已知的其他亚类,且尤其是IgG4类。另外,抗体可以通过任何方法产生,如噬菌体展示法,或在产生具有所需特征的抗体(如人源化抗体)的任何生物或细胞系中产生,包括细菌、昆虫、哺乳动物或其他类型的细胞或细胞系。也可以通过组合来自不同物种的Fab部分和Fc区,形成抗体。

[0466] 可以由本领域普通技术人员遵循本说明书的教导,容易地制备抗体的片段或类似物。片段或类似物的优选氨基末端和羧基末端出现在功能性结构域的边界附近。可以通过将核苷酸序列数据和/或氨基酸序列数据与公共或专有序列数据库比较,鉴定结构域和功能性结构域。优选地,计算机化的比较方法可以用来鉴定出现在已知结构和/或功能的其他蛋白质中的序列基序或预测的蛋白质构象结构域。鉴定可以折叠成已知三维结构的蛋白质序列的方法是已知的(Bowie等,Science 253:164(1991))。

[0467] 术语“人抗体”包括具有源自人免疫球蛋白序列的一个或多个可变区和恒定区的全部抗体。在一个优选实施方案中,可变结构域和恒定结构域全部源自人免疫球蛋白序列(完全人抗体)。这些抗体可以在多种宿主细胞(如原核细胞,例如大肠杆菌)中制备。在另一个实施方案中,宿主细胞是真核细胞,例如,原生生物细胞、动物细胞、植物细胞、植物或真菌细胞。在一个实施方案中,宿主细胞是哺乳动物细胞,包括但不限于CHO、COS、NS0、SP2、PER.C6,或真菌细胞如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*),或昆虫细胞如Sf9。在另一个实施方案中,产生人抗体的细胞可以在生物反应器中培育或对于产生人抗体的植物,可以在温室和田间培育(参见,例如,见:Riechmann L等,(1988).Nature332(6162):332-323;Queen C等(1989年12月),Proc Natl Acad Sci U S A.86(24):10029-33;Kashmiri SV等(2005年5月),Methods36(1):25-34;Hou S等(2008年7月),J Biochem144(1):115-20)。

[0468] 出于本发明目的,“患者”或“受试者”可互换地使用,意在包括人和其他动物,特别是哺乳动物,及其他生物。因而,本发明方法适用于人类治疗和兽医应用。在优选的实施方案

案中,患者或受试者是哺乳动物,并且在最优选的实施方案中,患者或受试者是人。

[0469] 表述“药物组合物”和“治疗性组合物”在本文中可互换地以最广泛意义使用。出于本发明目的,它们意指治疗有效量的活性成分,即IL-18BP和任选地可药用载体或稀释剂。

[0470] 涵盖适于在人类或非人类动物中治愈性治疗、控制、缓解、改善病状或预防疾病或病症的组合物。因而,涵盖用于人医学或兽医学领域的药物组合物。这种“治疗性组合物”特征在于,它包含至少一种IL-18BP化合物或其生理可接受盐和任选的载体或赋形剂,其中所述盐和载体和赋形剂对于采用所述组合物治疗的靶生物是耐受的。

[0471] “治疗有效量”指为给定病况和施用方案提供治疗效果的量。特别地,“治疗有效量”意指有效防止、逆转、减轻或改善疾病症状或有效延长治疗对象的存活量,所述对象可以是人类或非人类动物。确定治疗有效量处于本领域技术人员的能力范围内。特别地,在本发明情况下,“治疗或预防有效量”指蛋白质或其肽、突变蛋白、功能性衍生物、部分、环状排列衍生物、融合蛋白、同种型或其盐、和化合物或药物组合物的量,所述量在施用至人或动物时在所述人或动物中导致治疗作用或预防作用。有效量由本领域技术人员按照常规程序容易地确定。本发明的化合物的治疗有效量或剂量可以在宽限值范围内变动并且可以按相关技术领域已知的方式确定。剂量可以在宽限值范围内变动并且当然,将不得不在每个特定情况下针对个体要求进行调节。

[0472] 术语“经粘膜”(transmucosal)施用指各种其中化合物由任何身体部分的粘膜吸收的施用途径。经粘膜施用包括但不限于鼻内、经颊、经口腔粘膜、气管内、尿道内、直肠内、阴道内、舌下、支气管内、肺内和经皮施用。

[0473] 定义“可药用的”意在涵盖不干扰活性成分的生物学活性的有效性并且对施用它的宿主无毒的任何载体、赋形剂、稀释剂或溶媒。

[0474] 术语“融合蛋白”指包含与另一种蛋白质融合的IL-18BP或病毒IL-18BP或其突变蛋白或片段的多肽,所述多肽例如可以在体液中具有延长的停留时间。IL-18BP或病毒性IL-18BP可以因此融合至另一种蛋白质、多肽等,例如,免疫球蛋白或其片段。

[0475] 这些同种型,突变蛋白,融合蛋白或功能性衍生物保留IL-18BP的生物学活性,尤其是与IL-18的结合,并且优选地具有基本上与IL-18BP至少相似的活性。理想地,与未修饰的IL-18BP相比,这类蛋白质具有甚至增加的生物学活性。优选的活性部分具有优于IL-18BP活性的活性,或具有其他优点,如更好的稳定性或较低的毒性或免疫原性,或它们更易大量产生或更易纯化。

[0476] 术语“白介素-18结合蛋白”还包括IL-18BP突变蛋白、其功能性衍生物、部分、生物活性肽、环状排列衍生物、融合蛋白、同种型和其盐。

[0477] 如本文所用术语“突变蛋白”指IL-18BP的类似物或病毒IL-18BP的类似物,其中天然IL-18BP或病毒性IL-18BP的一个或多个氨基酸残基由不同氨基酸残基替换、或缺失,或一个或多个氨基酸残基添加至IL-18BP或病毒性IL-18BP的天然序列,而且与野生型IL-18BP或病毒性IL-18BP相比,不明显改变所得产物的活性。这些突变蛋白可以通过已知的合成法和/或通过位点定向诱变技术、高通量诱变、DNA改组、蛋白质进化技术或合适的任何其他已知技术制备。

[0478] 任何的这类突变蛋白优选地具有充分重复IL-18BP的氨基酸序列,或充分重复病毒性IL-18BP的氨基酸序列,从而与IL-18BP具有基本上相似的活性。IL-18BP的一种活性是

其结合IL-18的能力。只要突变蛋白具有基本的IL-18结合活性,则它可以用于纯化IL-18,如借助亲和层析纯化,并且因此可以视为与IL-18BP具有基本上相似的活性。因此,可以借助常规实验,包括对突变蛋白进行例如简单夹心竞争测定以确定其是否与适当标记的IL-18结合(如放射免疫测定或ELISA测定),从而确定任何给定的突变蛋白是否与IL-18BP具有基本上相同的活性。

[0479] 可以根据本发明使用的IL-18BP多肽的突变蛋白或病毒性IL-18BP的突变蛋白,或编码它们的核酸,包括有限的一组与替代肽或多核苷酸基本上相应的序列,其可以由本领域普通技术人员基于本文中呈献的教导和指引,在无需过多实验的情况下常规地获得。

[0480] 本发明突变蛋白的优选变化是所谓“保守性”置换。IL-18BP多肽或蛋白或病毒性IL-18BP的保守性氨基酸置换可以包括组内的同义氨基酸,所述同义氨基酸具有充分相似的物理化学特性,从而组成员之间的置换将保留分子的生物学功能(Grantham,1974)。明显地,也可以在上文定义的序列中插入和缺失氨基酸而不改变它们的功能,尤其是在插入或缺失仅涉及数个氨基酸,例如30个以下并且优选地10个以下,并且不移除或替换对功能性构象至关重要的氨基酸,例如,半胱氨酸残基时。通过这类缺失和/或插入产生的蛋白质和突变蛋白包括在本发明的范围内。

[0481] 如本文所用的“功能性衍生物”涵盖IL-18BP或病毒性IL-18BP的衍生物,及其突变蛋白和融合蛋白,它们可以通过本领域已知的手段从残基侧链的官能团或N端或C端基团制备,并且纳入本发明中,只要它们保持可药用,即它们不破坏与IL-18BP或病毒性IL-18BP的活性基本上相似的蛋白质活性,并且不对含有它的组合物赋予毒性特性。

[0482] 这些衍生物可以,例如,包括聚乙二醇侧链,它可以掩蔽抗原位点并延长IL-18BP或病毒性IL-18BP在体液中的停留。其他衍生物包括羧基的脂肪族酯、(通过与氨或与伯胺或仲胺反应形成的)羧基的酰胺、与酰基结构部分(例如,烷醇或碳环芳酰基)形成的氨基酸残基的游离氨基的N-酰基衍生物、或与酰基结构部分形成的游离羟基(例如,丝氨酸残基或苏氨酸残基)的O-酰基衍生物。

[0483] 作为IL-18BP或病毒性IL-18BP、突变蛋白和融合蛋白的“功能性片段”,本发明涵盖单独或连同与之连接的相关分子或残基(例如,糖或磷酸残基)的IL-18BP蛋白质分子多肽链的任何片段或前体,或该蛋白质分子或糖残基自身的聚集物,条件是所述部分具有与IL-18BP基本上相似的活性。

[0484] 本文中的术语“盐”指羧基的盐并且也指IL-18BP分子或其类似物的氨基的酸加成盐。羧基的盐可以通过本领域已知的手段形成并且包括无机盐,例如,钠盐、钙盐、铵盐、高铁盐或锌盐等,及与有机碱的盐,例如与胺(如三乙醇胺)、精氨酸或赖氨酸、哌啶、普鲁卡因等形成的盐。酸加成盐例如包括与无机酸(如盐酸或硫酸)的盐和与有机酸(如乙酸或草酸)的盐。当然,任何这类盐必须保留IL-18BP的生物学活性,例如结合IL-18的能力。

[0485] IL-18BP的“同种型”是能够结合IL-18或其片段的蛋白质,其可以通过可变剪接产生。

[0486] 如本文所用,术语“环状排列衍生物”指线型分子,其中末端已经直接或通过接头连接在一起以产生环状分子,并且随后环状分子在另一个位置打放以产生与原始分子具有不同末端的新线型分子。环状排列包括与已经环化并且随后开放的分子结构等同的那些分子。因此,环状排列的分子可以作为线型分子从头合成并且从未经历环化和打开步骤。环状

排列衍生物的制备在W095/27732中描述。

[0487] 表述“异常的游离IL-18水平”指,与健康对照受试者体液中检测到的值相比,增加或降低的IL-18水平。特别地,这些异常水平意指增加的IL-18值。特别地,体液中所述异常的游离IL-18水平超过健康对照受试者体液中的水平5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%,或100%以上。在本发明的某些实施方案中,参考或对照值是,对于待治疗的患者中测定的游离IL-18而言,正常的非病理性的基础值。

[0488] 表述“异常的游离IL-18/IL-18BP比率”指,与健康对照受试者体液中存在的值相比,增加的IL-18对IL-18BP比率。特别地,所述体液中异常的游离IL-18/IL-18BP比率,超过健康对照受试者体液中的比率1%,2.5%,5%,10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,100%,或100%以上。在本发明的某些实施方案中,参考或对照值是,对于待治疗的患者中测定的游离IL-18而言,正常的非病理性的基础值。

[0489] 表述“基因沉默”和“转录后基因沉默”意指,通过基因修饰之外的机制对基因表达的阻抑性调节。沉默可以通过转录后水平上的mRNA中和来实现,其中阻止mRNA翻译形成活性基因产物,所述活性基因产物在大多数情况下是蛋白质。

[0490] 术语“易感性”(predisposition)意指受试者形成特定疾病的易患性(susceptibility)增加。在本发明中,如果例如升高的IL-18水平出现在肺、血清、痰、支气管肺泡灌洗液(BALF)或循环中,则受试者划归为易感的。

[0491] 表述“烟雾”、“烟雾诱导的”、“香烟烟雾”或“香烟烟雾诱导的”指烟草烟雾。

[0492] “肺泡巨噬细胞”是存在于肺泡中的巨噬细胞亚型。它们经常含有它们从呼吸道表面挑取的外源物质的颗粒。这类黑色颗粒特别常见于长时间暴露于细粉尘、细粒子的人群中,例如吸烟者或长期城市居民。

[0493] “Th2细胞因子反应”由IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-13和/或IL-17A、尤其IL-4和/或IL-8和/或IL-17A介导,而“Th1细胞因子反应”由干扰素- γ (IFN- γ)、IL-2和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导。

[0494] 表述“IL-18/IL-18BP不平衡”指IL-18和IL-18BP的相互作用失调,这最终导致升高水平的未结合的IL-18。

[0495] “疾病”是动物不能维持内稳态的动物健康状态,其中如果疾病不改善则动物健康继续恶化。与之不同,动物“病症”是这样的动物健康状态,其中动物能够维持内稳态,但是动物的健康状态比没有这种病症情况下的健康状态较为不利。不予治疗时,病症不必然地引起动物健康状态的进一步下降。

[0496] 如果疾病或病症的症状的严重程度、受试者经历这种症状的频率、或两者减低,则疾病或病症被“缓解”。

[0497] 如本文所用,术语“失调的”或“失调”指生物学过程受损,这转而可以导致有害的生理学后遗症或者基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子的异常表达。在基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子的表达失调的情况下,基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子按这样的水平表达、加工或维持,其中所述水平处于(按照技术人员的确定)对于该基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子而言视为正常范围的水平之外。哺乳动物中基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子的失调可以通过测量哺乳动物中基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分子的水平并且将该哺乳动物中测量的水平与已知未经历该基因、核酸、蛋白质、肽或其他生物分

子失调的匹配群体中测量的水平比较来确定。备选地,该水平可以与相同个体中在不同时间测量的水平比较。

[0498] 如本文所用术语“心脏病”或“心血管疾病”包括影响心肌或心脏和身体血管的疾病和病症。心脏病可以导致心力衰竭并最终是工业社会中最常见死亡原因之一。由IL-18/IL-18BP不平衡引起的心脏病的实例包括但不限于,梗阻性心脏病(obstructive heart disease)、溶栓功能障碍(thrombolytic dysfunction)、酒精性心肌病(alcoholic cardiomyopathy)、主动脉瓣脱垂(aortic valve prolapse)、主动脉瓣狭窄(aortic valve stenosis)、心率失常(arrhythmias)、心源性休克(cardiogenic shock)、先天性心脏病(congenital heart disease)、扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)、心脏病发作(heart attack)、心力衰竭(heart failure)、心脏肿瘤(heart tumor)、心脏瓣膜肺动脉狭窄(heart valve pulmonary stenosis)、肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy)、特发性心肌病(idiopathic cardiomyopathy)、缺血性心脏病(ischemic heart disease)、缺血性心肌病(ischemic cardiomyopathy)、二尖瓣反流(mitral regurgitation)、二尖瓣脱垂(mitral valve prolapse)、围产期心肌病(peripartum cardiomyopathy)、稳定型心绞痛(stable angina)。

[0499] 如本文所用的术语“2型糖尿病”是最常见形式的糖尿病。这种疾病或病症的特征在于身体不产生或仅不充分地产生胰岛素、或细胞在其胰岛素反应方面具有缺陷。这类缺陷据信涉及胰岛素受体。

[0500] 如本文所用的“内源”指来自生物、细胞、组织或系统或在其内部产生的任何物质。术语“外源”指从生物、细胞、组织或系统外部引入的或在其外部产生的任何物质。

[0501] 如本文所用的术语“表达”定义为受其启动子驱动的特定核苷酸序列的转录和/或翻译。如本文所用,术语“表达载体”指含有核酸序列的载体,所述核酸序列编码至少部分的能够转录的基因产物。在一些情况下,RNA分子随后翻译成蛋白质、多肽或肽。在其他情况下,这些序列不翻译,例如,在产生反义分子、siRNA、核酶等时。表达载体可以含有多种控制序列,所述控制序列指对于有效连接的编码序列在特定宿主生物中的转录和可能地翻译所必需的核酸序列。除掌控转录和翻译的控制序列之外,载体和表达载体可以含有还履行其他职能的核酸序列。本发明的表达载体可以用于基因治疗以治疗如本文中公开的疾病或病症。特别地,所述表达载体是病毒载体。可以作为运载体使用以递送表达载体的病毒选自逆转录病毒、腺病毒、慢病毒、单纯疱疹病毒、痘苗病毒、痘病毒和腺相关病毒。

[0502] 如本文所用,术语“抑制”、“中和”或“阻断”应理解为同义词,它们意指按可计量的量减少,或完全阻止,分子、反应、相互作用、基因表达、mRNA和/或蛋白质的表达、稳定性、功能、或活性。抑制剂是例如结合、部分或全部阻断刺激、降低、防止、延迟活化、失活、去敏化或下调蛋白质、基因和mRNA稳定性、表达、功能和活性的化合物,例如,拮抗剂。

[0503] 术语“反义表达载体”指,编码与信使RNA(mRNA)链互补并抑制所述mRNA翻译成氨基酸的单链或双链RNA的表达载体。术语反义RNA包括asRNA、siRNA、shRNA、微RNA(microRNA)。

[0504] 如本文所用的术语“基因治疗”意指使用DNA,例如表达载体,作为药剂以治疗如本文中公开的疾病。

[0505] 本发明实施方案的概述

[0506] 1. 包含IL-18BP或其活性片段的组合物,用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗所述疾病或病症,其中使用能够检测体液中的游离IL-18的测定试验,已经将所述受试者的体液定量为具有异常水平的游离IL-18,其中所述异常水平超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平,特别是超过5%,10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,100%,或100%以上,所述测定试验包括IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且其中所述组合物基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体,其中所述缺失变体以低于30%的量存在,特别是低于20%,特别是低于15%,特别是低于10%,特别是低于7.5%,特别是低于5%,特别是低于2.5%,特别是低于1%,特别是低于0.5%,特别是低于0.25%,特别是低于0.1%。

[0507] 2. 包含IL-18抑制剂或其活性片段的组合物,用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗所述疾病或病症的用途,其中使用能够检测体液中的游离IL-18的测定试验,已经将所述受试者的体液定量为具有异常水平的游离IL-18,其中所述异常水平超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平,特别是超过5%,10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,100%,或100%以上,所述测定试验包括IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且其中所述抑制剂是IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且其中所述组合物包含氯化钠、和/或氢氧化钠和/或磷酸钠。

[0508] 3. 包含IL-18抑制剂或其活性片段的组合物,用于患有IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗所述疾病或病症的用途,其中使用能够检测体液中的游离IL-18的测定试验,已经将所述受试者的体液定量为具有异常水平的游离IL-18,其中所述异常水平超过健康对照受试者体液中的游离IL-18水平,特别是超过5%,10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,100%,或100%以上,所述测定试验包括IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且其中所述抑制剂是IL-18BP或抗体或其功能性部分,所述抗体或其活性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且其中以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月,将所述组合物施用于待治疗的受试者。

[0509] 4. 用于根据实施方案1-3任一项的用途的组合物,其中与健康对照的 $\leq 4\text{pg/mL}$ 相比,体液中的游离IL-18水平已经测定为 $\geq 5\text{pg/mL}$,并且特别地,高达 10000pg/mL 。

[0510] 5. 用于根据实施方案1-4任一项的用途的组合物,其中所述用于定量体液中的游离IL-18水平的测定试验包括步骤:

[0511] a) 将怀疑含有游离IL-18的体液样品接触IL-18BP或抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0512] b) 允许IL-18BP或抗体结合游离IL-18;

[0513] c) 检测IL-18与IL-18BP或抗体的结合并且测定样品中游离IL-18的含量。

[0514] 6. 用于根据实施方案1-5任一项的用途的组合物,其中用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子在测定试验中用于定量体液中游离IL-18的抗体,是这样的抗体,包括任何功能上

等价的抗体或其功能性部分,所述抗体或其功能性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且所述抗体包括重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应重链CDR区段或基本上由其组成;和轻链可变(VK)区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应轻链CDR区段或基本上由其组成。

[0515] 7.用于根据实施方案1-6任一项的用途的组合物,其中用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子在测定试验中用于定量体液中游离IL-18的抗体,是这样的抗体,包括任何功能上等价的抗体或其功能性部分,所述抗体或其功能性部分在IL-18BP结合位点或IL-18BP结合位点附近结合IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且所述抗体包括表8中鉴定的抗体的重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDR1、CDR2和CDR3具有表8所示的序列;和表8中鉴定的抗体的轻链可变(VK)区的CDR1、CDR2和CDR3,其中所述CDR1、CDR2和CDR3具有表8所示的序列。

[0516] 8.用于根据实施方案1-7任一项用途的组合物,其中用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子在测定试验中用于定量体液中游离IL-18的抗体,是选自单克隆、多克隆、嵌合、单链、双特异性或双效性、类人猿化、人和人源化抗体的抗体。

[0517] 9.用于根据实施方案1-6任一项用途的组合物,其中用作IL-18的抑制剂或用作捕获分子在测定试验中用于定量体液中游离IL-18的抗体,是人或人源化抗体。

[0518] 10.用于根据实施方案1和4-9任一项用途的组合物,其中所述缺失变体包含IL-18BP的C-末端的1至5个氨基酸残基的缺失和/或IL-18BP的N-末端的1至30个氨基酸残基的缺失。

[0519] 11.用于根据实施方案10的用途的组合物,其中组合物中缺失变体的比例低于30%,特别低于20%,特别低于15%,特别低于10%,特别低于7.5%,特别低于5%,特别低于2.5%,特别低于1%,特别低于0.5%,特别低于0.25%,特别低于0.1%。

[0520] 12.用于根据实施方案1,2和4-11任一项用途的组合物,其中所述组合物以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月施用于待治疗的受试者。

[0521] 13.用于根据实施方案1-12任一项用途的组合物,其中以两剂/周、三剂/周、四剂/周施用组合物。

[0522] 14.用于根据实施方案13的用途的组合物,其中单剂包括10mg至600mg IL-18BP。

[0523] 15.用于根据实施方案14的用途的组合物,其中单剂包括10至20mg,20至40mg,40至80mg,80至160mg,160mg至320mg,或320mg至600mg IL-18BP。

[0524] 16.用于根据实施方案1-15任一项用途的组合物,其中继续治疗,至少直至治疗的受试者显示出治疗反应。

[0525] 17.用于根据实施方案16的用途的组合物,其中所述治疗反应的特征在于:

[0526] (a)在测量前24h,在不存在NSAID的情况下,体温的正常化(腋窝测量的正常范围为36.3°C至37.4°C);

[0527] (b)关节肿胀和压疼的改善($\geq 20\%$)和,

[0528] (c)CRP降低 $\geq 70\%$ 、或CRP和铁蛋白正常化至参照值。

[0529] 18.用于根据实施方案1-17任一项用途的组合物,其中IL18BP是人IL-18BP,特别是重组人白介素结合蛋白(rhIL-18BP)。

[0530] 19. 用于根据实施方案1-18任一项用途的组合物,其中IL-18BP是IL-18BP的同种型a或同种型c。

[0531] 20. 用于根据实施方案1-19任一项用途的组合物,其中IL-18BP是SEQ ID NO:7中所示的IL-18BP的同种型a。

[0532] 21. 用于根据实施方案1-20任一项用途的组合物,其中所述IL-18相关疾病或病症选自:慢性阻塞性肺病(COPD)、输血相关性肺损伤、支气管肺发育不良(BPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、斯蒂尔病(特别是成人斯蒂尔病或幼年型斯蒂尔病)、幼年类风湿性关节炎(JRA)、幼年特发性关节炎(JIA)、全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)、幼年特发性关节炎全身型(sJIA)、间质性肺病(ILD)、巨噬细胞活化综合征(MAS)(包括原发性、继发性和复发性MAS)、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(HLH)、与穿孔素、munc 13-4和18-2、synthaxin 11中的基因缺陷相关的家族性(遗传性)噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(FHLH)、免疫缺陷如Chédiak-Higashi综合征(CHS)、Griscelli综合征(GS)、X连锁淋巴组织增生综合征(XLP2)、X连锁凋亡抑制蛋白缺陷(XIAP)、与感染(尤其是疱疹病毒、如EBV和其他病原体)相关的获得性噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、Cryopyrin-相关周期性综合征(CAPS),包括家族性寒冷性自身炎性综合征(FCAS)、Muckle Well综合征(MWS)和新生儿期发病的多系统炎性疾病(NOMID)、与NLRC4突变相关的自身炎性综合征、巨细胞性动脉炎(GCA)、地图样萎缩、结节病、肺结节病、特发性肺纤维化、囊性纤维化、肺动脉高压、哮喘、支气管扩张症、心力衰竭、缺血性心脏病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、动脉粥样硬化、干眼病(DED)、角膜炎、角膜溃疡和磨损、角膜新生血管形成、病理性眼内新生血管形成、虹膜炎、青光眼、黄斑变性、Sjögren综合征、自身免疫性葡萄膜炎、Behçet病、结膜炎、过敏性结膜炎、眼睑皮炎、1型糖尿病、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、实体器官和造血干细胞移植、缺血再灌注损伤、家族性地中海热(FMF)、肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征(TRAPS)、高IgD综合征(甲羟戊酸激酶基因突变)、痛风、Schnitzler综合征、韦格纳肉芽肿(也称作肉芽肿病伴多血管炎(GPA))、桥本氏甲状腺炎、克罗恩病、早发型炎性肠病(EOIBD)、溃疡性结肠炎、免疫球蛋白-4(IgG4)相关疾病、Blau综合征(NOD-2突变)和干细胞疗法。

[0533] 22. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物,其中基于存在至少两个主要Yamaguchi标准,已经将所述受试者诊断为患有斯蒂尔病。

[0534] 23. 用于根据实施方案22用途的组合物,其中所述至少两个主要Yamaguchi标准选自:

[0535] i. >39°C的温度>1周

[0536] ii. 白细胞增多>10,000/mm³,具有>80%PMN

[0537] iii. 典型的皮疹

[0538] iv. 关节痛>2周

[0539] 和,任选地,炎性标志物的升高。

[0540] 24. 用于根据实施方案22-23任一项用途的组合物,其中待治疗的受试者已经接触过非甾体抗炎药(NSAIDS)、强的松和/或合成的缓解病情抗风湿药(sDMARD),且对治疗无反应或对治疗不完全反应。

[0541] 25. 用于根据实施方案24用途的组合物,其中待治疗的受试者已经接触过至少5mg/天剂量的非甾体抗炎药(NSAIDS)、强的松≥1月,和/或至少10mg/天剂量的合成缓解病

情抗风湿药 (sDMARD) ≥ 3 月。

[0542] 26. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中所述IL-18相关疾病或病症是由吸烟、二手烟暴露、一般空气污染物诱发的慢性阻塞性肺病 (COPD) 综合征的一部分, 并且特征在于存在可逆性差的气流受限。

[0543] 27. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中所述IL-18相关疾病或病症与异质性COPD疾病的多组分及病毒或细菌感染引起的COPD恶化相关。

[0544] 28. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中所述IL-18相关疾病或病症是IL-18诱导的全身性炎症表现和选自以下的相关共病: 肺气肿、组织炎症、组织破坏、肺切除、脉管系统消失、内皮细胞凋亡、粘液化生、心脏肥大、肺组织中VEGF的减少、肺血管损失、血管肌化、血管重塑、胶原沉积、肺中的异常弹性蛋白层、纤维化气道重塑、气室扩大、慢性气道和肺血管重塑、以及肺功能减低。

[0545] 29. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中治疗包括预防、阻止、缓解或逆转与所述疾病或病症相关的症状。

[0546] 30. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中与未治疗的患有所述疾病或病症的受试者相比, IFN γ 、IL-13或IL17A提高的表达被改变, 特别是被抑制。

[0547] 31. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中通过捕获和中和组织和循环中过量的游离IL-18, IL-18BP对游离IL-18的结合抵消了IL-18/IL-18BP的不平衡。

[0548] 32. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中IL-18BP抑制嗜中性粒细胞对肺的浸润, 特别是通过缓减肺气道中G-CSF的释放。

[0549] 33. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、心脏病、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、干眼病和/或II型糖尿病。

[0550] 34. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0551] 35. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗心脏病。

[0552] 36. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗肌萎缩侧索硬化 (ALS)。

[0553] 37. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗干眼病。

[0554] 38. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 用于治疗II型糖尿病。

[0555] 39. 用于根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中IL-18结合受到限制或抑制, 特别是游离IL-18与IL-18R的结合, 且尤其是游离IL-18与IL-18R α 的结合。

[0556] 40. 根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中L-18BP降低IL-18与IL-18受体的结合, 特别是与IL-18R α 的结合, 其中降低至少5%, 特别是至少10%, 特别是至少15%, 特别是至少20%, 特别是至少25%, 特别是至少30%, 特别是至少40%, 特别是至少45%, 特别是至少50%, 特别是至少55%, 特别是至少60%, 特别是至少65%, 特别是至少70%, 特别是至少75%, 特别是至少80%, 至少是至少85%, 特别是至少90%, 特别是至少95%, 特别是100%。

[0557] 41. 根据之前任一项实施方案用途的组合物, 其中通过限制或阻止IL-18结合IL-18受体 (IL-18R), 尤其是游离IL18结合IL-18R α , IL-18BP中和游离IL-18。

[0558] 42. 人或人源化抗体, 包括其任何功能上等价的抗体或部分, 所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18, 但不结合IL-18/IL-18BP复合物, 并且所述抗体包含重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3, 其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应重链CDR区段或基本上由其组成; 和轻链可变(VK)区的CDR1、CDR2和CDR3, 其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应轻链CDR区段或基本上由其组成。

[0559] 43. 实施方案42的人或人源化抗体, 包括其任何功能上等价的抗体或部分, 所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18, 但不结合IL-18/IL-18BP复合物, 并且所述抗体包括具有表8中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3、以及具有表8中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0560] 44. 一种抗体, 包括其任何功能上等价的抗体或部分, 所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18, 但不结合IL-18/IL-18BP复合物, 所述抗体包含重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3, 其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应重链CDR区段或基本上由其组成; 和轻链可变(VK)区的CDR1、CDR2和CDR3, 其中所述CDRs包括具有表8第5排所示序列的、表8中鉴定的抗体的相应轻链CDR区段或基本上由其组成, 其中所述抗体不是基于VH和VK序列在序列列表中鉴定的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6。

[0561] 45. 包含根据实施方案42-44任一项的抗体的组合物。

[0562] 46. 实施方案45的组合物, 其是包含可药用载体的药物组合物。

[0563] 47. 包含根据实施方案42-44任一项的抗体的实施方案45或46的药物组合物, 用于在患有实施方案1-41任一项中定义的IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗此疾病的用途。

[0564] 48. 一种在样品中或在原位测定游离IL-18量的方法, 包括检测实施方案42-44任一项中定义的抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合, 方法包括步骤:

[0565] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触实施方案42-44任一项中定义的抗体, 其特异性地结合游离IL-18, 但不结合复合物中结合的IL-18, 并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0566] b) 允许抗体结合游离IL-18;

[0567] c) 检测IL-18与抗体的结合并确定样品中游离IL-18的量。

[0568] 49. 一种在患者中诊断IL-18相关疾病或病症, 特别是之前任一项实施方案中定义的IL-18相关疾病或病症的方法, 包括检测实施方案42-44任一项中定义的抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合, 方法包括步骤:

[0569] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触实施方案42-44任一项中定义的抗体, 其特异性地结合游离IL-18, 但不结合复合物中结合的IL-18, 并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0570] b) 允许抗体结合游离IL-18;

[0571] c) 检测IL-18与抗体的结合并且确定样品中游离IL-18的量;

[0572] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较。

[0573] 50. 一种在患者中诊断IL-18相关疾病或病症的易感性,特别是之前任一项实施方案中定义的IL-18相关疾病或病症的易感性方法,包括检测实施方案42-44任一项中定义的抗体与样品中或原位的游离IL-18蛋白的特异性结合,所述方法包括步骤:

[0574] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触实施方案42-44任一项中定义的抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0575] b) 允许抗体结合游离IL-18;

[0576] c) 检测IL-18与抗体的结合并且确定样品中游离IL-18的含量;

[0577] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0578] 其中与获自健康患者的正常对照值相比,样品中所述游离IL-18含量的提高,表明所述患者患有或有危险罹患之前任一项实施方案中定义的疾病或病症。

[0579] 51. 一种监控在用实施方案1-41和45-47任一项中定义的组合物治疗后患者中的最小残余疾病的方法,其中所述方法包括:

[0580] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触实施方案42-44任一项中定义的抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0581] b) 允许抗体结合游离IL-18;

[0582] c) 检测IL-18与抗体的结合并且确定样品中游离IL-18的含量;

[0583] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0584] 其中与获自健康患者的正常对照值相比,样品中所述游离IL-18含量的提高,表明所述患者仍患有最小残余疾病。

[0585] 52. 一种用于预测患者对实施方案1-41和45-47任一项中定义的组合物治疗的反应性的方法,其中所述方法包括:

[0586] a) 将怀疑含有游离IL-18的样品或特定身体部分或身体区域接触实施方案42-44任一项中定义的抗体,其特异性地结合游离IL-18,但不结合复合物中结合的IL-18,并且作为游离IL-18的捕获分子起作用;

[0587] b) 允许抗体结合游离IL-18;

[0588] c) 检测IL-18与抗体的结合并且测定样品中游离IL-18的含量;

[0589] d) 将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的受试者的样品中的游离IL-18含量与健康受试者样品中的含量进行比较;

[0590] 其中样品中所述游离IL-18含量的降低表明所述患者具有高的治疗反应可能性。

[0591] 53. 实施方案48至52任一项的方法,包括在步骤a)中使用IL-18BP特异性结合分子的额外步骤,所述分子结合与捕获分子不同的IL-18BP位点,特别是其中所述分子之一结合IL-18BP的IL-18结合位点。

[0592] 54. 实施方案48至53任一项的方法,包括通过如下方式测定样品中游离IL-18BP存在的额外步骤:在步骤a)中使用IL-18BP特异性捕获分子和IL-18BP特异性检测分子,其中所述IL-18BP特异性检测分子与捕获分子结合不同的IL-18BP位点,特别地,其中所述IL-

18BP特异性分子之一结合IL-18BP的IL-18结合位点;在步骤c)中测定样品中游离的和总的IL-18的含量以及结合捕获分子的游离的和总的IL-18BP的含量;和在步骤d)中将患有之前任一项实施方案中定义的疾病或病症的患者样品中的游离和/或总IL-18含量以及游离和/或总IL-18BP含量与健康患者样品中的含量进行比较。

[0593] 55.根据实施方案48-54任一项的方法,其中所述捕获分子是:

[0594] a. IL-18BP

[0595] b. 实施方案42-44任一项中定义的IL-18特异性抗体。

[0596] 56.根据实施方案48-55任一项的方法,其中所述样品选自支气管肺泡灌洗液(BALF)循环流体、分泌流体、活检物及匀浆组织,特别是血清、尿、泪液、唾液、胆汁、汗液、呼出气体或呼气、痰、支气管肺泡液、皮脂、细胞、腺体、粘膜或组织分泌物。

[0597] 57.实施方案48-56任一项的方法,其中患有所述疾病的受试者(特别是人)分离血清中的游离IL-18含量 $\geq 5\text{pg/mL}$,并且特别是高达 10000pg/mL ,而健康受试者(特别是健康的人)血清中的游离IL-18含量 $\leq 4\text{pg/mL}$ 。

[0598] 58.一种用于检测游离IL-18的诊断试剂盒,包含作为捕获分子的实施方案42-44任一项中定义的抗体,和作为检测分子的第二IL-18特异性结合分子,以及任选,第二IL-18特异性捕获分子,其中所述检测分子与捕获分子结合不同的IL-18位点。

[0599] 59.一种用于治疗受试者中IL-18相关疾病或病症的方法,其中所述方法包括

[0600] a. 使用根据实施方案48的方法,定量所述受试者体液中的游离IL-18的含量;

[0601] b. 将治疗或预防有效量的实施方案1-37和41任一项中定义的组合物施用于已经定量为体液中具有异常水平的游离IL-18的受试者,所述异常水平超过健康对照受试者体液中游离IL-18水平5%,10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,100%或100%以上,特别是通过全身、鼻内、颊、口服、经粘膜、鞘内、静脉内、皮下、尿道内、阴道内、舌下、支气管内、肺内、经皮或肌内施用,特别是支气管-肺施用。

[0602] 60.实施方案42或实施方案44的抗体,包括其任何功能上等价的抗体或功能性部分,所述抗体在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,所述抗体包含,

[0603] a) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:309、SEQ ID NO:310和SEQ ID NO:311中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:312、SEQ ID NO:313和SEQ ID NO:314中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0604] b) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:315、SEQ ID NO:316和SEQ ID NO:317中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:318、SEQ ID NO:319和SEQ ID NO:320中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0605] c) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:321、SEQ ID NO:322和SEQ ID NO:323中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:324、SEQ ID NO:325和SEQ ID NO:326中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0606] d) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:327、SEQ ID

NO:328和SEQ ID NO:329中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:330、SEQ ID NO:331和SEQ ID NO:332中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0607] e) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:327、SEQ ID NO:328和SEQ ID NO:329中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:333、SEQ ID NO:334和SEQ ID NO:335中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0608] f) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:336、SEQ ID NO:337和SEQ ID NO:338中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0609] g) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:339、SEQ ID NO:340和SEQ ID NO:341中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0610] h) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:342、SEQ ID NO:343和SEQ ID NO:344中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:345、SEQ ID NO:346和SEQ ID NO:347中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0611] i) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:348、SEQ ID NO:349和SEQ ID NO:350中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0612] j) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:351、SEQ ID NO:352和SEQ ID NO:353中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0613] k) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:354、SEQ ID NO:355和SEQ ID NO:356中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:357、SEQ ID NO:358和SEQ ID NO:359中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0614] l) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:360、SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:362中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:363、SEQ ID NO:364和SEQ ID NO:365中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0615] m) 重链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:360、SEQ ID NO:361和SEQ ID NO:362中所示的相应重链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;和轻链可变(VH)区的CDR1、CDR2和CDR3,所述CDRs包含SEQ ID NO:366、SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:368中所示的相应轻链CDR1、CDR2和CDR3区段,或基本上由所述区段组成;

[0616] n) 重链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:369、SEQ ID NO:370 和 SEQ ID NO:371 中所示的相应重链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成; 和轻链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:372、SEQ ID NO:373 和 SEQ ID NO:374 中所示的相应轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成;

[0617] o) 重链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:375、SEQ ID NO:376 和 SEQ ID NO:377 中所示的相应重链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成; 和轻链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:378、SEQ ID NO:379 和 SEQ ID NO:380 中所示的相应轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成; 或

[0618] p) 重链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:381、SEQ ID NO:382 和 SEQ ID NO:383 中所示的相应重链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成; 和轻链可变 (VH) 区的 CDR1、CDR2 和 CDR3, 所述 CDRs 包含 SEQ ID NO:384、SEQ ID NO:385 和 SEQ ID NO:386 中所示的相应轻链 CDR1、CDR2 和 CDR3 区段, 或基本上由所述区段组成。

[0619] 61. 一种抗体, 包括其任何功能上等价的抗体或部分, 所述抗体或其功能性部分在 IL-18BP 的结合位点或在 IL-18BP 的结合位点附近结合游离 IL-18, 但不结合 IL-18/IL-18BP 复合物, 并且所述抗体包含具有表 8 中所示的根据 Chothia 计算的序列的重链可变区 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及具有表 8 中所示的根据 Chothia 计算的序列的相应轻链可变区 CDR1、CDR2 和 CDR3。

[0620] 62. 实施方案 61 的抗体, 包括其任何功能上等价的抗体或部分, 所述抗体或其功能性部分在 IL-18BP 的结合位点或在 IL-18BP 的结合位点附近结合游离 IL-18, 但不结合 IL-18/IL-18BP 复合物, 所述抗体包含:

[0621] a) SEQ ID NO:153、SEQ ID NO:154 和 SEQ ID NO:155 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:156、SEQ ID NO:157 和 SEQ ID NO:158 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0622] b) SEQ ID NO:159、SEQ ID NO:160 和 SEQ ID NO:161 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:162、SEQ ID NO:163 和 SEQ ID NO:164 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0623] c) SEQ ID NO:165、SEQ ID NO:166 和 SEQ ID NO:167 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:168、SEQ ID NO:169 和 SEQ ID NO:170 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0624] d) SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172 和 SEQ ID NO:173 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:174、SEQ ID NO:175 和 SEQ ID NO:176 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0625] e) SEQ ID NO:171、SEQ ID NO:172 和 SEQ ID NO:173 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:177、SEQ ID NO:178 和 SEQ ID NO:179 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0626] f) SEQ ID NO:180、SEQ ID NO:181 和 SEQ ID NO:182 中所示的重链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3 以及 SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190 和 SEQ ID NO:191 中所示的轻链可变区的 CDR1、CDR2 和 CDR3;

[0627] g) SEQ ID NO:183、SEQ ID NO:184 和 SEQ ID NO:185 中所示的重链可变区的 CDR1、

CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190和SEQ ID NO:191中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0628] h)SEQ ID NO:186、SEQ ID NO:187和SEQ ID NO:188中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:189、SEQ ID NO:190和SEQ ID NO:191中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0629] i)SEQ ID NO:192、SEQ ID NO:193和SEQ ID NO:194中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0630] j)SEQ ID NO:195、SEQ ID NO:196和SEQ ID NO:197中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0631] k)SEQ ID NO:198、SEQ ID NO:199和SEQ ID NO:200中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:201、SEQ ID NO:202和SEQ ID NO:203中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0632] l)SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205和SEQ ID NO:206中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:207、SEQ ID NO:208和SEQ ID NO:209中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0633] m)SEQ ID NO:204、SEQ ID NO:205和SEQ ID NO:206中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:210、SEQ ID NO:211和SEQ ID NO:212中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0634] n)SEQ ID NO:213、SEQ ID NO:214和SEQ ID NO:215中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:216、SEQ ID NO:217和SEQ ID NO:218中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0635] o)SEQ ID NO:219、SEQ ID NO:220和SEQ ID NO:221中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:222、SEQ ID NO:223和SEQ ID NO:224中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;或

[0636] p)SEQ ID NO:225、SEQ ID NO:226和SEQ ID NO:227中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:228、SEQ ID NO:229和SEQ ID NO:230中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0637] 63. 一种抗体,包括其任何功能上等价的抗体或部分,所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,并且所述抗体包含:具有表8中所示的根据Kabat计算的序列的、重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;以及具有表8中所示的根据Kabat计算的序列的、相应轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0638] 64. 实施方案63的抗体,包括其任何功能上等价的抗体或部分,所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18,但不结合IL-18/IL-18BP复合物,所述抗体包含:

[0639] a)SEQ ID NO:231、SEQ ID NO:232和SEQ ID NO:233中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:234、SEQ ID NO:235和SEQ ID NO:236中所示的轻链可变区的

CDR1、CDR2和CDR3；

[0640] b) SEQ ID NO:237、SEQ ID NO:238和SEQ ID NO:239中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:240、SEQ ID NO:241和SEQ ID NO:242中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0641] c) SEQ ID NO:243、SEQ ID NO:244和SEQ ID NO:245中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:246、SEQ ID NO:247和SEQ ID NO:248中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0642] d) SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:251中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:252、SEQ ID NO:253和SEQ ID NO:254中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0643] e) SEQ ID NO:249、SEQ ID NO:250和SEQ ID NO:251中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:256和SEQ ID NO:257中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0644] f) SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:259和SEQ ID NO:260中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0645] g) SEQ ID NO:261、SEQ ID NO:262和SEQ ID NO:263中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0646] h) SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:265和SEQ ID NO:266中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:268和SEQ ID NO:269中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0647] i) SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:271和SEQ ID NO:272中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0648] j) SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:274和SEQ ID NO:275中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0649] k) SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:277和SEQ ID NO:278中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:280和SEQ ID NO:281中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0650] l) SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283和SEQ ID NO:284中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:286和SEQ ID NO:287中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0651] m) SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:283和SEQ ID NO:284中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:289和SEQ ID NO:290中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0652] n) SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:292和SEQ ID NO:293中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:295和SEQ ID NO:296中所示的轻链可变区的

CDR1、CDR2和CDR3；

[0653] o) SEQ ID NO:297、SEQ ID NO:298和SEQ ID NO:299中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:300、SEQ ID NO:301和SEQ ID NO:302中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；或

[0654] p) SEQ ID NO:303、SEQ ID NO:304和SEQ ID NO:305中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:306、SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:308中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0655] 65. 一种抗体，包括其任何功能上等价的抗体或部分，所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18，但不结合IL-18/IL-18BP复合物，并且所述抗体包含：具有表8中所示的根据IMGT计算的序列的、重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；以及具有表8中所示的根据IMGT计算的序列的、相应轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0656] 66. 实施方案65的抗体，包括其任何功能上等价的抗体或部分，所述抗体或其功能性部分在IL-18BP的结合位点或在IL-18BP的结合位点附近结合游离IL-18，但不结合IL-18/IL-18BP复合物，所述抗体包含：

[0657] a) SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28和SEQ ID NO:29中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:30、SEQ ID NO:31和SEQ ID NO:32中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0658] b) SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:35中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:36、SEQ ID NO:37和SEQ ID NO:38中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0659] c) SEQ ID NO:39、SEQ ID NO:40和SEQ ID NO:41中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:42、SEQ ID NO:43和SEQ ID NO:44中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0660] d) SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:48、SEQ ID NO:49和SEQ ID NO:50中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0661] e) SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46和SEQ ID NO:47中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0662] f) SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0663] g) SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:106中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0664] h) SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:112中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3；

[0665] i) SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:61和SEQ ID NO:62中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0666] j) SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:65中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0667] k) SEQ ID NO:122、SEQ ID NO:123和SEQ ID NO:124中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:66、SEQ ID NO:67和SEQ ID NO:68中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0668] l) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:136、SEQ ID NO:137和SEQ ID NO:138中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0669] m) SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131和SEQ ID NO:132中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143和SEQ ID NO:144中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0670] n) SEQ ID NO:69、SEQ ID NO:70和SEQ ID NO:71中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:72、SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

[0671] o) SEQ ID NO:75、SEQ ID NO:76和SEQ ID NO:77中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:78、SEQ ID NO:79和SEQ ID NO:80中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3;或

[0672] p) SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中所示的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3以及SEQ ID NO:57、SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中所示的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3。

[0673] 67. 根据实施方案60至66任一项的抗体,其中所述抗体基于其VH和VK序列不是序列表中鉴定的抗体107C6、108F8、109A6、111A6、131B4、131E8、131H1、132H4、133A6。

[0674] 68. 一种抗体,包含SEQ ID NO:387的VH氨基酸序列。

[0675] 69. 根据实施方案60至67任一项的抗体,其是完全人抗体或人源化抗体。

[0676] 70. 一种组合物,包含根据实施方案60-67任一项的抗体。

[0677] 71. 实施方案69的组合物,其是包含可药用载体的药物组合物。

[0678] 72. 实施方案69或70的组合物,其包含根据实施方案60-66任一项的抗体,用于患有实施方案1-41任一项中定义的IL-18相关疾病或病症的受试者中治疗此疾病或病症。

[0679] 73. 根据实施方案60至67任一项的抗体,用于根据实施方案48-57任一项的方法中。

[0680] 74. 权利要求73的抗体,其用作捕获和/或检测分子。

[0681] 75. 一种IL-18抑制剂,或包含所述IL-18抑制剂的组合物,用于儿童自身炎症性疾病或病症和/或与所述疾病或病症相关的症状的治疗。

[0682] 76. 用于根据实施方案75的用途的IL-18抑制剂或组合物,其中IL-18抑制剂是IL-18BP或其活性片段或变体,并且组合物包含所述IL-18BP或其活性片段或变体。

- [0683] 77. 用于根据实施方案75或实施方案76的用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述儿童自身炎性疾病或病症是MAS-样儿科疾病或病症。
- [0684] 78. 用于根据实施方案77的用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中MAS-样儿科疾病或病症是具有重度全身性炎症的IL-18相关儿童自身炎性疾病或病症。
- [0685] 79. 用于根据实施方案78的用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述具有重度全身性炎症的自身炎性疾病或病症是由NLRC4突变引起的。
- [0686] 80. 用于根据实施方案78的用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述具有重度全身性炎症的自身炎性疾病或病症与XIAP缺陷相关。
- [0687] 81. 用于根据实施方案80的用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述XIAP缺陷由XIAP/BIRC4中的突变引起。
- [0688] 82. 用于根据实施方案80或实施方案81用途的IL-18抑制剂或组合物, 用于治疗由XIAP/BIRC4突变引起的X连锁淋巴组织增生综合征2(XLP2)。
- [0689] 83. 用于根据实施方案82用途的IL-18抑制剂或组合物, 用于治疗与XIAP/BIRC4突变引起的单基因XIAP缺陷相关的重度早发型噬血细胞性-淋巴组织细胞增生症/MAS(HLH/MAS)。
- [0690] 84. 用于根据实施方案80用途的IL-18抑制剂或组合物, 用于治疗由XIAP缺陷引起或与XIAP缺陷相关的小肠结肠炎, 特别是克罗恩样小肠结肠炎。
- [0691] 85. 用于根据实施方案80用途的IL-18抑制剂或组合物, 用于在具有XIAP缺陷的患者中, 在病毒感染发生前或在使用抗病毒剂治疗清除病毒后, 降低对病毒感染(特别是EBV和/或CMV感染)的易感性。
- [0692] 86. 用于根据实施方案75-85任一项用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述具有重度全身性炎症的自身炎性疾病或病症伴有高水平的IL-18和游离IL-18。
- [0693] 87. 用于根据实施方案75-82任一项用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中待治疗的受试者已经接触过选自如下的一种或多种化合物, 但未显示出对治疗的反应或对治疗的不完全反应: 非甾体抗炎药(NSAIDs)、强的松; 合成的缓解病情抗风湿药(sDMARD)、免疫抑制剂和生物学免疫抑制剂。
- [0694] 88. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述组合物基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体。
- [0695] 89. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物, 用于哺乳动物, 特别是人的治疗。
- [0696] 90. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中所述IL-18抑制剂或组合物以多剂量/天、多剂量/周或多剂量/月施用于需要的受试者。
- [0697] 91. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中以每周一剂、每周两剂、每周三剂、每周四剂, 施用所述IL-18抑制剂或组合物。
- [0698] 92. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物, 其中每24h至48h施用所述IL-18抑制剂或组合物。
- [0699] 93. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂, 特别是IL-18BP, 或组合物, 其中单剂包括0.5mg IL-18抑制剂/kg体重至10mg IL-18抑制剂/kg体重, 特别是1mg IL-18抑制剂/kg体重至8mg IL-18抑制剂/kg体重, 特别是2mg IL-18抑制剂/kg体重至6mg

IL-18抑制剂/kg体重,特别是1mg IL-18抑制剂/kg体重至5mg IL-18抑制剂/kg体重。

[0700] 94. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂,特别是IL-18BP,或组合物,其中每24或48h施用单剂0.5mg IL-18抑制剂/kg体重至5mg IL-18抑制剂/kg体重。

[0701] 95. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂,特别是IL-18BP,或组合物,其中每48h施用单剂1mg IL-18抑制剂/kg体重。

[0702] 96. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物,其中所述IL-18抑制剂是IL-18BP,特别是人IL-18BP,特别是重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP)。

[0703] 97. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂或组合物,其中所述人IL-18BP选自人IL-18BP的同种型a、b、c和d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是图12中所示的同种型a、b、c或d,尤其是图12中SEQ ID NO:7所示的IL-18BP同种型a,或图12中SEQ ID NO:389所示的同种型c。

[0704] 98. 用于根据之前任一项实施方案用途的IL-18抑制剂,特别是IL-18BP,或组合物,其中每48h,以单剂1mg IL-18BP/kg体重,施用人IL-18BP同种型a或包含人IL-18BP同种型a的组合物。

[0705] 99. 一种用于治疗儿童自身炎症性疾病或病症,特别是MAS-样儿科疾病或病症,和/或与所述疾病或病症相关的症状的方法,包括将IL-18抑制剂或包含IL-18抑制剂的组合物施用于患有此类疾病或病症的受试者。

[0706] 100. 实施方案99的方法,其中所述IL-18抑制剂是IL-18BP或其活性片段或变体,并且所述组合物包含所述IL-18BP或其活性片段或变体。

[0707] 101. 实施方案98或实施方案100的方法,其中儿童自身炎症性疾病或病症是实施方案77-86任一项中所述的疾病或病症之一。

[0708] 102. 实施方案99-101任一项的方法,其中以实施方案90-94任一项中给出的频率和/或剂量,施用IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)或其活性片段或变体、和包含IL-18抑制剂(特别是IL-18BP)或其活性片段或变体的组合物。

[0709] 103. 实施方案99-101任一项的方法,其中待治疗的受试者是哺乳动物或人。

[0710] 104. 实施方案99-101任一项的方法,其中之前任一项实施方案中所述的IL-18抑制剂是IL-18BP,特别是人IL-18BP,特别地选自人IL-18BP的同种型a、b、c和d,特别是同种型a,特别是同种型c,特别是图12中所示的同种型a、b、c或d,且尤其是图12中SEQ ID NO:7所示的IL-18BP的同种型a,或图12中SEQ ID NO:389所示的同种型c。

[0711] 105. 实施方案99-101任一项的方法,其中每48h,以单剂1mg IL-18BP/kg体重,施用人IL-18BP同种型a或包含人IL-18BP同种型a的组合物。

[0712] 106. 实施方案99-101任一项的方法,其中待治疗的受试者已经接触过选自非甾体抗炎药(NSAIDS)、强的松;合成的缓解病情抗风湿药(sDMARD)、免疫抑制剂和生物免疫抑制剂的一种或多种化合物,但未显示出对治疗的反应或对治疗不完全反应。

[0713] 附图简述

[0714] 图1:脓毒症患者个体中总的和游离的IL-18的比较。从Novick等2001适应性修改。采用IL-18和IL-18BP的1:1复合和计算的400pM KD,基于总IL-18(空心圆)和IL-18BP浓度,计算了入院(admission)后脓毒症患者血清中的游离IL-18水平(实心圆)。每条垂直线连接各血清样品中的总IL-18和游离IL-18。使用Taniguchi等,1997研发的抗体对,进行了

以上ELISA测定,即抗体125-2H作为第一/捕获抗体和159-12B作为第二/显色抗体。

[0715] 图2:用抗体125-2H和159-12B检测总IL-18。数据表明两种抗体都可以定量总的IL-18。

[0716] 图3:400pg/mL IL-18的滴定,作为IL-18BP水平的函数。

[0717] 图4:在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化)后,在第5天,肺气道空间中的小鼠IL-18诱导。虚线表示检测的下限。使用非配对t-检验进行统计学分析。

[0718] 图5:在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5-7)在1、3或10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,8)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,小鼠肺气道空间中总细胞浸润的抑制。使用非配对t-检验进行统计分析。

[0719] 图6:在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5)在10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,6)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,小鼠肺气道空间中的总细胞浸润的抑制。使用ANOVA检验(Sidak事后检验)进行了统计分析。

[0720] 图7:IL-18BP对嗜中性粒细胞浸润的抑制。在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5-7)在1、3或10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,8)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,监测小鼠肺气道空间中的嗜中性粒细胞浸润。使用ANOVA检验(Sidak事后检验)进行统计分析。

[0721] 图8:IL-18BP对嗜中性粒细胞浸润的抑制。在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5)在10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,6)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,监测小鼠肺气道空间中的嗜中性粒细胞浸润。使用ANOVA检验(Sidak事后检验)进行统计分析。

[0722] 图9:IL-18BP对G-CSF途径的抑制。在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5-7)在1、3或10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,8)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,通过ELISA在小鼠肺气道空间中监测G-CSF(pg/ml)的存在。虚线表示检测的下限。使用Students t-检验进行统计分析。

[0723] 图10:通过IL-18BP缓和体重减轻。在1)空气暴露,2)烟草烟雾(TS),3)p[I:C]单独,4)p[I:C]组合第4天烟草烟雾(诱发恶化),5)在10mg/kg的IL-18BP治疗下p[I:C]组合第4天烟草烟雾,7)10mg/kg的地塞米松治疗后,在第5天,监测小鼠的体重减轻。使用ANOVA检验(Sidak事后检验)进行统计分析。

[0724] 图11:显示抗体131B4-2的可变重链(VH)和可变轻链(VK)的氨基酸序列。通过将相应序列(由Kabat编号系统确定)加下划线,标识互补决定区CDR1、CDR2和CDR3。从左至右,在所示的每个VH和VK序列中,第一个加下划线的粗体序列代表CDR1,第二个加下划线的粗体序列代表CDR2,第三个加下划线的粗体序列代表CDR3。

[0725] 图12:显示IL-18BP的同种型a、b、c和d的氨基酸序列。

[0726] 序列

[0727] SEQ ID NO:1:IL-18表位1:Tyr-Phe-Gly-Lys-Leu-Glu-Ser-Lys-Leu-Ser-Val-

Ile-Arg-Asn

[0728] SEQ ID NO:2:IL-18表位2:Phe-Ile-Ile-Ser-Met-Tyr-Lys-Asp-Ser-Gln-Pro-Arg-Gly-Met-Ala-Val-Thre-Ile-Ser-Val-Lys

[0729] SEQ ID NO:3:IL-18表位3:Glu-Met-Asn-Pro-Pro-Asp-Asn-Ile-Lys-Asp-Thr-Lys-Ser-Asp-Ile-Ile-Phe

[0730] SEQ ID NO:4:IL-18表位4:Tyr-Phe-Gly-Lys-Leu-Glu-Ser

[0731] SEQ ID NO:5:IL-18表位5:Tyr-Lys-Asp-Ser-Gln-Pro-Arg-Gly-Met-Ala

[0732] SEQ ID NO:6:IL-18表位6:Asp-Asn-Ile-Lys-Asp-Thr-Lys

[0733] SEQ ID NO:7:IL-18结合蛋白(IL-18BP)

[0734] SEQ ID NO:8:13-氨基酸接头序列:Glu-Phe-Gly-Ala-Gly-Leu-Val-Leu-Gly-Gly-Gln-Phe-Met

[0735] SEQ ID NO:9:抗体107C6 VH可变结构域序列

[0736] SEQ ID NO:10:抗体107C6 VK可变结构域序列

[0737] SEQ ID NO:11:抗体108F8 VH可变结构域序列

[0738] SEQ ID NO:12:抗体108F8 VK可变结构域序列

[0739] SEQ ID NO:13:抗体109A6 VH可变结构域序列

[0740] SEQ ID NO:14:抗体109A6 VK可变结构域序列

[0741] SEQ ID NO:15:抗体111A6 VH可变结构域序列

[0742] SEQ ID NO:16:抗体111A6 VK可变结构域序列1

[0743] SEQ ID NO:17:抗体111A6 VK可变结构域序列2

[0744] SEQ ID NO:18:抗体131B4 VH可变结构域序列

[0745] SEQ ID NO:19:抗体131B4 和131B4-2 VK可变结构域序列

[0746] SEQ ID NO:20:抗体131E8 VH可变结构域序列1

[0747] SEQ ID NO:21:抗体131E8 VH可变结构域序列2

[0748] SEQ ID NO:22:抗体131E8 VK可变结构域序列

[0749] SEQ ID NO:23:抗体132H4 VH可变结构域序列

[0750] SEQ ID NO:24:抗体132H4 VK可变结构域序列

[0751] SEQ ID NO:25:抗体133A6 VH可变结构域序列

[0752] SEQ ID NO:26:抗体133A6 VK可变结构域序列

[0753] SEQ ID NO:27:抗体107C6 VH序列CDR1:Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

[0754] SEQ ID NO:28:抗体107C6 VH序列CDR2:Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro

[0755] SEQ ID NO:29:抗体107C6 VH序列CDR3:Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr

[0756] SEQ ID NO:30:抗体107C6 VK序列CDR1:Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr

[0757] SEQ ID NO:31:抗体107C6 VK序列CDR2:Trp Ala Ser

[0758] SEQ ID NO:32:抗体107C6 VK序列CDR3:Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr

[0759] SEQ ID NO:33:抗体108F8 VH序列CDR1:Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

[0760] SEQ ID NO:34:抗体108F8 VH序列CDR2:Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro

- [0761] SEQ ID NO:35:抗体108F8 VH序列CDR3:Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
- [0762] SEQ ID NO:36:抗体108F8 VK序列CDR1:Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr
- [0763] SEQ ID NO:37:抗体108F8 VK序列CDR2:Trp Ala Ser
- [0764] SEQ ID NO:38:抗体108F8 VK序列CDR3:Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
- [0765] SEQ ID NO:39:抗体109A6 VH序列CDR1:Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
- [0766] SEQ ID NO:40:抗体109A6 VH序列CDR2:Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
- [0767] SEQ ID NO:41:抗体109A6 VH序列CDR3:Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
- [0768] SEQ ID NO:42:抗体109A6 VK序列CDR1:Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
- [0769] SEQ ID NO:43:抗体109A6 VK序列CDR2:Thr Val Ser
- [0770] SEQ ID NO:44:抗体109A6 VK序列CDR3:Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
- [0771] SEQ ID NO:45:抗体111A6 VH序列CDR1:Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
- [0772] SEQ ID NO:46:抗体111A6 VH序列CDR2:Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
- [0773] SEQ ID NO:47:抗体111A6 VH序列CDR3:Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
- [0774] SEQ ID NO:48:抗体111A6 VK序列1 CDR1:Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
- [0775] SEQ ID NO:49:抗体111A6 VK序列1 CDR2:Ser Thr Ser
- [0776] SEQ ID NO:50:抗体111A6 VK序列1 CDR3:Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
- [0777] SEQ ID NO:51:抗体111A6 VK序列2 CDR1:Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
- [0778] SEQ ID NO:52:抗体111A6 VK序列2 CDR2:Thr Val Ser
- [0779] SEQ ID NO:53:抗体111A6 VK序列2 CDR3:Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
- [0780] SEQ ID NO:54:抗体131B4 VH序列CDR1:Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
- [0781] SEQ ID NO:55:抗体131B4 VH序列CDR2:Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
- [0782] SEQ ID NO:56:抗体131B4 VH序列CDR3:Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
- [0783] SEQ ID NO:57:抗体131B4 VK序列CDR1:Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
- [0784] SEQ ID NO:58:抗体131B4 VK序列CDR2:Lys Val Ser
- [0785] SEQ ID NO:59:抗体131B4 VK序列CDR3:Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
- [0786] SEQ ID NO:60:抗体131E8 VH序列1 CDR1:Gly Phe Ser Leu Pro Asn Tyr Gly
- [0787] SEQ ID NO:61:抗体131E8 VH序列1 CDR2:Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr
- [0788] SEQ ID NO:62:抗体131E8 VH序列1 CDR3:Ala Arg Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
- [0789] SEQ ID NO:63:抗体131E8 VH序列2 CDR1:Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
- [0790] SEQ ID NO:64:抗体131E8 VH序列2 CDR2:Ile Asn Pro Asn Ser Gly SerThr
- [0791] SEQ ID NO:65:抗体131E8 VH序列2 CDR3:Ala Arg Leu Gly Asp Tyr

- [0792] SEQ ID NO:66:抗体131E8 VK序列CDR1:Ser Ser Val Ser Tyr
- [0793] SEQ ID NO:67:抗体131E8 VK序列CDR2:Asp Thr Ser
- [0794] SEQ ID NO:68:抗体131E8 VK序列CDR3:Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
- [0795] SEQ ID NO:69:抗体132H4 VH序列CDR1:Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
- [0796] SEQ ID NO:70:抗体132H4 VH序列CDR2:Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile
- [0797] SEQ ID NO:71:抗体132H4 VH序列CDR3:Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr
- [0798] SEQ ID NO:72:抗体132H4 VK序列CDR1:Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
- [0799] SEQ ID NO:73:抗体132H4 VK序列CDR2:Lys Val Ser
- [0800] SEQ ID NO:74:抗体132H4 VK序列CDR3:Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
- [0801] SEQ ID NO:75:抗体133A6 VH序列CDR1:Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
- [0802] SEQ ID NO:76:抗体133A6 VH序列CDR2:Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile
- [0803] SEQ ID NO:77:抗体133A6 VH序列CDR3
- [0804] SEQ ID NO:78:抗体133A6 VK序列CDR1
- [0805] SEQ ID NO:79:抗体133A6 VK序列CDR2
- [0806] SEQ ID NO:80:抗体133A 6VK序列CDR3
- [0807] SEQ ID NO:81:抗体107C6 VH DNA序列
- [0808] SEQ ID NO:82:抗体107C6 VH序列
- [0809] SEQ ID NO:83:抗体107C6 VK DNA序列
- [0810] SEQ ID NO:84:抗体107C6 VK序列
- [0811] SEQ ID NO:85:抗体108F8 VH DNA序列
- [0812] SEQ ID NO:86:抗体108F8 VH序列
- [0813] SEQ ID NO:87:抗体108F8 VK DNA序列
- [0814] SEQ ID NO:88:抗体108F8 VK序列
- [0815] SEQ ID NO:89:抗体109A6 VH DNA序列
- [0816] SEQ ID NO:90:抗体109A6 VH序列
- [0817] SEQ ID NO:91:抗体109A6 VK DNA序列
- [0818] SEQ ID NO:92:抗体109A6 VK序列
- [0819] SEQ ID NO:93:抗体111A6 VH DNA序列
- [0820] SEQ ID NO:94:抗体111A6 VH序列
- [0821] SEQ ID NO:95:抗体111A6 VK DNA序列1
- [0822] SEQ ID NO:96:抗体111A6 VK序列1
- [0823] SEQ ID NO:97:抗体111A6 VK DNA序列2
- [0824] SEQ ID NO:98:抗体111A6 VK序列2
- [0825] SEQ ID NO:99:抗体131B4 VH DNA序列1
- [0826] SEQ ID NO:100:抗体131B4 VH序列1
- [0827] SEQ ID NO:101:抗体131B4 VH DNA序列2
- [0828] SEQ ID NO:102:抗体131B4 VH序列2

- [0829] SEQ ID NO:103:抗体131B4 VH可变结构域序列2
- [0830] SEQ ID NO:104:抗体131B4 VH序列2 CDR1
- [0831] SEQ ID NO:105:抗体131B4 VH序列2 CDR2
- [0832] SEQ ID NO:106:抗体131B4 VH序列2 CDR3
- [0833] SEQ ID NO:107:抗体131B4 VH DNA序列3
- [0834] SEQ ID NO:108:抗体131B4 VH序列3
- [0835] SEQ ID NO:109:抗体131B4 VH可变结构域序列3
- [0836] SEQ ID NO:110:抗体131B4 VH序列3 CDR1
- [0837] SEQ ID NO:111:抗体131B4 VH序列3 CDR2
- [0838] SEQ ID NO:112:抗体131B4 VH序列3 CDR3
- [0839] SEQ ID NO:113:抗体131B4 VK DNA序列
- [0840] SEQ ID NO:114:抗体131B4 VK序列
- [0841] SEQ ID NO:115:抗体131E8 VH DNA序列1
- [0842] SEQ ID NO:116:抗体131E8 VH序列1
- [0843] SEQ ID NO:117:抗体131E 8VH DNA序列2
- [0844] SEQ ID NO:118:抗体131E 8VH序列2
- [0845] SEQ ID NO:119:抗体131E8 VH DNA序列3
- [0846] SEQ ID NO:120:抗体131E8 VH序列3
- [0847] SEQ ID NO:121:抗体131E8 VH可变结构域序列3
- [0848] SEQ ID NO:122:抗体131E8 VH序列3 CDR1
- [0849] SEQ ID NO:123:抗体131E8 VH序列3 CDR2
- [0850] SEQ ID NO:124:抗体131E8 VH序列3 CDR3
- [0851] SEQ ID NO:125:抗体131E8 VK DNA序列
- [0852] SEQ ID NO:126:抗体131E8 VK序列
- [0853] SEQ ID NO:127:抗体131H1 VH DNA序列
- [0854] SEQ ID NO:128:抗体131H1 VH序列
- [0855] SEQ ID NO:129:抗体131H1 VH可变结构域序列
- [0856] SEQ ID NO:130:抗体131H1 VH序列CDR1
- [0857] SEQ ID NO:131:抗体131H1 VH序列CDR2
- [0858] SEQ ID NO:132:抗体131H1 VH序列CDR3
- [0859] SEQ ID NO:133:抗体131H1 VK DNA序列1
- [0860] SEQ ID NO:134:抗体131H1 VK序列1
- [0861] SEQ ID NO:135:抗体131H1 VK可变结构域序列1
- [0862] SEQ ID NO:136:抗体131H1 VK序列1 CDR1
- [0863] SEQ ID NO:137:抗体131H1 VK序列1 CDR2
- [0864] SEQ ID NO:138:抗体131H1 VK序列1 CDR3
- [0865] SEQ ID NO:139:抗体131H1 VK DNA序列2
- [0866] SEQ ID NO:140:抗体131H1 VK序列2
- [0867] SEQ ID NO:141:抗体131H1 VK可变结构域序列2

- [0868] SEQ ID NO:142:抗体131H1 VK序列2 CDR1
- [0869] SEQ ID NO:143:抗体131H1 VK序列2 CDR2
- [0870] SEQ ID NO:144:抗体131H1 VK序列2 CDR3
- [0871] SEQ ID NO:145:抗体132H4 VH DNA序列
- [0872] SEQ ID NO:146:抗体132H4 VH序列
- [0873] SEQ ID NO:147:抗体132H4 VK DNA序列
- [0874] SEQ ID NO:148:抗体132H4 VK序列
- [0875] SEQ ID NO:149:抗体133A6 VH DNA序列
- [0876] SEQ ID NO:150:抗体133A6 VH序列
- [0877] SEQ ID NO:151:抗体133A6 VK DNA序列
- [0878] SEQ ID NO:152:抗体133A6 VK序列
- [0879] SEQ ID NO:153:根据Chothia的抗体107C6 VH序列CDR1
- [0880] SEQ ID NO:154:根据Chothia的抗体107C6 VH序列CDR2
- [0881] SEQ ID NO:155:根据Chothia的抗体107C6 VH序列CDR3
- [0882] SEQ ID NO:156:根据Chothia的抗体107C6 VK序列CDR1
- [0883] SEQ ID NO:157:根据Chothia的抗体107C6 VK序列CDR2
- [0884] SEQ ID NO:158:根据Chothia的抗体107C6 VK序列CDR3
- [0885] SEQ ID NO:159:根据Chothia的抗体108F8 VH序列CDR1
- [0886] SEQ ID NO:160:根据Chothia的抗体108F8 VH序列CDR2
- [0887] SEQ ID NO:161:根据Chothia的抗体108F8 VH序列CDR3
- [0888] SEQ ID NO:162:根据Chothia的抗体108F8 VK序列CDR1
- [0889] SEQ ID NO:163:根据Chothia的抗体108F8 VK序列CDR2
- [0890] SEQ ID NO:164:根据Chothia的抗体108F8 VK序列CDR3
- [0891] SEQ ID NO:165:根据Chothia的抗体109A6 VH序列CDR1
- [0892] SEQ ID NO:166:根据Chothia的抗体109A6 VH序列CDR2
- [0893] SEQ ID NO:167:根据Chothia的抗体109A6 VH序列CDR3
- [0894] SEQ ID NO:168:根据Chothia的抗体109A6 VK序列CDR1
- [0895] SEQ ID NO:169:根据Chothia的抗体109A6 VK序列CDR2
- [0896] SEQ ID NO:170:根据Chothia的抗体109A6 VK序列CDR3
- [0897] SEQ ID NO:171:根据Chothia的抗体111A6 VH序列CDR1
- [0898] SEQ ID NO:172:根据Chothia的抗体111A6 VH序列CDR2
- [0899] SEQ ID NO:173:根据Chothia的抗体111A6 VH序列CDR3
- [0900] SEQ ID NO:174:根据Chothia的抗体111A6 VK序列1 CDR1
- [0901] SEQ ID NO:175:根据Chothia的抗体111A6 VK序列1 CDR2
- [0902] SEQ ID NO:176:根据Chothia的抗体111A6 VK序列1 CDR3
- [0903] SEQ ID NO:177:根据Chothia的抗体111A6 VK序列2 CDR1
- [0904] SEQ ID NO:178:根据Chothia的抗体111A6 VK序列2 CDR2
- [0905] SEQ ID NO:179:根据Chothia的抗体111A6 VK序列2 CDR3
- [0906] SEQ ID NO:180:根据Chothia的抗体131B4 VH序列1 CDR1

- [0907] SEQ ID NO:181:根据Chothia的抗体131B4 VH序列1 CDR2
- [0908] SEQ ID NO:182:根据Chothia的抗体131B4 VH序列1 CDR3
- [0909] SEQ ID NO:183:根据Chothia的抗体131B4 VH序列2 CDR1
- [0910] SEQ ID NO:184:根据Chothia的抗体131B4 VH序列2 CDR2
- [0911] SEQ ID NO:185:根据Chothia的抗体131B4 VH序列2 CDR3
- [0912] SEQ ID NO:186:根据Chothia的抗体131B4 VH序列3 CDR1
- [0913] SEQ ID NO:187:根据Chothia的抗体131B4 VH序列3 CDR2
- [0914] SEQ ID NO:188:根据Chothia的抗体131B4 VH序列3 CDR3
- [0915] SEQ ID NO:189:根据Chothia的抗体131B4 VK序列CDR1
- [0916] SEQ ID NO:190:根据Chothia的抗体131B4 VK序列CDR2
- [0917] SEQ ID NO:191:根据Chothia的抗体131B4 VK序列CDR3
- [0918] SEQ ID NO:192:根据Chothia的抗体131E8 VH序列1 CDR1
- [0919] SEQ ID NO:193:根据Chothia的抗体131E8 VH序列1 CDR2
- [0920] SEQ ID NO:194:根据Chothia的抗体131E8 VH序列1 CDR3
- [0921] SEQ ID NO:195:根据Chothia的抗体131E8 VH序列2 CDR1
- [0922] SEQ ID NO:196:根据Chothia的抗体131E8 VH序列2 CDR2
- [0923] SEQ ID NO:197:根据Chothia的抗体131E8 VH序列2 CDR3
- [0924] SEQ ID NO:198:根据Chothia的抗体131E8 VH序列3 CDR1
- [0925] SEQ ID NO:199:根据Chothia的抗体131E8 VH序列3 CDR2
- [0926] SEQ ID NO:200:根据Chothia的抗体131E8 VH序列3 CDR3
- [0927] SEQ ID NO:201:根据Chothia的抗体131E8 VK序列CDR1
- [0928] SEQ ID NO:202:根据Chothia的抗体131E8 VK序列CDR2
- [0929] SEQ ID NO:203:根据Chothia的抗体131E8 VK序列CDR3
- [0930] SEQ ID NO:204:根据Chothia的抗体131H1 VH序列CDR1
- [0931] SEQ ID NO:205:根据Chothia的抗体131H1 VH序列CDR2
- [0932] SEQ ID NO:206:根据Chothia的抗体131H1 VH序列CDR3
- [0933] SEQ ID NO:207:根据Chothia的抗体131H1 VK序列1 CDR1
- [0934] SEQ ID NO:208:根据Chothia的抗体131H1 VK序列1 CDR2
- [0935] SEQ ID NO:209:根据Chothia的抗体131H1 VK序列1 CDR3
- [0936] SEQ ID NO:210:根据Chothia的抗体131H1 VK序列2 CDR1
- [0937] SEQ ID NO:211:根据Chothia的抗体131H1 VK序列2 CDR2
- [0938] SEQ ID NO:212:根据Chothia的抗体131H1 VK序列2 CDR3
- [0939] SEQ ID NO:213:根据Chothia的抗体132H4 VH序列CDR1
- [0940] SEQ ID NO:214:根据Chothia的抗体132H4 VH序列CDR2
- [0941] SEQ ID NO:215:根据Chothia的抗体132H4 VH序列CDR3
- [0942] SEQ ID NO:216:根据Chothia的抗体132H4 VK序列CDR1
- [0943] SEQ ID NO:217:根据Chothia的抗体132H4 VK序列CDR2
- [0944] SEQ ID NO:218:根据Chothia的抗体132H4 VK序列CDR3
- [0945] SEQ ID NO:219:根据Chothia的抗体133A6 VH序列CDR1

- [0946] SEQ ID NO:220:根据Chothia的抗体133A6 VH序列CDR2
- [0947] SEQ ID NO:221:根据Chothia的抗体133A6 VH序列CDR3
- [0948] SEQ ID NO:222:根据Chothia的抗体133A6 VK序列CDR1
- [0949] SEQ ID NO:223:根据Chothia的抗体133A6 VK序列CDR2
- [0950] SEQ ID NO:224:根据Chothia的抗体133A6 VK序列CDR3
- [0951] SEQ ID NO:225:根据Chothia的抗体131B4-2 VH序列CDR1
- [0952] SEQ ID NO:226:根据Chothia的抗体131B4-2 VH序列CDR2
- [0953] SEQ ID NO:227:根据Chothia的抗体131B4-2 VH序列CDR3
- [0954] SEQ ID NO:228:根据Chothia的抗体131B4-2 VK序列CDR1
- [0955] SEQ ID NO:229:根据Chothia的抗体131B4-2 VK序列CDR2
- [0956] SEQ ID NO:230:根据Chothia的抗体131B4-2 VK序列CDR3
- [0957] SEQ ID NO:231:根据Kabat的抗体107C6 VH序列CDR1
- [0958] SEQ ID NO:232:根据Kabat的抗体107C6 VH序列CDR2
- [0959] SEQ ID NO:233:根据Kabat的抗体107C6 VH序列CDR3
- [0960] SEQ ID NO:234:根据Kabat的抗体107C6 VK序列CDR1
- [0961] SEQ ID NO:235:根据Kabat的抗体107C6 VK序列CDR2
- [0962] SEQ ID NO:236:根据Kabat的抗体107C6 VK序列CDR3
- [0963] SEQ ID NO:237:根据Kabat的抗体108F8 VH序列CDR1
- [0964] SEQ ID NO:238:根据Kabat的抗体108F8 VH序列CDR2
- [0965] SEQ ID NO:239:根据Kabat的抗体108F8 VH序列CDR3
- [0966] SEQ ID NO:240:根据Kabat的抗体108F8 VK序列CDR1
- [0967] SEQ ID NO:241:根据Kabat的抗体108F8 VK序列CDR2
- [0968] SEQ ID NO:242:根据Kabat的抗体108F8 VK序列CDR3
- [0969] SEQ ID NO:243:根据Kabat的抗体109A6 VH序列CDR1
- [0970] SEQ ID NO:244:根据Kabat的抗体109A6 VH序列CDR2
- [0971] SEQ ID NO:245:根据Kabat的抗体109A6 VH序列CDR3
- [0972] SEQ ID NO:246:根据Kabat的抗体109A6 VK序列CDR1
- [0973] SEQ ID NO:247:根据Kabat的抗体109A6 VK序列CDR2
- [0974] SEQ ID NO:248:根据Kabat的抗体109A6 VK序列CDR3
- [0975] SEQ ID NO:249:根据Kabat的抗体111A6 VH序列CDR1
- [0976] SEQ ID NO:250:根据Kabat的抗体111A6 VH序列CDR2
- [0977] SEQ ID NO:251:根据Kabat的抗体111A6 VH序列CDR3
- [0978] SEQ ID NO:252:根据Kabat的抗体111A6 VK序列1 CDR1
- [0979] SEQ ID NO:253:根据Kabat的抗体111A6 VK序列1 CDR2
- [0980] SEQ ID NO:254:根据Kabat的抗体111A6 VK序列1 CDR3
- [0981] SEQ ID NO:255:根据Kabat的抗体111A6 VK序列2 CDR1
- [0982] SEQ ID NO:256:根据Kabat的抗体111A6 VK序列2 CDR2
- [0983] SEQ ID NO:257:根据Kabat的抗体111A6 VK序列2 CDR3
- [0984] SEQ ID NO:258:根据Kabat的抗体131B4 VH序列1 CDR1

- [0985] SEQ ID NO:259:根据Kabat的抗体131B4 VH序列1 CDR2
- [0986] SEQ ID NO:260:根据Kabat的抗体131B4 VH序列1 CDR3
- [0987] SEQ ID NO:261:根据Kabat的抗体131B4 VH序列2 CDR1
- [0988] SEQ ID NO:262:根据Kabat的抗体131B4 VH序列2 CDR2
- [0989] SEQ ID NO:263:根据Kabat的抗体131B4 VH序列2 CDR3
- [0990] SEQ ID NO:264:根据Kabat的抗体131B4 VH序列3 CDR1
- [0991] SEQ ID NO:265:根据Kabat的抗体131B4 VH序列3 CDR2
- [0992] SEQ ID NO:266:根据Kabat的抗体131B4 VH序列3 CDR3
- [0993] SEQ ID NO:267:根据Kabat的抗体131B4 VK序列CDR1
- [0994] SEQ ID NO:268:根据Kabat的抗体131B4 VK序列CDR2
- [0995] SEQ ID NO:269:根据Kabat的抗体131B4 VK序列CDR3
- [0996] SEQ ID NO:270:根据Kabat的抗体131E8 VH序列1 CDR1
- [0997] SEQ ID NO:271:根据Kabat的抗体131E8 VH序列1 CDR2
- [0998] SEQ ID NO:272:根据Kabat的抗体131E8 VH序列1 CDR3
- [0999] SEQ ID NO:273:根据Kabat的抗体131E8 VH序列2 CDR1
- [1000] SEQ ID NO:274:根据Kabat的抗体131E8 VH序列2 CDR2
- [1001] SEQ ID NO:275:根据Kabat的抗体131E8 VH序列2 CDR3
- [1002] SEQ ID NO:276:根据Kabat的抗体131E8 VH序列3 CDR1
- [1003] SEQ ID NO:277:根据Kabat的抗体131E8 VH序列3 CDR2
- [1004] SEQ ID NO:278:根据Kabat的抗体131E8 VH序列3 CDR3
- [1005] SEQ ID NO:279:根据Kabat的抗体131E8 VK序列CDR1
- [1006] SEQ ID NO:280:根据Kabat的抗体131E8 VK序列CDR2
- [1007] SEQ ID NO:281:根据Kabat的抗体131E8 VK序列CDR3
- [1008] SEQ ID NO:282:根据Kabat的抗体131H1 VH序列CDR1
- [1009] SEQ ID NO:283:根据Kabat的抗体131H1 VH序列CDR2
- [1010] SEQ ID NO:284:根据Kabat的抗体131H1 VH序列CDR3
- [1011] SEQ ID NO:285:根据Kabat的抗体131H1 VK序列1 CDR1
- [1012] SEQ ID NO:286:根据Kabat的抗体131H1 VK序列1 CDR2
- [1013] SEQ ID NO:287:根据Kabat的抗体131H1 VK序列1 CDR3
- [1014] SEQ ID NO:288:根据Kabat的抗体131H1 VK序列2 CDR1
- [1015] SEQ ID NO:289:根据Kabat的抗体131H1 VK序列2 CDR2
- [1016] SEQ ID NO:290:根据Kabat的抗体131H1 VK序列2 CDR3
- [1017] SEQ ID NO:291:根据Kabat的抗体132H4 VH序列CDR1
- [1018] SEQ ID NO:292:根据Kabat的抗体132H4 VH序列CDR2
- [1019] SEQ ID NO:293:根据Kabat的抗体132H4 VH序列CDR3
- [1020] SEQ ID NO:293:根据Kabat的抗体132H4 VK序列CDR1
- [1021] SEQ ID NO:295:根据Kabat的抗体132H4 VK序列CDR2
- [1022] SEQ ID NO:296:根据Kabat的抗体132H4 VK序列CDR3
- [1023] SEQ ID NO:297:根据Kabat的抗体133A6 VH序列CDR1

- [1024] SEQ ID NO:298:根据Kabat的抗体133A6 VH序列CDR2
- [1025] SEQ ID NO:299:根据Kabat的抗体133A6 VH序列CDR3
- [1026] SEQ ID NO:300:根据Kabat的抗体133A6 VK序列CDR1
- [1027] SEQ ID NO:301:根据Kabat的抗体133A6 VK序列CDR2
- [1028] SEQ ID NO:302:根据Kabat的抗体133A6 VK序列CDR3
- [1029] SEQ ID NO:303:根据Kabat的抗体131B4-2 VH序列CDR1
- [1030] SEQ ID NO:304:根据Kabat的抗体131B4-2 VH序列CDR2
- [1031] SEQ ID NO:305:根据Kabat的抗体131B4-2 VH序列CDR3
- [1032] SEQ ID NO:306:根据Kabat的抗体131B4-2 VK序列CDR1
- [1033] SEQ ID NO:307:根据Kabat的抗体131B4-2 VK序列CDR2
- [1034] SEQ ID NO:308:根据Kabat的抗体131B4-2 VK序列CDR3
- [1035] SEQ ID NO:309:抗体107C6 VH序列CDR1的CDR区段(section)
- [1036] SEQ ID NO:310:抗体107C6 VH序列CDR2的CDR区段
- [1037] SEQ ID NO:311:抗体107C6 VH序列CDR3的CDR区段
- [1038] SEQ ID NO:312:抗体107C6 VK序列CDR1的CDR区段
- [1039] SEQ ID NO:313:抗体107C6 VK序列CDR2的CDR区段
- [1040] SEQ ID NO:314:抗体107C6 VK序列CDR3的CDR区段
- [1041] SEQ ID NO:315:抗体108F8 VH序列CDR1的CDR区段
- [1042] SEQ ID NO:316:抗体108F8 VH序列CDR2的CDR区段
- [1043] SEQ ID NO:317:抗体108F8 VH序列CDR3的CDR区段
- [1044] SEQ ID NO:318:抗体108F8 VK序列CDR1的CDR区段
- [1045] SEQ ID NO:319:抗体108F8 VK序列CDR2的CDR区段
- [1046] SEQ ID NO:320:抗体108F8 VK序列CDR3的CDR区段
- [1047] SEQ ID NO:321:抗体109A6 VH序列CDR1的CDR区段
- [1048] SEQ ID NO:322:抗体109A6 VH序列CDR2的CDR区段
- [1049] SEQ ID NO:323:抗体109A6 VH序列CDR3的CDR区段
- [1050] SEQ ID NO:324:抗体109A6 VK序列CDR1的CDR区段
- [1051] SEQ ID NO:325:抗体109A6 VK序列CDR2的CDR区段
- [1052] SEQ ID NO:326:抗体109A6 VK序列CDR3的CDR区段
- [1053] SEQ ID NO:327:抗体111A6 VH序列CDR1的CDR区段
- [1054] SEQ ID NO:328:抗体111A6 VH序列CDR2的CDR区段
- [1055] SEQ ID NO:329:抗体111A6 VH序列CDR3的CDR区段
- [1056] SEQ ID NO:330:抗体111A6 VK序列1 CDR1的CDR区段
- [1057] SEQ ID NO:331:抗体111A6 VK序列1 CDR2的CDR区段
- [1058] SEQ ID NO:332:抗体111A6 VK序列1 CDR3的CDR区段
- [1059] SEQ ID NO:333:抗体111A6 VK序列2 CDR1的CDR区段
- [1060] SEQ ID NO:334:抗体111A6 VK序列2 CDR2的CDR区段
- [1061] SEQ ID NO:335:抗体111A6 VK序列2 CDR3的CDR区段
- [1062] SEQ ID NO:336:抗体131B4 VH序列1 CDR1的CDR区段

- [1063] SEQ ID NO:337:抗体131B4 VH序列1 CDR2的CDR区段
- [1064] SEQ ID NO:338:抗体131B4 VH序列1 CDR3的CDR区段
- [1065] SEQ ID NO:339:抗体131B4 VH序列2 CDR1的CDR区段
- [1066] SEQ ID NO:340:抗体131B4 VH序列2 CDR2的CDR区段
- [1067] SEQ ID NO:341:抗体131B4 VH序列2 CDR3的CDR区段
- [1068] SEQ ID NO:342:抗体131B4 VH序列3 CDR1的CDR区段
- [1069] SEQ ID NO:343:抗体131B4 VH序列3 CDR2的CDR区段
- [1070] SEQ ID NO:344:抗体131B4 VH序列3 CDR3的CDR区段
- [1071] SEQ ID NO:345:抗体131B4 VK序列CDR1的CDR区段
- [1072] SEQ ID NO:346:抗体131B4 VK序列CDR2的CDR区段
- [1073] SEQ ID NO:347:抗体131B4 VK序列CDR3的CDR区段
- [1074] SEQ ID NO:348:抗体131E8 VH序列1 CDR1的CDR区段
- [1075] SEQ ID NO:349:抗体131E8 VH序列1 CDR2的CDR区段
- [1076] SEQ ID NO:350:抗体131E8 VH序列1 CDR3的CDR区段
- [1077] SEQ ID NO:351:抗体131E8 VH序列2 CDR1的CDR区段
- [1078] SEQ ID NO:352:抗体131E8 VH序列2 CDR2的CDR区段
- [1079] SEQ ID NO:353:抗体131E8 VH序列2 CDR3的CDR区段
- [1080] SEQ ID NO:354:抗体131E8 VH序列3 CDR1的CDR区段
- [1081] SEQ ID NO:355:抗体131E8 VH序列3 CDR2的CDR区段
- [1082] SEQ ID NO:356:抗体131E8 VH序列3 CDR3的CDR区段
- [1083] SEQ ID NO:357:抗体131E8 VK序列CDR1的CDR区段
- [1084] SEQ ID NO:358:抗体131E8 VK序列CDR2的CDR区段
- [1085] SEQ ID NO:359:抗体131E8 VK序列CDR3的CDR区段
- [1086] SEQ ID NO:360:抗体131H1 VH序列CDR1的CDR区段
- [1087] SEQ ID NO:361:抗体131H1 VH序列CDR2的CDR区段
- [1088] SEQ ID NO:362:抗体131H1 VH序列CDR3的CDR区段
- [1089] SEQ ID NO:363:抗体131H1 VK序列1 CDR1的CDR区段
- [1090] SEQ ID NO:364:抗体131H1 VK序列1 CDR2的CDR区段
- [1091] SEQ ID NO:365:抗体131H1 VK序列1 CDR3的CDR区段
- [1092] SEQ ID NO:366:抗体131H1 VK序列2 CDR1的CDR区段
- [1093] SEQ ID NO:367:抗体131H1 VK序列2 CDR2的CDR区段
- [1094] SEQ ID NO:368:抗体131H1 VK序列2 CDR3的CDR区段
- [1095] SEQ ID NO:369:抗体132H4 VH序列CDR1的CDR区段
- [1096] SEQ ID NO:370:抗体132H4 VH序列CDR2的CDR区段
- [1097] SEQ ID NO:371:抗体132H4 VH序列CDR3的CDR区段
- [1098] SEQ ID NO:372:抗体132H4 VK序列CDR1的CDR区段
- [1099] SEQ ID NO:373:抗体132H4 VK序列CDR2的CDR区段
- [1100] SEQ ID NO:374:抗体132H4 VK序列CDR3的CDR区段
- [1101] SEQ ID NO:375:抗体133A6 VH序列CDR1的CDR区段

- [1102] SEQ ID NO:376:抗体133A6 VH序列CDR2的CDR区段
- [1103] SEQ ID NO:377:抗体133A6 VH序列CDR3的CDR区段
- [1104] SEQ ID NO:378:抗体133A6 VK序列CDR1的CDR区段
- [1105] SEQ ID NO:379:抗体133A6 VK序列CDR2的CDR区段
- [1106] SEQ ID NO:380:抗体133A6 VK序列CDR3的CDR区段
- [1107] SEQ ID NO:381:抗体131B4-2 VH序列CDR1的CDR区段
- [1108] SEQ ID NO:382:抗体131B4-2 VH序列CDR2的CDR区段
- [1109] SEQ ID NO:383:抗体131B4-2 VH序列CDR3的CDR区段
- [1110] SEQ ID NO:384:抗体131B4-2 VK序列CDR1的CDR区段
- [1111] SEQ ID NO:385:抗体131B4-2 VK序列CDR2的CDR区段
- [1112] SEQ ID NO:386:抗体131B4-2 VK序列CDR3的CDR区段
- [1113] SEQ ID NO:387:抗体131B4-2 VH可变结构域序列
- [1114] SEQ ID NO:388:IL-18BP同种型b的氨基酸序列
- [1115] SEQ ID NO:389:IL-18BP同种型c的氨基酸序列
- [1116] SEQ ID NO:390:IL-18BP同种型d的氨基酸序列

实施例

[1117] A. 游离IL-18vs.复合IL-18/IL-18BP的检测

[1118] 1. 患者中IL-18的常见检测

[1119] 用检测总IL-18(游离形式和IL-18BP复合物两者)的ELISA测定试验,进行患者中人IL-18的定量。该ELISA包含市售抗体(参见下表1)。最常见的ELISA测定用Taniguchi等人1997研发并由不同供应商出售的抗IL-18抗体对进行,即小鼠单克隆抗体125-2H作为第一/捕获抗体和大鼠单克隆抗体159-12B作为第二/显色抗体。

表 1: 报道在人类患者中定量 IL-18 的科学出版物		
参考文献	测定试验, 疾病	抗体和商业来源
[1120]	Wong CK 等, 2000	血浆中的 IL-18 和 IL-12 水平, 系统性红斑狼疮
		1.来自 MBL 的人 IL-18 ELISA 试剂盒, #7620 2.来自 R&D Systems 的人 IL-12 ELISA 试剂盒, #DP400
	Park MC 等, 2004	血清中的 IL-18 水平, 系统性红斑狼疮
		来自 R&D Systems 的人 IL-18 ELISA 试剂盒, 同 MBL 试剂盒 #7620
	Novick D 等, 2001	血清中的 IL-18 和 IL-18BP, 脓毒症
[1121]		1.来自 R&D Systems 的两种人 IL-18 抗体 (生物素化小鼠单克隆抗体作为捕获抗体# N/A 和钆化兔多克隆抗体作为检测抗体# N/A) 2.Interpharm 和 Serono 研发的尚未市售的两种 IL-18BP 抗体, 克隆 MAb No. 582.10 作为捕获抗体 (见上文, 第 2.2 段。人血清和尿中 IL-18BP 检测) 和兔多克隆抗体用于检测
	Novick D 等, 2010	血清中的 IL-18 水平和 IL18BP 水平, 系统性红斑狼疮
		同 Novick 等, 2001, 参见前行
	Chen DY 等, 2004	血清中的 IL-18 水平, 成人斯蒂尔病
		来自 Bender MedSystems (现在 eBioscience) 的人 IL-18 ELISA 试剂盒, 包含 2 种称作 BMS267/2MST 的人 IL-18 抗体: 1.单克隆捕获抗体# N/A 2.用生物素标记的单克隆检测抗体 # N/A 及用链霉亲和素-HRP 揭示的反应

[1122] 2. 游离IL-18水平的估计

[1123] 迄今,尚无游离IL-18测量水平的报告。使用Novick等2004描述的计算(见下文),通过外推法进行游离IL-18的估算。数据比较人体中IL-18和IL-18BP的水平。在这些研究中,研究者使用商业单克隆抗IL-18抗体125-2H和159-12B对,其中抗体125-2H用于捕获并且已知结合IL-18/IL-18BP复合物(Argiradi等人,2009)。为了计算患者血清中的游离IL-18,他们应用了质量作用定律,假定IL-18抗体的结合是可逆的。如以下进行计算:

[1124] $K_D = 0.4 \text{ nM} = ([\text{IL-18}] \times [\text{IL-18BP}]) / [\text{IL-18-IL18BP}]$

[1125] 或以nM计的 $[\text{IL-18}] = (0.4 \times [\text{IL-18-IL18BP}]) / [\text{IL-18BP}]$

[1126] 其中:

- [1127] IL-18-IL-18BP是复合物
- [1128] 解离常数通过Kim等2000计算, $K_D=0.4nM$
- [1129] 复合物IL-18-IL-18BP中1:1的化学计量
- [1130] 通过电化学发光确定IL-18的浓度
- [1131] 通过ELISA确定IL-18BP的浓度
- [1132] 值得注意的是,作者发现患者之间游离IL-18相对于总IL-18的巨大变动,这些变动不能反映IL-18相对于IL-18BP的比率。有趣的是,引用的出版物中没有该IL18/IL-18BP比率的报道。另外,抗IL18抗体不能够区分游离IL-18和复合形式的IL-18/IL-18BP。最后,如Novick等2001描述,抗IL-18BP抗体(分别是单克隆抗体582.10和657.27)不能检测IL-18BP游离形式,但能检测总IL-18BP,这是因为据报道这些抗体不能阻断IL-18BP和IL-18之间的相互作用。因此,使用IL-18BP浓度计算游离IL-18缺少准确度。即便令人鼓舞,但是数据变异表明,可以通过组合特异性靶向IL-18的IL-18BP结合区域的抗体和更合适的测定试验,来提高游离IL-18的检测。
- [1133] 3.证实常用商业抗体不能检测游离IL-18
- [1134] 检验11种市售抗IL-18单克隆抗体阻止任何IL-18与IL-18BP相互作用的能力。下文数据表明,情况并非如此,并且所检验的抗体均不与L-18和IL-18BP之间的相互作用位点结合。因此,检测人样品中的游离IL-18需要靶向例如IL-18的IL-18BP结合位点/表位的特别设计和方案。
- [1135] 将常用抗体125-2H和159-12B作为捕获抗体和扩大抗体进行检查(参见图2)。数据表明,两种抗体均不识别IL-18的IL-18BP表位并且因此仅提供总IL-18(游离及与IL-18BP复合的两种形式)的定量。
- [1136] 与抗体125-2H和159-12G平行,检查了另外9种商业单克隆抗体在同上的条件下检测游离IL-18的潜力。如上文描述,这类抗体对于检测生物样品中的游离IL-18是有价值的。以下表2中给出所检查的商业抗体列表。

表 2: 所检查的单克隆抗 IL-18 抗体	
公司	抗体名称
MBL International	D043-3, 克隆 25-2G
	D-045-6 159-12B 生物素
Santa Cruz Biotechnologies	sc-13602 (1.51E3E1)
	sc-133127 (E-8)
Abnova	MAB1308, 克隆 mxsghk-18
	MAB8223, 克隆 SB116c1
	MAB8224, 克隆 SB116b1
	MAB9935, 克隆 2
Millipore	04-1503 抗-白介素 18(克隆 CPTC-IL18-1)
Lifespan	LS-C137620(克隆 50008-2)

- [1138] 收集的数据表明,市售抗体均不能区分游离IL-18和IL-18与IL-18BP的复合物。
- [1139] 4.检测游离IL-18的ELISA设置
- [1140] 4.1用IL-18BP捕获游离IL-18

[1141] 用适宜体积的磷酸盐缓冲盐水溶液包被微平板孔,所述溶液含有如SEQ ID NO:7所示的重组人IL-18BP(r-hIL-18BP)和低于30%的IL-18BPN-端和/或C-端缺失变体。以下6.6.1部分中提供了r-hIL-18BP的描述。部分6.6.2中提供了纯化方案的描述。将平板在4℃孵育一段时间,并且随后用含有牛血清白蛋白或其他适宜封闭剂的封闭缓冲液稳定。一旦反应完成,将微量平板密封并贮存在4℃直至用于检测游离IL-18。微量平板也可以在稳定液中干燥,从而允许在室温储存并且随后在需要用于测定时通过水合而重构。

[1142] 作为一个实例,对于100μl最终反应体积,首先分配80μl生物素/抗体缀合物。用IL-18BP包被的微平板测试含有游离IL-18的样品或生物流体。此后,将含有生物流体或标准品的20μl样品体积分配至每个微平板孔中。未稀释的或稀释的生物流体可以是但不限于,血清、尿、泪液、唾液、胆汁、汗液、呼出气体或呼气、痰、支气管肺泡液、皮脂、细胞、腺体、粘膜或组织分泌物、活检物、匀浆组织。游离IL-18标准品浓度范围在4.2pg/ml至3000pg/ml之间。标准品和浓缩物从市售重组人IL-18制备。将平板密封并且随后在温和振摇下孵育以捕获游离IL-18。允许反应在室温、37℃或不影响样品和试剂稳定性的其他温度下进行从数分钟至数小时的一段合适时间。微平板孔用适宜缓冲液充分洗涤并且随后,向每个孔添加100μl缓冲液显色混合物。显色混合物含有链霉亲和素缀合的酶,如过氧化物酶或碱性磷酸酶。将微平板孔密封并且允许反应在室温、37℃或不影响样品和试剂稳定性的其他温度下进行从数分钟至数小时的一段合适时间。随后用微平板读数仪,在适宜的纳米波长,监测所得到的反应物中所产生的试剂的吸光度或荧光。

[1143] 4.2用抗IL-18抗体捕获游离IL-18

[1144] 微平板孔用适宜体积的含有本发明抗体的磷酸盐缓冲盐水溶液包被。将平板在4℃孵育一段时间并且随后用含有牛血清白蛋白或其他适宜封闭剂的封闭缓冲液稳定。一旦反应完成,将微量平板密封并贮存在4℃直至用于检测游离IL-18。微平板也可以在稳定溶液中干燥,,从而允许在室温储存并且随后在需要用于测定时通过水合而重构。

[1145] 作为一个实例,对于100μl最终反应体积,首先分配80μl生物素/抗体缀合物。用IL-18BP包被的微平板测试含有游离IL-18的样品或生物流体。此后,将含有生物流体或标准品的20μl样品体积分配至每个微平板孔中。未稀释的或稀释的生物流体可以是但不限于血清、尿、泪液、唾液、胆汁、汗液、呼出气体或呼气、痰、支气管肺泡液、皮脂、细胞、腺体、粘膜或组织分泌物、活检物、匀浆组织。游离IL-18标准品浓度范围在4.2pg/ml至3000pg/ml之间。标准品和浓缩物从市售重组人IL-18制备。将平板密封并且随后在温和振摇下孵育以捕获游离IL-18。允许反应在室温、37℃或不影响样品和试剂稳定性的其他温度下进行从数分钟至数小时的一段合适时间。微平板孔用适宜缓冲液充分洗涤并且随后,向每个孔添加100μl缓冲液显色混合物。显色混合物含有链霉亲和素缀合的酶,如过氧化物酶或碱性磷酸酶。将微平板孔密封并且允许反应在室温、37℃或不影响样品和试剂稳定性的其他温度下进行从数分钟至数小时的一段合适时间。随后用微平板读数仪,在适宜的纳米波长,监测所得反应物的吸光度或荧光。

[1146] 4.3. 作为IL-18BP水平的函数滴定游离IL-18

[1147] 作为不同的并且充分确定的IL-18BP量的函数,滴定恒定量的重组IL-18,以理解何时游离IL-18不再可检测。在5%BSA补充的400pg/mL IL-18PBS溶液中掺加范围从0至10⁷000pg/mL的确定量的IL-18BP。根据IL-18和IL-18BP的相应分子量计算摩尔比。如上文所

述,使用针对IL-18的IL-18BP,用ELISA进行游离IL-18检测。图1中呈献的收集数据表明,当IL-18BP浓度等于或高于6000pg/mL(代表IL-18BP高约15倍的IL-18BP/IL-18摩尔比)时,400pg/mL IL-18检测值接近背景检测水平。相反,当摩尔比低于15时,游离IL-18可以容易地检测。

[1148] 4.4人IL-18和IL-18BP之间解离常数(K_D)的修订计算

[1149] 4.4.1通过滴定进行的 K_D 计算

[1150] 文献(Kim等,2000⁸)中,基于BIAcore测量,报道了400pM的 K_D 。但是,归因于以上结果,用上述ELISA设置,重新检查了该 K_D 。在a)耗尽内源IL-18BP的健康志愿者血清或b)5%BSA补充的PBS中,用渐增浓度的IL-18BP(60pM-3nM)进行10pM IL-18的滴定。除了总IL-18和总IL-18BP的市售测定试验外,游离IL-18ELISA允许测定溶液中的 K_D ,所述 K_D 应当比来自固相BIAcore方法的数据更好地反映出体液中IL-18对其结合蛋白的亲和力。结果的实例显示在表3中。

[1151]

表 3: 在含有 1.87 nM IL-18BP 的血清或 5%BSA 溶液中滴定 IL-18						
标准曲线		IL-18 滴定				
pg/mL IL-18	OD450 nm	掺加的 最 终 IL-18 ng/mL	IL-18 掺加入 血清 OD450 nm	IL-18 掺加入 5% BSA OD450 nm	nM IL-18	nM IL-18BP
2000	2.894	24	0.474	1.151	1.3953	1.87
666.7	2.292	20	0.342	0.897	1.1628	1.87
222.2	0.875	16	0.286	0.735	0.9302	1.87
74.1	0.303	12	0.200	0.511	0.6977	1.87
24.7	0.114	8	0.157	0.348	0.4651	1.87
8.2	0.061	4	0.091	0.188	0.2326	1.87
2.7	0.042	2	0.065	0.155	0.1163	1.87
0	0.039	0	0.040	0.037	0	1.87

[1152] 基于以下公式计算 K_D :

[1153] $K_D = [\text{游离IL-18}] \times [\text{游离IL-18BP}] / [\text{IL-18/IL-18BP复合物}]$

[1154] $[\text{游离IL-18BP}] = [\text{总IL-18BP}] - [\text{游离IL-18}]$

[1155] $[\text{IL-18/IL-18BP复合物}] = [\text{总IL-18}] - [\text{游离IL-18}]$

[1156] 结果: $K_D = 50\text{pM}$ (血清稀释剂); 35pM (5%BSA稀释剂)

[1157] 滴定结果表明,血清稀释剂中和5%BSA补充的PBS中的 K_D 分别是50pM和35pM。与之前估计的人IL-18BP和IL-18之间的 K_D 不同,新计算的 K_D 表明,先前基于Kim等2000报道的400pM K_D 所估计的游离IL-18是不准确的。

[1158] 4.4.2通过BIAcore进行的 K_D 估算

[1159] 在通过滴定获得以上 K_D 结果后,我们用更简单的BIAcore设置,测试了IL-18BP对IL-18的结合亲和力,所述BIAcore设置为:IL-18BP与BIAcore芯片结合并且随后检查其对IL-18的亲和力。该方法设置与Kim等2000⁸的不同,Kim等用单克隆抗体将IL-18结合至BIAcore芯片并且随后检查复合物抗体-IL-18对IL-18BP的亲和力。重要地,新BIAcore设置采集到的数据与上述滴定研究结果完全一致,即 K_D 范围在20至30pM之间。数据示于下表4中。

表 4: 人 IL-18BP 对人 IL-18 的亲合力的新 BIAcore 估计值

[1160]

K_a (10^5 /Ms)	K_d (10^{-6} 1/s)	K_D (10^{-11} M)
5.3 ± 1.2	13.3 ± 2.7	25.9 ± 4.8

[1161] 4.5. 在含有IL-18BP的血清或5%BSA溶液中滴定掺加的IL-18

[1162] 人血清含有显著水平的内源IL-18以及与IL-18BP复合的IL-18,分别在ng/mL和pg/mL水平。二者用市售抗体均是可检测的。然而,没有市售测定试验可用于检测游离IL-18。为了验证以上ELISA设置可以用于检测游离IL-18,我们在人血清中掺加了重组人IL-18以找出检测水平。为此,将纳克级的IL-18掺入含有内源性35ng/mL IL-18BP的血清或补充了5%BSA和35ng/mL IL-18BP的PBS溶液中。用以上描述的ELISA方案,监测所得的游离IL-18。结果示于下表5中。

表 5: 在含有 35ng/ml IL-18BP 的血清或 5% BSA 中检测掺加的 IL-18

[1163]

标准曲线		IL-18 滴定		
pg/mL IL-18	OD450 nm	掺加的最终 IL18 ng/ml	掺加至血清中的 IL-18 OD450 nm	掺加至 5% BSA 中的 IL-18 OD450 nm
2000	3.171	100	3.5	3.5
666.7	1.388	80	3.5	3.5
222.2	0.477	70	2.37	3.5
74.1	0.183	60	0.99	3.37
24.7	0.085	50	0.68	2.05
8.2	0.050	40	0.46	1.17
2.7	0.043	30	0.298	0.75
0	0.043	20	0.185	0.44
		10	0.11	0.16
		5	0.06	0.09
		2	0.05	0.07
		0	0.04	0.04

[1164] 4.6检测来自成人斯蒂尔病患者的血清中的游离IL-18

[1165] 根据结果并且与以上具有合理低水平的总IL-18的适应症形成对比,我们测试了成人斯蒂尔病患者的样品,已知其血清中具有升高的总IL-18水平(Kawashima等,2001和

Chen等,2004)。如Kawashima等2001和别处所述的,升高的总IL-18血清水平与成人斯蒂尔病活性相关,如a)发热、关节痛、关节炎、软骨损伤,b)较高水平的铁蛋白和c)肝脏酶(LDH)。由于以上的ELISA设置,我们得以第一次报道了成人斯蒂尔病患者中的游离IL-18水平(参见表6)。与在其他测试的适应症中一样,计算的游离IL-18水平没有对应于检测到的游离IL-18水平。收集的数据表明至少70%的患者是游离IL-18阳性的。

表 6: 检测 AoSD 患者血清和滑液中的游离 IL-18

患者 编号	样品收集 日期	生物 流体	总 IL-18 pg/ml	游离 IL-18 pg/ml	计算的游离 IL-18 pg/ml $K_D = 4 \times 10^{-10} M$	IL-18BP ng/ml
1		血清	6699	9.6	1366.5	32.6
1		滑液	439	15.8	439	-
2		血清	713	22.5	564.3	2.0
3		血清	106026	3.2*	59030	50.4
4		血清	225456	24.9	157207	68.1
5		血清	175589	23.6	139614	36.1
6		血清	35045	2.5*	8908	45.6
7		血清	17714	22.4	634.8	206.0
7		滑液	133325	21.3	11162	193.6
8		血清	25020	21.1	1277.4	153.7
9		血清	3625	24.9	394.7	60.8
10	17.02.2006	血清	11401	7.7	6062	11.3
10	11.06.2007	血清	79942	31.6	62035	19.1
10	06.04.2009	血清	37372	18.9	22252	19.2
10	06.08.2010	血清	185157	12.1	10566	282.9
10	06.06.2012	血清	131561	11.2	4091	341.2
11	03.01.2006	血清	150669	34.3	114012	37.2
11	04.04.2007	血清	106026	26.2	63543	45.2
11	20.10.2008	血清	225456	23.6	70633	163.0
11	21.04.2010	血清	175589	23.3	116583	59.8
12	02.06.2009	血清	3625	8.0	1633	10.5
13	10.03.2010	血清	439	4.8**	151.2	13.7
14	17.07.2009	血清	133325	19.3	21118	144.4
15	24.07.2006	血清	35045	14.3	14628	29.3
16	25.04.2007	血清	17714	8.0	4075	36.6
16	10.06.2010	血清	25020	6.4	2592	82.4

[1166]

[1167] *:与背景信号相当的水平

[1168] **:与检测下限相当的水平

[1169] -:不可检测,与背景信号相当的水平

[1170] 5. 结论

[1171] 出版物和以上实验设置中的数据均表明,商业单克隆抗体可以检测总IL-18,但不检测游离IL-18。另外,证实了最常用于定量IL-18的抗体,即125-2H和159-12B,也检测总IL-18。

[1172] 使用质量作用定律估算游离IL-18是一项有意义的方案。然而,得到的大的误差线(error bars)不支持其用于临床监测。另外,抗IL-18BP抗体检测总IL-18BP但不检测其游离形式。因此,使用IL-18BP浓度计算游离IL-18缺少准确度。

[1173] 所提出的通过靶向IL-18上的IL-18BP结合位点来定量游离IL-18的方案,似乎更适宜,并且被首次证实可以比采用质量作用定律的外推定量具有更高的准确度。此外,IL-18BP的亲和力高于Kim等2000报告的亲和力,血清中的 K_D 范围接近50pM并且采用新的BIAcore设置时为20-30pM。

[1174] 6.成人斯蒂尔病(AoSD)患者中IL-18BP的施用

[1175] 6.1目的

[1176] 主要:评价r-hIL-18BP在AoSD患者中的安全使用

[1177] 次要:评价临床功效和实验室/生物学的功效证据

[1178] 6.2患者数量

[1179] 30名患者

[1180] 6.3纳入标准

[1181] • 年龄18岁和更大的患者,基于存在Yamaguchi标准(参见附录2)诊断为AoSD且活动性疾病,不管是否继续以下提及的许可治疗(permitted)。

[1182] • 对于具有活动疾病的患者,如果在筛检访视时呈现出至少两个Yamaguchi主要标准(参见附录2)加上至少发热或炎性标志物升高($CPR \geq 10\text{mg/L}$ 和/或红细胞沉降率 $ESR \geq 28\text{mm/h}$),则加以考虑。

[1183] • 已经接触过NSAIDs、强的松(至少5mg/天) ≥ 1 个月和/或系统sDMARD(至少10mg/周剂量的氨甲喋呤) ≥ 3 个月,但对治疗没有反应或对治疗不完全反应的患者

[1184] • 对于有怀孕可能性的女性,在筛检、V3、V4、V5和V6时具有阴性孕检,并且同意在研究过程中并且直至治疗结束后1个月遵循高度有效的生育控制建议。被认为是高度有效的生育控制方法是:与排卵抑制有关的组合(包含雌激素和孕激素)激素避孕、与排卵抑制有关的仅孕激素的激素避孕、宫内避孕器(IUD)、子宫内激素释放系统(IUS)、双侧输卵管阻塞、输精管结扎的伴侣、或禁欲。

[1185] 在经期延迟(月经间期超过一个月)的每种情况中,强烈建议确认未有妊娠。这种建议也适用于月经周期频率低下或不规则的具有生育能力的女性。

[1186] 关于研究后的避孕持续时间,考虑到r-hIL-18BP的约40h中值半衰期,5个半衰期为200小时的持续时间。为了安全起见,推荐研究后4周的避孕期。

[1187] • 患者在r-hIL-18BP治疗(至少10mg/周剂量的氨甲喋呤)期间,可以维持使用稳定剂量的非甾体抗炎药(NSAID)、强的松(至少5mg/天的稳定剂量的强的松)和sDMARD。特别地,可以维持或递减(由于患者改善)强的松治疗的基线水平,在治疗过程中任何增加强的松的需要将被认为治疗失败。

[1188] • 能够理解并愿意签署知情同意书

[1189] • 如果遵循下列洗脱期(washout period),则之前的生物制品治疗是允许的:阿

那白滞素(anakinra)一周,依那西普(etanercept)两周,和阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab)、戈利木单抗(golimumab)、塔西单抗(tocilizumab)、阿巴西普(abatacept)6周,以及英夫利昔单抗(infliximab)8周。之前的利妥昔单抗(rituximab)施用将需要6个月的洗脱和正常的B-细胞计数,而之前的卡那单抗(canakinumab)治疗将需要6个月的洗脱。

[1190] 6.4排除标准

- [1191] • AoSD首次发病的患者,具有短于一个月的强的松或sDMARD治疗
- [1192] • 具有活动性或慢性感染(即,肺结核(TB)、HIV、HBV&HCV)的患者
- [1193] • 患有遗传性免疫缺陷疾病的患者
- [1194] • 白血球计数低于 2×10^9 细胞/ mm^3 的患者
- [1195] • 嗜中性粒细胞低于 1×10^9 细胞/ mm^3 的患者
- [1196] • 使用生物制品并行治疗
- [1197] • 不愿意使用充分避孕防护的具有生育能力的女性
- [1198] • 不愿意使用高效生育控制方法(参见以上纳入标准中的定义)直至其参与研究结束后1个月的、具有生育能力的女性
- [1199] • 不能理解和不愿意签署知情同意书
- [1200] • 活动的巨噬细胞活化综合征(MAS)
- [1201] • 任何急性或慢性危及生命的疾病
- [1202] 如癌症和不可逆的心脏、肝脏、肺和肾脏的器官衰竭(肌酐不高于 $1.5 \times$ 正常上限)
- [1203] • 在r-hIL-18BP开始前6周内接受了阿达木单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、塔西单抗和阿巴西普,8周内接受了英夫利昔单抗,6个月内接受了卡那单抗,2周内接受了依那西普,或1周内接受了阿那白滞素的患者不入选本研究。在6个月内接受了利妥昔单抗和/或具有持久的低B-细胞计数的患者不具有入选资格。
- [1204] • 不能预期遵从研究程序的受试者
- [1205] • 目前正参与另一个临床试验或在开始本研究前的最后4周期间已经参与另一个临床试验
- [1206] • 具有严重超敏反应史的患者

[1207] 6.5研究持续时间

[1208] 十二(12)周治疗之后,为期4周的安全评估随访期。数据管理,统计和研究报告将需要4个月。

[1209] 6.6研究药物

[1210] 6.6.1描述

[1211] r-hIL-18BP是从中国仓鼠卵巢细胞系产生的164个氨基酸的可溶性糖蛋白。多肽链含有位于位置21、34、56、59、101和120的6个半胱氨酸残基,理论上预测其形成三对二硫键。所述分子在天冬酰胺49、64、73和117含有四个潜在的N-糖基化位点。基于氨基酸组成计算的r-hIL-18BP全长多肽部分的平均分子量为约17.6kD。整个分子的相对分子量大约为50kDa(包括聚糖)。

[1212] 6.6.2纯化方案

[1213] 纯化方法开始于:离心从收集的细胞培养物上清液中除去细胞和细胞碎片、渗滤、

转移至混合罐中。将含有非同质的IL-18BP的收获物浓缩并相对于碱性硼酸盐缓冲液渗滤。此后,在TMAE Hi-Cap阴离子交换树脂上捕获IL-18BP,以除去盐和细胞培养营养物。用补充了NaCl的碱性硼酸盐缓冲液洗脱IL-18BP。

[1214] 进行五个另外的色谱步骤来同质化IL-18BP,包括两个切向流过滤步骤和去除病毒的过滤步骤,如下:

[1215] • 在用铜活化的螯合琼脂糖快速流(Chelating Sepharose Fast Flow)树脂上,通过固定化金属亲和性色谱,处理蛋白质制备物,以除去宿主细胞蛋白质。用醋酸铵洗脱蛋白质。

[1216] • 在MEP HyperCel上将固定化金属亲和性色谱的洗脱物加载至疏水性电荷诱导色谱柱上,以除去更多的宿主细胞蛋白质。用含有丙二醇的碱性磷酸盐缓冲液,洗脱产物。然后通过渗滤,浓缩含有IL-18BP的洗脱物。

[1217] • 稀释渗滤的截留物,并用2-(N-吗啉代)乙烷磺酸(MES)缓冲液调节至酸性pH。之后,通过加载于CM琼脂糖快速流柱上,以流通模式,通过离子交换色谱分离蛋白质,以除去剩余的宿主细胞蛋白质(其保留在柱上)。使用四硼酸钠调节未结合级分至碱性pH。

[1218] • 然后通过疏水性相互作用色谱柱,在苯基琼脂糖快速流树脂上,分离来自离子交换色谱步骤的级分,以进一步精制。用含有高摩尔浓度硫酸铵的硼酸盐缓冲液预平衡柱子,通过降低硫酸铵浓度从柱子洗脱产物。

[1219] • 随后,进行纳滤(nanofiltration)步骤,以确保病毒颗粒的恰当去除。

[1220] • 在Source 30RPC树脂上,通过反相色谱,处理透过液,作为最终的精制步骤。通过补充了0.1%TFA的乙腈梯度,来实现产物的洗脱。

[1221] • 通过超滤/渗滤步骤浓缩含有同质化的IL-18BP的洗脱物,并最终通过0.22μm滤器过滤用于储存。

[1222] 所有纯化步骤在室温进行。

[1223] 获得的最终组合物基本上不含IL-18BP的N-端和/或C-端缺失变体,并含有2%至8%,但低于10%的所述变体。

[1224] 6.6.3组合物

[1225] 药物产品制剂(重组人白介素18结合蛋白(rhIL-18BP))将具有80mg的强度,并且配制在注射用无菌溶液中,所述溶液含有氯化钠(7mg/小瓶)、磷酸二氢钠一水合物(大约1.0mg/小瓶)、脱水磷酸二钠(大约2.4mg/小瓶)、氢氧化钠和85%O-磷酸(调节至pH7.0),注射用水(补足至1ml)(参见附录3)。

[1226] 含有1ml注射体积和80mg重组分子的玻璃小瓶将是施用单位。

[1227] 6.7剂量/途径方案

[1228] 80mg、160mg和320mg/皮下/一周三次(TIW)

[1229] 患者将接受一周三次(TIW)治疗。80mg群组将接受1ml研究产品。160mg剂量群组的患者将接受2小瓶,320mg群组接受4小瓶。使用分开的2ml无菌一次性注射器用于每个小瓶,从每个小瓶抽取1ml体积。注射前,通过在施用前30min从冰箱取出,使小瓶达到室温(18-25℃)。

[1230] 6.7.1选定的药物产品剂量:

[1231] 尚未有用于此情况的有效动物模型的描述。在胶原蛋白诱发关节炎的小鼠模型

中,确定腹膜内(i.p.)施用的r-hIL-18BP的活性剂量为1mg/Kg体重。由于i.p途径的生物利用率几乎是100%,而s.c.途径达到55%,计算了以0.55系数对s.c.剂量的调整,由此小鼠中的有效s.c.剂量达到1.82mg/kg。如果考虑人和小鼠解离常数(Kd)之间的差异(0.16nM vs.0.40nM),应当引入2.67倍的再一矫正系数。总而言之,对于通过s.c.途径使用r-hIL-18BP治疗“人源化小鼠”,预期的药理学活性剂量大约为4.85mg/kg。使用公认的12.3异速生长小鼠转换系数(按照2005US Guidance“Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers”),将这一剂量转换成人的,揭示了人的等价剂量为0.39mg/kg,或对于70Kg个体,为27.3mg。尽管该指南最初是为了将动物剂量外推至健康志愿者而写的,但其原理同样适用于患者。从临床功效观点看,重要的是强调一周3次的20mg剂量在RA和Pso患者中没有显示出功效。考虑到AoSD中的IL-18血液水平高于以上提及的两种病症中报道的水平,该剂量在AoSD患者中很可能也是无效的。综上,基于临床前和之前的使用r-hIL-18BP进行的人体研究,为了避免给疾病活动期间的AoSD患者提供无效剂量,在本发明的临床试验中提出了使用80mg TIW起始剂量以及逐步增加至160和320mg的剂量递增研究。

[1232] 6.7.2. 施用途径:

[1233] 产品作为溶液通过s.c.途径来施用。玻璃小瓶含有1ml,有15%溢装,具有80mg剂量的活性产品。160mg和320mg群组的患者将接受每次1ml的分开s.c.注射:对于160mg剂量,2次1mL注射,对于320mg剂量,4次1mL注射。对于每次注射,必须使用分开的注射器。

[1234] s.c.注射部位应当交替,例如,大腿外侧和前腹壁的不同象限。构成研究药物单剂量的分开注射应当在相同身体区域内,但不必在完全相同的注射部位施用。

[1235] 6.8方法

[1236] 将患者分配至三个群组,将接受80mg、160mg或320mg的剂量。

[1237] • 群组1(n=10)的患者将通过皮下途径接受80mg RhIL-18BP注射。

[1238] • 头5名患者完成三周治疗后,数据安全监测委员会(DSMB)将进行安全性评价。如果群组显示出2个或更多个重要或严重不良事件(SAE),DSMB将决定在该剂量的试验中断与否。DSMB可以授权继续入选多达10名患者和开放下一个较高剂量群组。

[1239] • 群组2(n=10)中的患者将接受皮下途径160mg rhIL-18BP TIW注射。头5名患者完成三周治疗后,DSMB将进行安全性评价。如果群组显示出2个或更多个SAE,DSMB将决定在该剂量的试验中断与否。DSMB可以授权继续入选多达10名患者和开放下一个较高剂量群组。

[1240] • 群组3(n=10)中的患者将接受皮下途径320mg rhIL-18BP TIW注射。头5名患者完成三周治疗后,DSMB将进行安全性评价。如果群组显示出2个或更多个SAE,DSMB将决定在该剂量的试验中断与否。DSMB可以授权再入选5名患者,直至完成治疗。

[1241] 患者访视安排在第-2周(筛检访视和ICF签名)、第0周(研究录入访视,治疗开始)、第1周(V2)、第3周(V3)、第6周(V4)、第12周(V5)和第16周(V6)。在第12周(V5)结束治疗,并且针对安全性和耐受性,再跟踪受试者一个月(V6)。对于在3周治疗后对给定剂量无反应并且滴定达到下一个较高剂量的患者,治疗持续时间将是15-周,接着是4周的安全性评价。

[1242] 6.9统计学分析

[1243] 根据孤儿罕见疾病中通常公认的研究,定义样本大小。

[1244] ○通过AE的发生率和结果、常规临床检查 and 安全性实验室检测,评价rhIL-18BP治疗的安全性和耐受性。

[1245] ○对于所有事件根据MedDRA的系统和器官分类(MedDRA SystemOrgan Class)(SOC)和首选术语(Preferred Term)(PT),通过严重度和与研究治疗的关系,描述AE的发生。

[1246] ○实验室参数(血液学和化学)将根据实际数值以及自基线的变化,在排定方案的访视中进行总结。此外,产生迁移表,比较基线与最终的非缺失值。

[1247] ○描述统计学用于总结人口统计学和基线特征。使用配对t-检验或Wilcoxon's符号秩检验,第3和12周选定的变量与基线值进行比较。功效的主要评价(关键的第二终点)在第12周。

[1248] ○对于选定的变量,从相应时间点(3或12周)可得的所有数据点,计算平均值±SEM和95%置信区间。

[1249] ○如果超过50%的患者显示出对治疗的阳性反应,则认为获得了剂量功效。

[1250] ○研究患者的治疗反应与基线游离IL-18水平之间的相关性。

[1251] ○rhIL-18BP的药物动力学研究包括以下终点:在血清中测定达到最大浓度的时间(t_{max})、最大浓度(C_{max})、波谷浓度、头24h治疗过程中的曲线下面积(AUC 0-24)和清除半衰期。药物动力学研究考虑直接的PD终点:游离和总的IL-18,以及间接的PD终点:CRP和IL-6(作为时间和药物治疗的函数)。

[1252] 7.COPD恶化小鼠模型中IL-18BP的功效

[1253] 本研究的目的是,确定在C57BL/6J小鼠中,对于聚肌苷酸:聚胞苷酸诱发的烟草烟雾引起的肺部炎症的恶化,通过皮下途径按三个剂量水平施用的IL-18BP的影响。本研究中包括口服施用的高水平地塞米松作为参照剂。

[1254] 7.1IL-18BP组合物

[1255] IL-18BP是r-hIL-18BP,作为无菌注射液施用。以上部分6.6.1中提供了实验药物的描述。部分6.6.2中提供了纯化方案的描述和部分6.6.3中提供了注射液的组成。

[1256] 7.2一般方法学:四日恶化/烟草烟雾小鼠模型

[1257] 小鼠接受溶媒(PBS)或IL-18BP。从第1日至第4日在起始烟草烟雾暴露之前2小时,将IL-18BP分别按1、3或10mg/kg皮下给予3组动物。在每个每日二次的暴露之前1小时,小鼠经口接受溶媒或地塞米松(10mg/kg)。在第4日在起始空气暴露或烟草烟雾暴露之前2小时,小鼠通过鼻内施用接受溶媒或聚肌苷酸:聚胞苷酸(2mg/kg)以诱导肺部炎症恶化。烟草烟雾暴露在清晨和下午按如下进行:第1日15分钟,第2日25分钟,第3日30分钟和第4日30分钟。

[1258] 表6.1中汇总了动物分组及其相应处理方案。

表 6.1: 烟草烟雾小鼠模型的处理方案

暴露	处理 皮下/口服	治疗 代码	n	剂量 mg/kg	攻击	频率
空气	Veh/Veh	A	10	-/-	Veh	每日在起始 TS之前2小时 皮下
TS	Veh/Veh	B	10	-/-	Veh	
空气	Veh/Veh	C	10	-/-	p[I:C] 2mg/kg	
[1259] TS	Veh/Veh	D	10	-/-	p[I:C] 2mg/kg	每日在每次 TS暴露之前1 小时口服
TS	IL-18BP/ Veh	E	10	1/-	p[I:C] 2mg/kg	第4日在 TS 暴露之前2小 时鼻内 p[I:C]
TS	IL-18BP/ Veh	F	10	3/-	p[I:C] 2mg/kg	
TS	IL-18BP/ Veh	G	10	10/-	p[I:C] 2mg/kg	
TS	Veh/Dex	H	10	-/10	p[I:C] 2mg/kg	

[1260] TS:烟草烟雾;

[1261] Veh:载体;

[1262] Dex:地塞米松,

[1263] p[I:C]:聚肌苷酸:聚胞苷酸

[1264] 在以上处理后,动物最终在第5日麻醉。此后,经锁骨下动脉取得血液样品(血浆)并且用 $3 \times 0.4\text{ml}$ PBS对动物进行支气管肺泡灌洗用于进一步细胞和细胞因子/介质分析。支气管肺泡灌洗上清液贮存在 -80°C 用于细胞因子/介质分析。使用Sysmex细胞计数器计数从BALF回收的细胞。最后,通过Students t检验和ANOVA统计分析采集的数据(如果数据通过正态检验,使用Sidak;或如果数据未通过正态检验,则使用Kruskal Wallis检验)。

[1265] 7.3在四日恶化/烟草烟雾小鼠模型中证实IL-18途径的活化

[1266] 使用商业ELISA在BAL中检查小鼠IL-18,以证实小鼠模型的IL-18途径活化。采集的数据表明,肺部气道间隙中IL-18的明显诱导(参见图5)。IL-18在对照(仅空气)中不可检测。有趣地,IL-18在烟雾暴露下表达,但是在单独的poly[I:C]下并未显著地诱导(在检测下限下)。与之相反并且如所预期的,在BAL中烟雾和poly[I:C]组合明显地升高IL-18至比单独烟雾或poly[I:C]高得多的水平。

[1267] 7.4恶化/烟草烟雾小鼠模型中IL-18BP缓和恶化的炎症

[1268] 7.4.1IL-18BP抑制肺部气道间隙中的总细胞浸润和恶化的炎症

[1269] 通过IL-18BP处理小鼠,显著缓解在诱导炎症恶化后肺中的总细胞浸润。与阳性对照地塞米松相比,剂量 3mg/kg 和 10mg/kg 显示统计学上有价值的功效(参见图5)。值得注意的是,小鼠模型中地塞米松在 3mg/kg 剂量没有功效迹象(数据未显示),这表明地塞米松大剂量 10mg/kg 在某些细胞类型如巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞中可能诱导凋亡(数据未显示)。小鼠模型中用罗氟司特(Roflumilast) [3-(环丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯吡啶-4-

基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺]产生相似的观察结果,其中采用2.5mg/kg剂量时未观察到细胞浸润抑制的迹象(数据未显示)。图6显示10mg/kg IL-18BP在当前小鼠模型中在恶化的炎症抑制方面具有清晰和统计学上相关的功效。

[1270] 7.4.2 IL-18BP抑制肺部气道间隙中的嗜中性粒细胞浸润

[1271] 在烟草烟雾恶化的肺中嗜中性粒细胞浸润被IL-18BP抑制。与阳性对照地塞米松相比,剂量3mg/kg和10mg/kg IL-18BP都显示了统计学上有价值的功效(参见图7)。在当前小鼠模型条件下,IL-18BP 10mg/kg剂量似乎具有最佳的统计学功效(参见图8)。

[1272] 7.4.3 IL-18BP抑制肺部气道间隙中的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)途径

[1273] G-CSF公认为刺激嗜中性粒细胞前体和成熟嗜中性粒细胞的存活、增殖、分化和功能的关键细胞因子。因此,对烟雾-p[I:C]诱导的G-CSF途径的缓解是,证实IL-18BP对小鼠肺部气道间隙中嗜中性粒细胞募集的功效的一个显著因素。用市售ELISA试剂盒监测BALF中G-CSF的存在。图9表明,施用IL-18BP缓解肺部气道中的G-CSF释放,从而证实抑制嗜中性粒细胞浸润。检验的三个IL-18BP剂量在小鼠模型中具有统计上相关的效果。

[1274] 7.4.4 IL-18BP安全性:在恶化/烟草烟雾小鼠模型中对体重减轻的影响

[1275] IL-18BP施用看起来被恶化/烟草烟雾小鼠模型良好耐受。作为一个实例,体重的减轻被IL-18BP缓和,虽然Students t检验和ANOVA统计分析均不显著(参见图10)。接受3mg/kg和10mg/kg IL-18BP的大部分小鼠分别丧失6-7%体重;相对地,暴露于烟草烟雾和p[I:C]的对照丧失约9%体重。因此,体重减轻的缓和数据表明,IL-18BP未向动物模型提供额外压力。有意义的是,注意到,与接受p[I:C]和烟草烟雾组合的小鼠相比,仅接受p[I:C]的小鼠不丧失体重[参见图8,处理3)和4)]。

[1276] 8. 抗IL-18单克隆抗体的产生

[1277] 8.1 小鼠免疫和单克隆抗体筛选

[1278] 使用允许以正确折叠的蛋白质免疫的技术,对小鼠接种人白介素-18。在免疫之前,选择具有如下主要组织相容性复合体的基因修饰的小鼠,所述主要组织相容性复合体据推定对结合IL-18BP的IL-18表面区域表位敏感。在免疫后,B细胞从脾分离并且按照标准杂交瘤技术杂交。将杂交瘤在微量平板上分选并且随后检验靶向IL-18BP结合位点中所包含的IL-18表位的单克隆抗IL-18抗体的表达。筛选以3个依次的选择性步骤进行:

[1279] 第一步。用连接至Luminex珠的IL-18进行阳性抗体筛选尝试,证实细胞表达单克隆抗IL-18抗体。

[1280] 第二步。再次筛选,与IL-18BP竞争但不与具有Fc抗体结构域的IL-18BP融合蛋白或其他类型融合蛋白竞争、在IL-18BP结合位点上靶向IL-18的潜在抗体,以防止由于融合肽造成的位阻引起的假抗体阳性候选物。为此,单克隆抗体与携带IL-18的Luminex珠结合。然后将复合物暴露于生物素化的IL-18BP,以鉴别对之前鉴定的抗-IL-18抗体的干扰(参见表7,栏#2)。第二筛选带来超过300个阳性抗体候选物(参见表7,栏#3)。阳性候选物的数目令人惊讶地高,说明针对所靶向表位区域的优异小鼠免疫。但是,抑制作用由于削弱但仍然持久的荧光信号而不充分,由此提示IL-18BP与复合的抗体IL-18的结合。然而并且重要地,其他地方报道的这类标准筛选方法未考虑大抗体分子(约160kDa)对小得多的IL-18BP(约18kDa,仅为肽)的潜在空间位阻。

[1281] 第三步。用Luminex珠进行第三筛选程序,所述Luminex珠连接至IL-18BP并且随后

与白介素-18复合,从而确保呈递正确折叠的重组IL-18给阳性抗体候选物。所得筛选明显地更有选择性,因为大部分的上述抗体仍然结合Luminex-IL-18珠,因而表明它们此前对IL-18BP的抑制作用因空间位阻引起。最后,最终认定总计12种抗体靶向IL-18BP蛋白上的IL-18,原因在于在IL-18BP存在下结合IL-18后它们的荧光信号十分低,即克隆#107C6、108F8、109A6、111A6、129C3、131B4、131E8、131H1、132C12、132H4、133A6和134B2(参见表7, 栏#4,选择的克隆代表与栏#2相比超过500倍的抑制作用均数)。下表7示出了阳性抗体与一组阴性抗体。

[1282] 来自第三筛选步骤(表7, 栏#4)的收集数据促进进一步的mRNA测序和克隆稀释工作,以从#107C6、108F8、109A6、111A6、129C3、131B4、131B4-2、131E8、131H1、132C12、132H4、133A6和134B2富集阳性单克隆细胞。用确定的IL-18摩尔浓度滴定抗体后计算每种单克隆抗体各自的KD值,并且使用质量作用定律从获得的EC50值推导。全部这些单克隆抗体被证实在IL-18BP结合位点上结合IL-18。

表7-1: 筛选在IL-18BP结合位点上靶向IL-18的单克隆抗体

克隆名称	栏 #1	栏 #2	栏 #3
	单克隆 抗体结合 在IL-18 上	IL-18BP 结合在先 与单克隆抗体复 合的IL-18上	单克隆抗体 结合在先与IL-18BP 复合的IL-18上
	荧光强度		
不符合选择标准的阴性抗体的实例			
101D2	26 963	1 226	1 544
104H10	26 508	1 199	2 499
105A2	21 528	1 886	1 840
106H1	27 178	1 011	1 324
108F3	23 496	1 964	2 383
108G6	25 652	1 137	2 507
115E6	25 752	1 604	2 649
119E9	25 420	1 307	2 931
符合选择标准的阳性克隆			
107C6	26 250	1 389	33
108F8	25 126	1 292	45
109A6	25 848	913	33
111A6	25 855	1 398	42
131B4	24 838	1 656	41
131E8	25 411	1 389	36
131H1	24 806	1 026	24
132C12	24 541	1 515	48
132H4	23 839	1 488	28
133A6	23 273	1 631	25
134B2	24 278	1 261	48
129C3	25 412	760	44

[1284] 表7-2KD值

[1285]

抗体 #	KD 皮摩尔
107C6	<2
107C6	<2
107C6	<2
平均	<2
108F8	<2
108F8	<2
108F8	<2
平均	<2
109A6	10
109A6	10
109A6	10
平均	10
111A6	5
111A6	5
111A6	5
平均	5
129C3	<2
129C3	<2
129C3	<2
平均	<2
131B4	20
131B4	10
平均	15
132H4	5
132H4	5
132H4	5
平均	5
133A6	10
133A6	10
133A6	10
平均	10

[1286]

表 8

抗体	Chothia	Kabat	IMGT	CDR-区段
107C6				
VH CDR1	GYFTNY (SEQ ID NO: 153)	NYGMN (SEQ ID NO: 231)	GYFTNYG (SEQ ID NO: 27)	GYFTNYGMN (SEQ ID NO: 309)
VH CDR2	NTYSGV (SEQ ID NO: 154)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 232)	INTYSGVP (SEQ ID NO: 28)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 310)
VH CDR3	EGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 155)	EGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 233)	AREGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 29)	AREGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 311)
VK CDR1	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 156)	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 234)	QSLDSRTRK NY (SEQ ID NO: 30)	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 312)
VK CDR2	WASTRGS (SEQ ID NO: 157)	WASTRGS (SEQ ID NO: 235)	WAS (SEQ ID NO: 31)	WASTRGS (SEQ ID NO: 313)
VK CDR3	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 158)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 236)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 32)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 314)
108F8				
VH CDR1	GYFTNY (SEQ ID NO: 159)	NYGMN (SEQ ID NO: 237)	GYFTNYG (SEQ ID NO: 33)	GYFTNYGMN (SEQ ID NO: 315)
VH CDR2	NTYSGV (SEQ ID NO: 160)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 238)	INTYSGVP (SEQ ID NO: 34)	WINTYSGVPTYADDFKG (SEQ ID NO: 316)
VH CDR3	EGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 161)	EGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 239)	AREGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 35)	AREGYSTTRSM DY (SEQ ID NO: 317)
VK CDR1	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 162)	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 240)	QSLDSRTRK NY (SEQ ID NO: 36)	KSSQSLDSRTRK NYLV (SEQ ID NO: 318)
VK CDR2	WASTRGS (SEQ ID NO: 163)	WASTRGS (SEQ ID NO: 241)	WAS (SEQ ID NO: 37)	WASTRGS (SEQ ID NO: 319)

[1287]

VK CDR3	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 164)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 242)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 38)	KQSYNLRT (SEQ ID NO: 320)
109A6				
VH CDR1	GFKIKDT (SEQ ID NO: 165)	DTYIH (SEQ ID NO: 243)	GFKIKDTY (SEQ ID NO: 39)	GFKIKDTYIH (SEQ ID NO: 321)
VH CDR2	DPANGN (SEQ ID NO: 166)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 244)	IDPANGNT (SEQ ID NO: 40)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 322)
VH CDR3	YVWFAY (SEQ ID NO: 167)	YVWFAY (SEQ ID NO: 245)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 41)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 323)
VK CDR1	RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 168)	RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 246)	QRLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 42)	RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 324)
VK CDR2	TVSNRFS (SEQ ID NO: 169)	TVSNRFS (SEQ ID NO: 247)	TVS (SEQ ID NO: 43)	TVSNRFS (SEQ ID NO: 325)
VK CDR3	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 170)	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 248)	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 44)	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 326)
111A6				
VH CDR1	GFKIKDT (SEQ ID NO: 171)	DTYIH (SEQ ID NO: 249)	GFKIKDTY (SEQ ID NO: 45)	GFKIKDTYIH (SEQ ID NO: 327)
VH CDR2	DPANGN (SEQ ID NO: 172)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 250)	IDPANGNT (SEQ ID NO: 46)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 328)
VH CDR3	YVWFAY (SEQ ID NO: 173)	YVWFAY (SEQ ID NO: 251)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 47)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 329)
VK1 CDR1	RARSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 174)	RARSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 252)	SSVSSSY (SEQ ID NO: 48)	RARSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 330)
VK1 CDR2	STSNLAS (SEQ ID NO: 175)	STSNLAS (SEQ ID NO: 253)	STS (SEQ ID NO: 49)	STSNLAS (SEQ ID NO: 331)
VK1 CDR3	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 176)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 254)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 50)	QQYSGYPLT (SEQ ID NO: 332)

[1288]

	176)		NO: 254)		332)
VK2 CDR1	RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 177)		RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 255)	QRLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 51)	RSSQRLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 333)
VK2 CDR2	TVSNRFS (SEQ ID NO: 178)		TVSNRFS (SEQ ID NO: 256)	TVS (SEQ ID NO: 52)	TVSNRFS (SEQ ID NO: 334)
VK2 CDR3	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 179)		SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 257)	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 53)	SQSTLVPWT (SEQ ID NO: 335)
131B4					
VH1 CDR1	GFKIKDT (SEQ ID NO: 180)		DTYIH (SEQ ID NO: 258)	GFKIKDTY (SEQ ID NO: 54)	GFKIKDTYH (SEQ ID NO: 336)
VH1 CDR2	DPANGN (SEQ ID NO: 181)		RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 259)	IDPANGNT (SEQ ID NO: 55)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 337)
VH1 CDR3	YVWFAY (SEQ ID NO: 182)		YVWFAY (SEQ ID NO: 260)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 56)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 338)
VH2 CDR1	GFSLTSY (SEQ ID NO: 183)		SYGVH (SEQ ID NO: 261)	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 104)	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 339)
VH2 CDR2	WRGGS (SEQ ID NO: 184)		VIWRGGSTDYNAAFMS (SEQ ID NO: 262)	IWRGGST (SEQ ID NO: 105)	VIWRGGSTDYNAAFMS (SEQ ID NO: 340)
VH2 CDR3	NWEYDGYWGFAY (SEQ ID NO: 185)		NWEYDGYWGFAY (SEQ ID NO: 263)	AKNWEYDGYWGFAY (SEQ ID NO: 106)	AKNWEYDGYWGFAY (SEQ ID NO: 341)
VH3 CDR1	GFNIKDD (SEQ ID NO: 186)		DDYMH (SEQ ID NO: 264)	GFNIKDDY (SEQ ID NO: 110)	GFNIKDDYMH (SEQ ID NO: 342)
VH3 CDR2	DPANGN (SEQ ID NO: 187)		RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 265)	IDPANGNT (SEQ ID NO: 111)	RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 343)
VH3 CDR3	SYDGSGLGDY (SEQ ID NO: 188)		SYDGSGLGDY (SEQ ID NO: 266)	ARSYDGSGLGDY (SEQ ID NO: 112)	ARSYDGSGLGDY (SEQ ID NO: 344)
VK CDR1	TSSQSLVHSNGNTYLH		TSSQSLVHSNGNTYLH	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 113)	TSSQSLVHSNGNTYLH

[1289]

	(SEQ ID NO: 189)	(SEQ ID NO: 267)	57)	(SEQ ID NO: 345)
VK CDR2	KVSDRFS (SEQ ID NO: 190)	KVSDRFS (SEQ ID NO: 268)	KVS (SEQ ID NO: 58)	KVSDRFS (SEQ ID NO: 346)
VK CDR3	SQSSSLVPWT (SEQ ID NO: 191)	SQSSSLVPWT (SEQ ID NO: 269)	SQSSSLVPWT (SEQ ID NO: 59)	SQSSSLVPWT (SEQ ID NO: 347)
131E8				
VH1 CDR1	GFSLPNY (SEQ ID NO: 192)	NYGVH (SEQ ID NO: 270)	GFSLPNYG (SEQ ID NO: 60)	GFSLPNYGVH (SEQ ID NO: 348)
VH1 CDR2	WGGGS (SEQ ID NO: 193)	VIWGGGSTDYNAAFKS (SEQ ID NO: 271)	IWSGGST (SEQ ID NO: 61)	VIWGGGSTDYNAAFKS (SEQ ID NO: 349)
VH1 CDR3	NFYSKYDYAMDY (SEQ ID NO: 194)	NFYSKYDYAMDY (SEQ ID NO: 272)	ARNFYSKYDYAMDY (SEQ ID NO: 62)	ARNFYSKYDYAMDY (SEQ ID NO: 350)
VH2 CDR1	GYTFTSY (SEQ ID NO: 195)	SYWMH (SEQ ID NO: 273)	GYTFTSYW (SEQ ID NO: 63)	GYTFTSYWMH (SEQ ID NO: 351)
VH2 CDR2	NPNSGS (SEQ ID NO: 196)	NINPNSGSTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 274)	INPNSGST (SEQ ID NO: 64)	NINPNSGSTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 352)
VH2 CDR3	LGDY (SEQ ID NO: 197)	LGDY (SEQ ID NO: 275)	ARLGDY (SEQ ID NO: 65)	ARLGDY (SEQ ID NO: 353)
VH3 CDR1	GFSLTSY (SEQ ID NO: 198)	SYGVH (SEQ ID NO: 276)	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 122)	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 354)
VH3 CDR2	WAGGS (SEQ ID NO: 199)	VIWAGGSTNYSALMS (SEQ ID NO: 277)	IWAGGST (SEQ ID NO: 123)	VIWAGGSTNYSALMS (SEQ ID NO: 355)
VH3 CDR3	DSNYFDY (SEQ ID NO: 200)	DSNYFDY (SEQ ID NO: 278)	ARDSNYFDY (SEQ ID NO: 124)	ARDSNYFDY (SEQ ID NO: 356)
VK CDR1	SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 201)	SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 279)	SSVSY (SEQ ID NO: 66)	SASSSVSYMH (SEQ ID NO: 357)
VK CDR2	DTSKLAS (SEQ ID NO: 202)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 280)	DTS (SEQ ID NO: 67)	DTSKLAS (SEQ ID NO: 358)

[1290]

VK CDR3	FQSGGYPLT (SEQ ID NO: 203)	FQSGGYPLT (SEQ ID NO: 281)	FQSGGYPLT (SEQ ID NO: 68)	FQSGGYPLT (SEQ ID NO: 359)
131H1				
VH CDR1	GFSLTSY (SEQ ID NO: 204)	SYGVH (SEQ ID NO: 282)	GFSLTSYG (SEQ ID NO: 130)	GFSLTSYGVH (SEQ ID NO: 360)
VH CDR2	WSGGS (SEQ ID NO: 205)	VIWSGGSTDYNAAFIS (SEQ ID NO: 283)	IWSGGST (SEQ ID NO: 131)	VIWSGGSTDYNAAFIS (SEQ ID NO: 361)
VH CDR3	SYDYDGRGYFDY (SEQ ID NO: 206)	SYDYDGRGYFDY (SEQ ID NO: 284)	ARSYDYDGRGYFDY (SEQ ID NO: 132)	ARSYDYDGRGYFDY (SEQ ID NO: 362)
VK1 CDR1	RASENVYRYLA (SEQ ID NO: 207)	RASENVYRYLA (SEQ ID NO: 285)	ENVYRY (SEQ ID NO: 136)	RASENVYRYLA (SEQ ID NO: 363)
VK1 CDR2	SAKTALAE (SEQ ID NO: 208)	SAKTALAE (SEQ ID NO: 286)	SAK (SEQ ID NO: 137)	SAKTALAE (SEQ ID NO: 364)
VK1 CDR3	QHYYNTPLT (SEQ ID NO: 209)	QHYYNTPLT (SEQ ID NO: 287)	QHYYNTPLT (SEQ ID NO: 138)	QHYYNTPLT (SEQ ID NO: 365)
VK2 CDR1	KSSQSLFNSKTRKNYLA (SEQ ID NO: 210)	KSSQSLFNSKTRKNYLA (SEQ ID NO: 288)	QSLFNSKTRKNY (SEQ ID NO: 142)	KSSQSLFNSKTRKNYLA (SEQ ID NO: 366)
VK2 CDR2	WASTRKS (SEQ ID NO: 211)	WASTRKS (SEQ ID NO: 289)	WAS (SEQ ID NO: 143)	WASTRKS (SEQ ID NO: 367)
VK2 CDR3	KQSYNLWT (SEQ ID NO: 212)	KQSYNLWT (SEQ ID NO: 290)	KQSYNLWT (SEQ ID NO: 144)	KQSYNLWT (SEQ ID NO: 368)
132H4				
VH CDR1	GFTFSNY (SEQ ID NO: 213)	NYAMS (SEQ ID NO: 291)	GFTFSNYA (SEQ ID NO: 69)	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 369)
VH CDR2	SSGGAN (SEQ ID NO: 214)	TISSGGANIYPPDSVKG (SEQ ID NO: 292)	ISSGGANI (SEQ ID NO: 70)	TISSGGANIYPPDSVKG (SEQ ID NO: 370)
VH CDR3	GDYFNHFWFAY (SEQ ID NO: 215)	GDYFNHFWFAY (SEQ ID NO: 293)	ARGDYFNHFWFAY (SEQ ID NO: 71)	ARGDYFNHFWFAY (SEQ ID NO: 371)

[1291]

	NO: 215)	NO: 293)	NO: 71)	ID NO: 371)
VK CDR1	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 216)	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 294)	QSIHNSNGNTY (SEQ ID NO: 72)	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 372)
VK CDR2	KVSNRFS (SEQ ID NO: 217)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 295)	KVS (SEQ ID NO: 73)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 373)
VK CDR3	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 218)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 296)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 74)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 374)
133A6				
VH CDR1	GFTFSNY (SEQ ID NO: 219)	NYAMS (SEQ ID NO: 297)	GFTFSNYA (SEQ ID NO: 75)	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO: 375)
VH CDR2	SSGGN (SEQ ID NO: 220)	TISSGGNIYYTDSVKG (SEQ ID NO: 298)	ISSGGNI (SEQ ID NO: 76)	TISSGGNIYYTDSVKG (SEQ ID NO: 376)
VH CDR3	GDYSNYFWFAY (SEQ ID NO: 221)	GDYSNYFWFAY (SEQ ID NO: 299)	ARGDYSNYFWFAY (SEQ ID NO: 77)	ARGDYSNYFWFAY (SEQ ID NO: 377)
VK CDR1	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 222)	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 300)	QSIHNSNGNTY (SEQ ID NO: 78)	RSSQSIHNSNGNTYLE (SEQ ID NO: 378)
VK CDR2	KVSNRFS (SEQ ID NO: 223)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 301)	KVS (SEQ ID NO: 79)	KVSNRFS (SEQ ID NO: 379)
VK CDR3	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 224)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 302)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 80)	FQGSHPWT (SEQ ID NO: 380)
131B4-2				
VH CDR1	GFKIKDT (SEQ ID NO: 225)	DTYIH (SEQ ID NO: 303)	GFKIKDTY (SEQ ID NO: 54)	GFKIKDTYIH (SEQ ID NO: 381)
VH CDR2	DPANGN (SEQ ID NO: 226)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 304)	IDPANGNT (SEQ ID NO: 55)	RIDPANGNTIYGSKFQG (SEQ ID NO: 382)
VH CDR3	YVWFAY (SEQ ID NO: 227)	YVWFAY (SEQ ID NO: 305)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 56)	AGYVWFAY (SEQ ID NO: 383)

[1292]

VK CDR1	TSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 228) KVSDRFS (SEQ ID NO: 229)	TSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 306) KVSDRFS (SEQ ID NO: 307)	QSLVHSNGNTY (SEQ ID NO: 57) KVS (SEQ ID NO: 58)	TSSQSLVHSNGNTYLH (SEQ ID NO: 384) KVSDRFS (SEQ ID NO: 385) SQSSLVPWT (SEQ ID NO: 386)
VK CDR2				
VK CDR3				

表 9

抗体	可变区的氨基酸序列	可变结构的氨基酸序列	可变区的DNA序列
107C6			
VH	MGWVWTLPELMAAQSIAQIQLVQSG PELKKPGETVKLSCRASGYTFETNYGMN WVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYA DDFKGQFAFSLETSAAATFLQINNLKDE DIATYFCAREGYSTIRSMIDYWGQGT VTVSSAKITPPSVVYPLA (SEQ ID NO 82)	QIQLVQSGPELKKPGETVKLSCRASGYT FTNYGMNWKQAPGKGLKWMGWINTY SGVPTYADDFKQFAFSLETSAAATFLQ INNLKDEDTATYFCAREGYSTIRSMIDY WGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO 9)	ATGGGTTGGGTGTGGACCTTGCCATTCTGAT GGCAGCTGCCAAAGTATCCAAGCACAGATC CAGTTGGTGCAGTCTGGTCTGAACTGAAGA AGCCTGGAGAGACAGTCAAGCTCTCTGCAG GGCTTCTGGATATACATTCACAACTATGGAA TGAACCTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGG TTTAAAGTGGATGGCTGGATAAACACCTACT CTGGAGTGCCCAACATATGCTGATGACTTCAAG GGACAGTTGCCCTTCTCTTGGAAACCTCTGC CGCCACTGCCCTTTTTCAGATCAACAACCTCA AAGATGAGGACACGGCTACATATTTTGTGCA AGAGAGGGATATAGTACTACCAGGTCTATGGA CTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTC TCCCTCAGCCAAACGACACCCCACTCTGCTCA TCCACTGGCC (SEQ ID NO 81)

[1293]

VK	MESQSQVLILLVWVGTCGDIVMSQSP SSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLDSRTR KNYLWYQQKPGQSPKLLIYWASTRGS GVPDRFTGSGGTDFTLTISSVQAECLA VYCKQSYNLRFTGGGKLEIKRADAAP TVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFPY K (SEQ ID NO 84)	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ SLDSRTRKNYLWYQQKPGQSPKLLIY WASTRGSVPDRFTGSGGTDFTLTIS SVQAECLAVYCKQSYNLRFTGGGKLE IK (SEQ ID NO 10)	ATGGAGTCACAGTCACAGTCTCAGGTTCTTATATTGCT GCTGCTATGGGTATCTGGTACCTGTGGGAC ATTGATGTACAGTCTCCATCCCTCGGC TGTGTACAGCAGGAGAGAGGTCACTATGAGC TGCAATCCAGTCAGAGTCTGCTCGACAGTAG AACCCGAAAGAACTACTTGGTTGGTACCAGC AGAAACCAAGGCGAGTCTCCTAACTGCTGATC TACTGGGCATCCACTAGGGGATCTGGGTCC CTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTCACTCTCAACCAICAGCAGTGTGCAGG CTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGCAACAA TCTTATAATCTTCGGACGTTCCGTGGAGGCAC CAAGCTGGAAATCAACGCGGCTGATGCTGCA CCAACTGTATCCCAICTCCACCACATCCAGTGA GCAGTTAAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTG TGCTTCTTGAACAACCTCTACCCCAAA (SEQ ID NO 83)
108F8			
VH	MGWVWTLFLMAAQSIQSIQLVQSG PDSKPGETVKLSCRASGYTFTNYGMN WVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYA DDFKGQFAFSAATAFLQINNLDKDE DIATYFCAREGYSTRMDYWGQGTG VTVSSAKTTPPSVFPLAP (SEQ ID NO 86)	QIQLVQSGPDSKPGETVKLSCRASGY TFTNYGMNWVKQAPGKGLKWMGWINT YSGVPTYADDFKQFAFSAATAFL QINNLDKDEDIATYFCAREGYSTRMDY WGQGTSTVSS (SEQ ID NO 11)	ATGGGTTGGGTGGACCTTGCTATTCTGAT GGCAGCTGCCCAAAGTATCCAATCACAGATC CAGTTGGTGCAGTCTGGTCTGATTCGAAGAA GCCTGGAGAGACAGTCAAGCTCTCCTGCAGG GCTTCTGGATATACATTCACAAACTATGGAAT GAACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGT TTAAAGTGGATGGGTGGATAAACACCTACTC TGGAGTGCCCAACATATGCTGATGACITCAAGG GACAGTTGCCCTCTCTTGGAAACCTCTGCC GCCACTGCCCTTTTGCAGATCAACAACCTCAA AGATGAGGACACGGCTACATATTTTGTCAA GAGAGGGATATAGTACTACCAGGTCTATGGA CTACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTC TCCTCAGCCAAACGACACCCCACTCTGCTT CCCCCTGGCACCT (SEQ ID NO 85)

[1294]

<u>VK</u>	MGFKMKSVDLVLLLLWVSGTCGDVIM SQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLID SRTRKNYLWYQQKPGQSPKLLIYWAS TRGSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQA EDLAVYYCKQSYNLRFTGGGKLEIKRA DAAPTYSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLN NFYP (SEQ ID NO 88)	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ SLIDSRTRKNYLWYQQKPGQSPKLLIY WASTRGSGVPDRFTGSGSGTDFTLTIS SVQAEDLAVYYCKQSYNLRFTGGGKLE EIK (SEQ ID NO 12)	ATGGGCTCAAGATGAAGTCAGTCGACCTGG TTCTTATATTGCTGCTGCTATGGGATCTGGT ACCTGTGGGACATTTGATGTACAGTCTCC ATCCTCCCTGGCTGTGTCAGCAGGAGAGAAG GTCACTATGAGCTGCAATCCAGTCAGAGCT GCTCGACAGTAGAACCCGAAAGAACTACTTG GTTGGTACCAGCAGAAACAGGGCAGTCTC CTAAACTGCTGATCTACTGGGCATCCACTAGG GGATCTGGGGTCCCTGATCGCTTCACAGGCA GTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCATC AGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTT ATTACTGCAAAACATCTTATAATCTTCGGAGCT TCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAAACG GGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTCC CACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGT GCCTCAGTCGTGCTTCTTGAACAACCTCTA CCCC (SEQ ID NO 87)
<u>109A6</u>			
<u>VH</u>	MKCSWIMFFELMAVVTGVNSEVQLQQSG AELVKPGASVKLSCTASGFKIKDITYIH VIQRPAQGLEWIGRIDPANGNTIYHLS QGKATLTADTSSNTAYIHLSSLTSGDSA VYYCAGYWFAYWGQGLTVTVSAATIT APSVFPLAP (SEQ ID NO 90)	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGE KIKDITYIHVIQRPAQGLEWIGRIDPANG NTIYGSKFQGKATLTADTSSNTAYIHLSS LTSGDSAVYYCAGYWFAYWGQGLTV TVSA (SEQ ID NO 13)	ATGAAATGCAGCTGGATTATGTTCTCTGAT GGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTACAGAGGT CAGCTGCAGCAGTCTGGGCGAGAATTTGTA AGCCAGGGGCTCAGTCAAGTTGTCTGCAC AGCTTCTGGCTTCAAAATTAAGACACCTATAT ACACTGGGTGATCCAGAGGCTGCACAGGGC CTGGAATGGATTGGAAGGATTGATCCTCCGA ATGGTAATACTATTATGGCTCAAAGTCCAG GGCAAGGCCACTTAACAGCGGACACATCAT CCAACACAGCCTACATTCACCTCAGCAGCCTG ACATCTGGGACTCTGCCGTCTATTACTGTGC GGGCTACGTTTGGTTTGGTACTGGGGCCAA GGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAGCTACAA CAACAGCCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCACC A (SEQ ID NO 89)

[1295]

VK	MKLPVRLVLMFWIPASSSDVVMVTQVPL SLPVS LGDQASISCRSSQRLVHSNGNTY LHWFLQKPGQSPKLLIYTVSNRFSGVDP RFSGSGGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC SQSTLVPWTFGGGKLEIKRADAAPTVS IFPPSSEQLTSGGASWCFLNNFYPK (SEQ ID NO 92)	DVMTQVPLSLPVS LGDQASISCRSSQ RLVHSNGNTYLHWFLQKPGQSPKLLIY VSNRFSGVDPDRFSGSGGTDFTLKISR VEAEDLGVYFCSSQSTLVPWTFGGGKLEI K (SEQ ID NO 14)	ATGAAGTTGCCTGTTAGGCTGTTGGTGCTGAT GTTCTGGATTCTGCCTCCAGCAGTATGTTG TGATACCCCAAGTCCACTCCTCCCTGCCGTG AGTCTTGGAGATCAAGCCCTCCATCTCTGCG ATCTAGTCAGAGACTGTGACACAGTAATGGA ACACTATTTACATTGGTCTTACAGAAAGCCA GGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACACAGT TTCCAAACCGATTCTGGGGTCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCAC ACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAT CTGGGAGTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACT TGTTCCGTTGGACGTTCCGGTGGAGGCCAAAG CTGGAATCAACGGGCTGATGCTGCCACCAA CTGTATCCATCTCCACCATCCAGTGAGCAG TTAACATCTGGAGGTGCTCAGTCGTGCTT CTTGAACAACTCTACCCAAAG (SEQ ID NO 91)
111A6			
VH	MKCSWVMFFLMAVVTGVNSEVQLQQS GAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIH WVQRPAQGLEWIGRIDPANGNTIYGSK FQGKATLTADTSSNTAYIHLSSLTSGDS AVYTCAGYWFAYWGQGLTVTVSAATI TAPSVFPLAP (SEQ ID NO 94)	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGF KIKDTYIHWVIQRPAAQGLEWIGRIDPANG NTIYGSKFQGKATLTADTSSNTAYIHLSS LTSGDSAVYTCAGYWFAYWGQGLTV TVSA (SEQ ID NO 15)	ATGAATGCAGCTGGGTTATGTTCTTCTGAT GGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCAGAGGT CAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAACTTGTGA AGCCAGGGGCTCAGTCAAGTGTCTCTGCAC AGCTTCTGGCTTCAAAATTAAGACACCTATAT ACACTGGGTGATCCAGAGGCTGCACAGGCG CTGGAATGGATTGGAAGGATTGATCTGCGGA ATGTAATACTATTTATGGCTCAAGTCCAG GGCAAGGCCACTTAACAGGGACACATCAT CCAACACAGCCTACATTCACCTCAGCAGCCTG ACATCTGGGGACTCTGCCGTCTATTACTGTC GGGCTACGTTTGGTTTGGTCTTACTGGGCCAA GGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCAAGCTACAA CAACAGCCCCATCCGCTCTCCCCCTGGCACC A (SEQ ID NO 93)

[1296]

VK1	<p>MDFOVQIFSELLISASVAMSRGENVLITQ SPAIMSASPGEKVTMTCRARSSVSSSYL HWYQKSGASPKLWIYSTNLASGVPT RFGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYTC QQYSGYPLTFGAGTKLEIKRADAAPTIV SIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPK (SEQ ID NO 96)</p>	<p>ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCRARS SVSSSYLHWYQKSGASPKLWIYSTSN LASGVPTRFSGSGTSYSLTISSVEAE DAATYCCQYSGYPLTFGAGTKLEIK (SEQ ID NO 16)</p>	<p>ATGGATTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCTT GCTAATCAGTGCCTCAGTTCGCAATGTCCAGAG GAGAAATGTGCTCAGCCAGTCTCCAGCAATC ATGCTGCTTCTCCAGGGGAGAGGTACACCA TGACCTGCAGGGCCAGGTCAGTGTAACTTC CAGTTACTTGCACTGGTACCAGCAGAAAGTCAG GTGCTCCCCCAAACTCTGGATTATAGCACA TCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCTACTCGCTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCT CTCACAATCAGCAGTGTGGAGGCTGAAGATG CTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTACAGTGGT TACCCACTCAGTTCGGTGTCTGGGACCAAGC TGGAGCTGAACGGGCTGATGCTGCACCAAC TGTATCCATCTCCACCAATCCAGTGAGCAGT TAACATCTGGAGGTGCCTCAGTGTGCTGCTTC TTGAACAACCTCTACCCCCAAG (SEQ ID NO 95)</p>
VK2	<p>MKLPVRLVLMEWIPASSSDVVMVMTQVPL SLPVSLGDQASISCRSSQRLVHSGNTY LHWFLQKPGQSPKLLIYTVSNRFGVDPD RFGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFC SQSTLVPTWTFGGGTGLEIKRADAAPTIVS IFPPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPK (SEQ ID NO 98)</p>	<p>DVVMTQVPLSLPVSLGDQASISCRSSQ RLVHSGNTYLVHFWLQKPGQSPKLLIY TVSNRFGVDPDRFSGSGTDFTLKISRV EAEDLGVYFCSTLVPTWTFGGGTGLEI K (SEQ ID NO 17)</p>	<p>ATGAAGTTGCCGTGTTAGGCTGTGGTGCTGAT GTTCTGGATTCCGTGCTCCAGCAGTGTGTTG TGATGACCCCAAGTCCACTCTCCCTGCCCTGTC AGTCTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGTCAG ATCTAGTCAGAGACTTGTGCACAGTAATGGAA ACACCTATTACATTGGTCTTACAGAAGCCA GGCCAGTCTCCAAAGCTCTGATCTACACAGT TTCCAACCGATTCTGGGGTCCAGACAGGT TCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCAC ACTCAAGATCAGCAGTGGAGGCTGAGGAT CTGGGAGTTTATTCTGCTCTCAAAGTACACT TGTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCCACCAAG CTGGAATCAACGGGCTGATGCTGCACCAA CTGTATCCATCTCCCAATCCAGTGAGCAG TTAACATCTGGAGGTGCCTCAGTCGTGCTT CTTGAACAACCTCTACCCCCAAG (SEQ ID NO 97)</p>

[1297]

131B4			
VH1	<p> <u>MKCSWIMFFLMAVVTGVNSEVQVQQS</u> <u>GAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIH</u> <u>WLKQRPEQGLEWIGRIDPANGNTIYGSK</u> <u>EQGKATITADTSSNTAYIQLSSLTSGDTA</u> <u>VYFCAGYVWFAYWGQGLTVTVSAAKIT</u> <u>PPSVFPLA (SEQ ID NO 100)</u> </p>	<p> <u>EVQVQQSGAELVKPGASVKLSCTASGE</u> <u>KIKDTYIHWLQORPEQGLEWIGRIDPAN</u> <u>GNTIYGSKFQGGKATITADTSSNTAYIQLS</u> <u>SLTSGDTAVYFCAGYVWFAYWGQGLTV</u> <u>TVSA (SEQ ID NO 18)</u> </p>	<p> <u>ATGAATGCAGCTGGATTATGTTCTTCTGAT</u> <u>GGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTACAGAGT</u> <u>CAGGTGCAGCAGTCTGGGCGAGAGCTTGTA</u> <u>AGCCAGGGGCTCAGTCAAGTTGCTCTGCAC</u> <u>AGCTCTGGCTTCAAAATTAAAGGACACCTATA</u> <u>TACACTGGTTAAACAGAGGCCTGAACAGGG</u> <u>CCTGGAATGGATTGGAAGGATTGATCCTGCG</u> <u>AATGTAATACIATATATGGCTCAAAGTTCCA</u> <u>GGCAAGGCCACTATAACAGCAGACACATCA</u> <u>TCCAACACAGCCTACATTCAACTCAGCAGCCT</u> <u>GACATCTGGGACACITGCCGCTATTTTIG</u> <u>CGGGCTACGTTTGGTTTGCTTACTGGGGCCA</u> <u>AGGGACTCTGGTACACITGCTCTGCAGCCAAA</u> <u>ACGACACCCCATCCGCTCTCCCCCTGGCC</u> <u>(SEQ ID NO 99)</u> </p>
VH2	<p> <u>MAVLGLLFLVTFPSCVLSQVQLKQSGP</u> <u>SLVQPSQSLSTCTVSGFSLTSYGVHWV</u> <u>RQSPGKGLEWLVWIRGGSTDYNAAF</u> <u>MSRLSITKDNSKSQVFFKMNLSLQADDTA</u> <u>IYYCAKNWEYDGYWGFAYWGQGLTVI</u> <u>VSAESQSFNPVFPLE (SEQ ID NO 102)</u> </p>	<p> <u>QVQLKQSGPSLVQPSQSLSTCTVSGFS</u> <u>LTSYGVHWVRQSPGKGLEWLVWIRG</u> <u>GSTDYNAAFMSRLSITKDNSKSQVFFKM</u> <u>NSLQADDTAIYYCAKNWEYDGYWGFAY</u> <u>WGQGLTVTVSA (SEQ ID NO 103)</u> </p>	<p> <u>ATGGCTGCTTGGGGCTGCTCTTCTGCCCTGG</u> <u>TGACATTCCCAAGCTGTGCTCTGCCAGGTG</u> <u>CAGCTGAAGCAGTCAGGACCTAGCCTAGTGC</u> <u>AGCCCTCACAGAGCCTGTCCATAACCTGCAC</u> <u>AGTCTCGGTTTCTCATTAACTAGCTATGGTG</u> <u>TACAGTGGGTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGG</u> <u>TCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGAGGT</u> <u>GGAGCACAGACTACAATGCAGCTTTCATGTC</u> <u>CAGACTGAGCATCACCAAGGACAACTCCAAG</u> <u>AGCCAAGTTTCTTAAATGAACAGTCTGCA</u> <u>AGCTGATGACACTGCCATATACTACTGTGCCA</u> <u>AAATGGGAGTATGATGGTTACTGGGGGTTT</u> <u>GCITACTGGGGCCAAGGACTCIGGTCACTG</u> <u>TCTCTGCAGAGAGTCAGTCTTCCCAAATGTC</u> <u>TTCCCCCTCGAA (SEQ ID NO 101)</u> </p>

[1298]

VH3	<p>MAWTGVNSEVQLQQSGAELVRPGASV KLSCTASGENIKDDYMHVWKQRPEQGL EWIGRIDPANGNTKYAPKFQDKATITAD TSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYCARSYD GSLGDYWGQGTLLTVSSESQSFPNVFP LE (SEQ ID NO 108)</p>	<p>EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGE NIKDDYMHVWKQRPEQGLEWIGRIDPA NGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQ LSSLTSEDVAVYCARSYDGSGLGDYWG QGTLLTVSS (SEQ ID NO 109)</p>	<p>ATGGCAGTGGTTACAGGGGTCAATTCAGAGG TTCAGCTGCAGCAGCTCGGGCTGAGCTTGT GAGGCCAGGGCCCTCAGTCAAGTTGTCCTGC ACAGCTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGACTA TATGCACTGGTGAAGCAGAGGCGCTGAACAG GGCTGGAGTGGATTGGAAGGATTGATCCTG CGAATGGTAATACTAAATATGCCCCGAAGTTC CAGGACAAGGCCACTATAACTGCAGACACAT CCTCCAACACAGCCTACCTGCAGCICAGCAG CCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACT GTGTAGAAGCTAIGATGGTTCTCTGGGGGA CTACTGGGGCCAAGGCCACCTCTCACAGTC TCTCAGAGAGTCAGTCTTCCCAATGTCTT CCCCCTCGAG (SEQ ID NO 107)</p>
VK	<p>MKLPVRLVLMFWIPASSSDAVLTQTPL SLPVSLGDQASISCTSSQSLVHSNGNTY LHWYLQKPGQSPKLLYKVSDFSGVDPD RFSGSGGTDFTLMITRVEAEDLGYYFC SQSSLVPWTFGGGTGLEVKRADAAPT SIFFPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPK (SEQ ID NO 114)</p>	<p>DAVLTQTPLSLPVSLGDAQASISCTSSQS LVHSGNTYLVHWYLQKPGQSPKLLYKV SDRFSGVPDRFSGSGGTDFTLMITRV EAEDLGYYFCSSQSSLVPWTFGGGTGLE VK (SEQ ID NO 19)</p>	<p>ATGAAGTTGCCCTGTTAGGCTGTTGGTCTGAT GTTCTGGATTCTGCTTCCAGCAGTGATGCTG TGTGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCGTGC AGCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGAC ATCTAGTCAGAGCCTGTACACAGTAATGGAA ACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCA GGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGT TTCGACCCGATTTCTGGGGTCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGATCAGGAACAGATTTCAC ACTCATGATCACCAGAGTGGAGGCTGAGGAT CTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTTCACCT GTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGC TGGAAAGTCAACGGGGCTGATGCTGCACCAAC TGTATCCATCTTCCACCATCCAGTGAAGCAGT TAACATCTGGAGTGGCTCAGTCGTGCTTCTC TTGAACAACCTTCTACCCCAA (SEQ ID NO 113)</p>

[1299]

131E8			
VH1	<p>MAVLGILLFCLVTFPSCVLSQVQLKQSRP GPVQPSQSLSIITCTVSGFSLPNYGVHW VRQPPGKGLEWLGVIWSSGGSTDYNAAF KSRLSISKDNSKSQVFFKMNLSQADDTA IYYCARNFYSKDYAMDYWGQGTSTVTV SSAKTTPPSVFPL (SEQ ID NO 116)</p>	<p>QVQLKQSRPGVPQPSQSLSIITCTVSGF SLPNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWS GGSTDYNAAFKSRLSISKDNSKSQVFFK MNSLQADDTAIYYCARNFYSKDYAMD YWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO 20)</p>	<p>ATGGCTGTTTGGGGCTGCTCTTCTGCCIGGT GACATCCCAAGCTGTGCTCTATCCCAGGIGC AGCTGAAGCAGTCAAGACCTGGCCAGTGCA GCCCTACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACA GTCCTGGTTTCTCATTACCTAACTATGGTGA CACTGGGTTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGTC TGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGTGGTG AAGCACAGACTAATGCAGCTTCAAAATCCA GACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAG CCAAGTTTCTTAAATGAACAGTCTGCAAG CTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGA AATTTTATAGTAAGTACGACTATGCTATGGAC TACTGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCT CCTCAGCCAAACAACACCCCATCCGCTCTC CCCCTGGC (SEQ ID NO 115)</p>
VH2	<p>MFFLVATATGVHSQVQLQPGSVLVRP GASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQR PGQGLEWIGNINPNSGSTNYNEKFKGK ATLTVDTSSTAYMDLSSLTSEDSAVYY CARLGDYWGQGTTLTVSSKSQSSPSVF PL (SEQ ID NO 118)</p>	<p>QVQLQQPGSVLVRPGASVKLSCKASGY TFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNINP NSGSTNYNEKFKGKATLTVDTSSTAY MDLSSLTSEDSAVYYCARLGDYWGQGT TLTVSS (SEQ ID NO 21)</p>	<p>ATGTTCTTCTGGTAGCAACAGCTACAGGTGT CCACTCCAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGG TCTGTGCTGGTGAGGCCCTGGAGCTTCAGTGA AGCTGCTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACATTC ACCAGCTACTGGATGCCTGGTGAAGCAGA GGCCGGGACAGGCCCTTGAGTGGATTGGAAA TATTAATCCTAATAGTGGTAGTACTAACTACAA TGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACIGACT GTAGACACATCTCCAGCACAGCCTACATGG ATCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGC GGCTATTACTGTGCAAGACTGGGTGACTACT GGGGCCAAGGCACCACTCTCAGAGTCTCCTC AAAGAGTCAGTCCCTCCCAATCCGCTTCCCCC TG (SEQ ID NO 117)</p>

[1300]

VH3	<p>AVLGLLFCLVAFPCVLSQVQLKESGPG LVAPSQSLSICTVSGFSLTSYGVHWVR QPPGKGLEWLGVWAGGSTNYSALMS RLSISKDNKSQVFLKMNSLQDDTAMY YCARDNYSFDYWGQGTLLTVSSESQSF PNVFPLV (SEQ ID NO 120)</p>	<p>QVQLKESGPGLVAPSQSLSICTVSGFS LTSYGVHWVRQPPGKGLEWLGVWAG GSTNYSALMSRLSISKDNKSQVFLKM NSLQDDTAMYYCARDNYSFDYWGQG TTLTVSS (SEQ ID NO 121)</p>	<p>GCTGCTTGGGGCTGCTCTTCTGCTGGTIG CATTTCCAGCTGTCTCTGCTCCAGTGCAG CTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGCGC CCTCACAGAGCCTGTCCATCACTTGCACCTGTC TCTGGGTTTTCATTAACCAAGCTATGGTGACA CTGGGTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGGTCTG GAGTGGCTGGGAGTAATATGGGCTGGTGAA GCACAAATTATAATCGGCTCTCATGTCCAGA CTGAGCATCAGCAAGACAACCTCCAAGAGCC AAGTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAACTG ATGACACAGCCATGTACTACTGTGCGCAGAGAT AGTAACTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCAC CACTCTCACAGTCTCTCTCAGAGAGTCAGTCTT TCCCAAATGCTTCCCCCTCGTA (SEQ ID NO 119)</p>
VK	<p>MDFQVQIFSFLLISASVIMSRGENVLTS PAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMHW YQKKSSTSPKLWIYDTSKLASGVPRFS GSGSGNSYSLTISSMEAEADVATYYCFQ GSGYPLTFGSGTKLEIKRADAAPTVSIEP PSSEQLTSGGASVVCFLNFPYK (SEQ ID NO 126)</p>	<p>ENVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCSASS VSYMHWYQQKSSTSPKLWIYDTSKLAS GVPRFSGSGNSYSLTISSMEAEADV ATYYCFQSGGYPLTFGSGTKLEIK (SEQ ID NO 22)</p>	<p>ATGGATTTTCAGGTGCAGATTTTCAGCTTCCT GCTAATCAGTGCCTCAGTCATAATGTCCAGAG GAGAAAATGTCTCACCCAGTCTCCAGCAATC ATGCTGCATCTCCAGGGGAAAAGGTCAACCAT GACCTGCAGTGCAGCTCAAGTGTAAAGTTACA TGCACTGGTACCAGCAGAAGTCAAGCACCTC CCCCAAACTCTGGATTTATGACACATCCAAAC TGGCTTCGGAGTCCCAGGTCCGCTTCAGTGG CAGTGGGTCTGGAAACTCTTACTCTCTCAGCA TCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGTTGCCAC TTATTACTGTTTCAGGGGAGTGGGTACCCAC TCACGTCGGCTCGGGGACAAAGTTGGAAT AAACGGGCTGATGCTGCACCACTGATCCA TCTCCCAACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCT GGAGGTGCCCTCAGTCGTGCTCTTGAACA ACTTCTACCCCAAA (SEQ ID NO 125)</p>

[1301]

131H1			
VH	<p>MAVLGILLFCLVTFPSCVL SQVQLKQSGP GLVQPSQSL SITCTVSGFSLTSYGVHWV RQSPGKGLEWLGVWISGGSTDYNAAFI SRLSISKDNSKSQVFFKMNLSLQADDTAI YYCARSYDYDGRGYFDYWGQGTTLTIV SSESQSFNPVFLV (SEQ ID NO 128)</p>	<p>QVQLKQSGPGLVQPSQSL SITCTVSGFS LTSYGVHWVRQSPGKLEWLGVWISG GSTDYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKM NSLQADDTAIYYCARSYDYDGRGYFDY WGQGTTLTIVSS (SEQ ID NO 129)</p>	<p>ATGGCTGCTTGGGGCTGCTCTTCTGCCTGG TGACATCCCAAGCTGTGTCCTATCCCAGGTG CAGCTGAAGCAGTCAGGACCTGGCCTAGTGC AGCCCTCAGAGAGCCTGTCCATCACCTGCAC AGTCTCGTTTCTCATTAAGTATGCTATGGTG TACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGG TCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGGAGTGGT GGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATC CAGACTGAGCATCAGCAAGGACCAATCCAAAG AGCCAAGTTTCTTAAATGAACAGTCTGCA AGCTGATGACACAGCCATATATTACTGTGCCA GATCTTATGATTACGACGGGAGGGGTACTTT GACTACTGGGGCCAAAGGACCACTCTCACAG TCTCCTCAGAGAGTCAGTCTTCCCAAATGTC TTCCCCCTCGTA (SEQ ID NO 127)</p>
VK1	<p>MSVLTQVLGILLWLTGARCDIQMTQSP ASLSASVGETVTITCRASENVYRYLAWY QQRQKSPQLLVYSAKTLAEGVPSRFS GSGGTQFSLKINTLQPEDFGTYTCQH HYNTPLTFGAGTKLELKRADAAPTVISFP PSSEQLTSGGASVVCFLNFPYK (SEQ ID NO 134)</p>	<p>DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASEN VYRYLAWYQQRQKSPQLLVYSAKTLA EGVPSRFSGSGGTQFSLKINTLQPEDF GTYTCQHHYNTPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO 135)</p>	<p>ATGAGTGTGCTCACTCAGGTCTTGGGGTTC TGTGCTGTGGCTTACAGGTGCCAGATGTGA CATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTGT CTGCATCTGTGGGAGAACTGTCAACATCACA TGTCGAGCAAGTGAGAATGTTTACAGATAATT AGCATGGTATCAGCAGAGACAGGAAAATCT CCTCAGCTCCTGGTCTATAGTGCAAAAACCTT AGCAGAAGGTGTGCCATCAAGTTCAGTGGC AGTGGATCAGGCACACAGTTTCTCTGAAGAT CAACACCTGCAGCCTGAAGATTTGGGACTT ATTACTGTCAACATCATTATAATACTCTCTCA CGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAA ACGGGTGATGTCTGCACCAACTGTATCCATCT TCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGA GGTGCCCTCAGTCGTGTCTCTTGAACAACCTT CTACCCCCAAA (SEQ ID NO 133)</p>

[1302]

VK2	<p>MVLWLLWVSGTCGDVMSQSPSSLAV SAGEKVTMSCKSSQSLFNSKTRKNYLA WFQKPGQSPPELLIYWASTRSGVPDR FTGSGGTDFTLTSSVQAEDLAVYYCK QSYNLWTFGGGKLEIKRADAAPTVSIF PPSSEQLTSGGASVVCFLNFFYPK (SEQ ID NO 140)</p>	<p>DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQ SLFNSKTRKNYLAWFQKPGQSPPELLIY WASTRSGVPDRFTGSGGTDFTLTSS VQAEDLAVYYCKQSYNLWTFGGGKLE IK (SEQ ID NO 141)</p>	<p>ATGGTCTTATATGGCTCCTGCTATGGGTATC TGGTACCTGTGGGACATGTGATGTCACAGT CTCATCTCCTCGCTGTGTGAGCAGGAGA GAAGGTACATGAGCTGCAATCCAGTCAGA GTCTGTTCAACAGTAAACCCGAAAGAACTAC TTGGCTTGGTTTTCAGCAAAACCAGGCGATC TCCTGAACGTCTGATCTACTGGGCATCCACTA GGAATCTGGGTCCTGATCGCTTACAGG CAGTGGATCTGGGACAGATTTCACCTCACCA TCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGT TTATTACTGCAAGCAATCTTATAATCTGTGGAC GTTCCGGGAGGCCACCAAGCTGGAATCAAA CGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTT CCACCAATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGA GGTGCTCAGTGTGTGCTTCTTGAACAACIT CTACCCCAA (SEQ ID NO 139)</p>
132H4			
VH	<p>SWVFLVLKGVQCEVKLVESGGGLVKP GGSCLKSCAASGTFFSNYAMSWVRQNP AKRLEWVATISSGGANIYYPDSVKGRFII SRDNARNTLYLQMSSLRSEDAMYYCA RGDYFNHFWFAYWGQGLVTVSAAKTI APSVFPLA (SEQ ID NO 146)</p>	<p>EVKLVESSGGLVKPGGSLKSCAASGF TFSNYAMSWVRQNPAPKRLWVATISSG GANIYYPDSVKGRFIISRDNARNTLYLQ MSSLRSEDAMYYCARGDYFNHFWFA YWGQGLVTVSA (SEQ ID NO 23)</p>	<p>TGAGCTGGGTTTTCTTGTCTTATTTTAAAG GTGTCAGTGTGAAGTGAAGCTGTGGAGTCT TGGGGAGGCTTGTGAAGCTGTGGAGGTC CTGAAACTCTCTGTGACGCCCTCTGGATTAC TTTCAGTAACTATGCCATGTCTTGGGTTCGCC AGAAATCCGGCAGAGGCTGGAGTGGGTCG CAACCAATTAGTGGTGTGCTAATATTAC TATCCAGACAGTGTGAAGGCCGATTTCATCAT CTCCAGAGACAATGCCAGGAACACCCCTGTAC CTGCAAAIGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACA CGCCCATGTATTACTGTGCAAGAGGCGACTAT TTTAACCACTTCTGGTTTCTTACTGGGGCCA AGGACTCTTGTCACTGTCTGACAGCCAAA CAACAGCCCCATCGGCTCTCCCCCTGGCA (SEQ ID NO 145)</p>

[1303]

VK	<div>MKLPVRLVL MF WIPASSDVLMTQTPL SLPVS LG DQASISCRSSQSVH SNGNTY LEWYLQ PGQSPKFLYKVS NRFSGV PDRFSGSGGTDFTLKINRVE AEDLGYYCFQGS HVPWTFGGG TKLEIK RA (SEQ ID NO 24)</div>	<div>DVLM TQTPLSLP VSLG DQASISCRSSQS IVH SNGNTYLEWYLQ KPGQSPKFLYKV SNRFS GV PDRFSGSGGTDFTLKINRVE AEDLGYYCFQGS HVPWTFGGG TKLEIK RA (SEQ ID NO 24)</div>	<div>ATGAAGTTGCCCTGTAGGCTGTTGGTGCTGAT GTTCTGGATTCTCGTTCAGCAGTGATGTTT TGATGACCCAACTCACTCTCCCTGCCTGTC AGCTTGGAGATCAAGCCCTCCATCTCTTGAG ATCGAGTCAGAGCATTTGACATAGTAATGGAA ACACCTATTTAGAAATGGTACCTGCAGAAACCA GGCCAGTCTCCAAAGTTCTGATCTACAAAGT TCCAACCGATTTT CAGGGGTCCCAGACAGGT ICAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCAC ACTCAAGATCAACAGAGTGGAGGCTGAGGAT CTGGGAATTTATTACTGCTTT CAGGGTTT CACA TGTTCCGTGGACGTT CGGTGGAGGCCACCAAG CTGGAATCAAA CGGGCTGATGCTGCACCAA CTGATCCATCTTCCACATCCAGTCAGTGAGCAG TTACATCTGGAGTGCCCTCAGTCGTGTGCTT CTTGA (SEQ ID NO 147)</div>
133A6			
VH	<div>MNFGRLVFLVL KGVQCEVKLVESG GGLVK PGGSLKLS CAA SGFTFS NYAMS WVRQT PAKRL EWVTI SSGG NNIYTD SVKGRFT VSRDN ARNNTLYL QMSSLRSE DTAMY YCARGDYS NYFWFAY WGGGTL VSVSEAKT TAPSVFPLAP (SEQ ID NO 150)</div>	<div>EVKLVESGGGLVK PGGSLKLS CAA SGFTFS NYAMS WVRQT PAKRL EWVTI SSGG NNIYTD SVKGRFT VSRDN ARNNTLYL QMSSLRSE DTAMY YCARGDYS NYFWFAY WGGGTL VSVSE (SEQ ID NO 25)</div>	<div>ATGAAC TTGGGTTGAGATTGGTTTTCCTTGT CCTGTTTAAAGGTGCCAGTGTGAGGTGA AGCTAGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTAGTGAA GCCTGGAGGGTCCCTGAAACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTCACTTCACTAAGTAATGCCAT GTCTTGGGTTCCGCAGACTCCGGCGAAGAGG CTGGAGTGGGTCAACACCATTAGTGTGGTG GTGGTAACATCTACTATACAGACAGTGTGAAG GGCCGATTACCCGTCTCCAGAGACAAATGCCA GGAACACCCGTGACCTGCAAATGAGCAGTCT GAGGTCTGAGGACACGGCCATGTATTACTGT GCAAGAGCGGACTATAGTAACACTCTCTGGTT TGCTTACTGGGCGCAAGGACTCTGGTCTCT GTCTCTGAAGCCAAACACAGCCCCCATCGG TCTTCCCCCTGGCACCT (SEQ ID NO 149)</div>

[1304]

VK	<p> <u>DKLPVRL</u><u>LVLMFWIPASSSDV</u><u>LVMTQTPL</u> <u>SLPVSLG</u><u>DQASISCRSSQ</u><u>SI</u><u>VHSNGNTY</u> <u>LEWYLQ</u><u>PGQSPKLL</u><u>YK</u><u>VSNRFS</u><u>GV</u><u>PD</u> <u>RFGSG</u><u>SGTD</u><u>FTL</u><u>KISR</u><u>VEA</u><u>ED</u><u>LG</u><u>VY</u><u>YC</u> <u>FQGS</u><u>HVPW</u><u>T</u><u>FGG</u><u>TKLE</u><u>K</u><u>RADA</u><u>APT</u><u>V</u> <u>SIFPP</u><u>SREQ</u><u>LTSGG</u><u>ASV</u><u>WC</u><u>FLN</u><u>NFY</u><u>PK</u> (SEQ ID NO 152) </p>	<p> <u>DVLM</u><u>TQTPL</u><u>SLPV</u><u>SLG</u><u>DQASISCRSSQ</u><u>S</u> <u>IVHS</u><u>NGNTY</u><u>LEWYLQ</u><u>PGQSPKLL</u><u>YK</u><u>V</u> <u>SNR</u><u>FSGV</u><u>PD</u><u>RFGSG</u><u>SGTD</u><u>FTL</u><u>KISR</u><u>VE</u> <u>AED</u><u>LG</u><u>VY</u><u>YC</u><u>FQGS</u><u>HVPW</u><u>T</u><u>FGG</u><u>TKLE</u> <u>K</u> (SEQ ID NO 26) </p>	<p> <u>ATGAAG</u><u>TGCCT</u><u>GT</u><u>TAG</u><u>CTGT</u><u>TGG</u><u>TGCT</u><u>GAT</u> <u>GTTCT</u><u>GGA</u><u>TTCT</u><u>CTGC</u><u>TTCC</u><u>AGC</u><u>AGT</u><u>GAT</u><u>GTT</u> <u>TGAT</u><u>GAC</u><u>CCAA</u><u>ACTCC</u><u>ACTCT</u><u>CCCT</u><u>GCT</u><u>GTC</u> <u>AGCT</u><u>CTG</u><u>GAG</u><u>ATCA</u><u>AGCC</u><u>TCC</u><u>ATCT</u><u>CT</u><u>TG</u><u>CAG</u> <u>ATCT</u><u>AGT</u><u>CAG</u><u>AGC</u><u>ATTG</u><u>TAC</u><u>ATAG</u><u>TAT</u><u>AG</u><u>GAA</u> <u>ACAC</u><u>CTAT</u><u>TTAG</u><u>ATGG</u><u>TAC</u><u>CTGC</u><u>AGAA</u><u>ACCA</u> <u>GGCC</u><u>AGT</u><u>CTCCA</u><u>AGCT</u><u>CCTG</u><u>ATCT</u><u>ACAA</u><u>AGT</u> <u>ITCCA</u><u>ACCG</u><u>ATTT</u><u>CTGG</u><u>GTC</u><u>CCAG</u><u>ACAG</u><u>GT</u> <u>ICAG</u><u>TGG</u><u>CAGT</u><u>GGAT</u><u>CAGG</u><u>ACAG</u><u>ATT</u><u>T</u><u>CAC</u> <u>ACTCA</u><u>AGAT</u><u>CAG</u><u>CAG</u><u>AGT</u><u>GG</u><u>AGG</u><u>CT</u><u>GAG</u><u>AT</u> <u>CTGG</u><u>GAG</u><u>TTT</u><u>AT</u><u>ACT</u><u>GCT</u><u>TTCA</u><u>AGG</u><u>TT</u><u>CACA</u> <u>TGTT</u><u>CCG</u><u>TGG</u><u>ACG</u><u>TT</u><u>CGG</u><u>TGG</u><u>AGG</u><u>CA</u><u>CAAG</u> <u>CTG</u><u>GAAT</u><u>CAAA</u><u>CGG</u><u>CTG</u><u>ATG</u><u>CTG</u><u>CA</u><u>CCAA</u> <u>CTG</u><u>TAT</u><u>CCAT</u><u>CTT</u><u>CC</u><u>ACC</u><u>AT</u><u>CC</u><u>AGG</u><u>AG</u><u>CAG</u> <u>TTA</u><u>ACAT</u><u>CTG</u><u>GAG</u><u>GTGC</u><u>CTC</u><u>AGT</u><u>CGT</u><u>G</u><u>TC</u><u>TT</u> <u>CTTGA</u><u>ACAA</u><u>CTT</u><u>CT</u><u>AC</u><u>CCAAA</u> (SEQ ID NO 151) </p>
131B4-2			
VH	<p> <u>EVQL</u><u>QQSG</u><u>AELVK</u><u>PGAS</u><u>VKL</u><u>SCT</u><u>ASGF</u> <u>KIKD</u><u>TYI</u><u>HWL</u><u>KQR</u><u>PEQ</u><u>GLE</u><u>WIG</u><u>RID</u><u>PAN</u> <u>GNT</u><u>YGS</u><u>KFQ</u><u>GKAT</u><u>ITAD</u><u>TSS</u><u>NTAY</u><u>IQLS</u> <u>SLT</u><u>SGD</u><u>TAV</u><u>YFC</u><u>AGY</u><u>W</u><u>FAY</u><u>WGQ</u><u>GLV</u> <u>TVSA</u> (SEQ ID NO 387) </p>	<p> <u>EVQL</u><u>QQSG</u><u>AELVK</u><u>PGAS</u><u>VKL</u><u>SCT</u><u>ASGF</u> <u>KIKD</u><u>TYI</u><u>HWL</u><u>KQR</u><u>PEQ</u><u>GLE</u><u>WIG</u><u>RID</u><u>PAN</u> <u>GNT</u><u>YGS</u><u>KFQ</u><u>GKAT</u><u>ITAD</u><u>TSS</u><u>NTAY</u><u>IQLS</u> <u>SLT</u><u>SGD</u><u>TAV</u><u>YFC</u><u>AGY</u><u>W</u><u>FAY</u><u>WGQ</u><u>GLV</u> <u>TVSA</u> (SEQ ID NO 387) </p>	
VK	<p> <u>DAVL</u><u>TQTPL</u><u>SLPV</u><u>SLG</u><u>DQASISCT</u><u>SSQS</u> <u>LVHS</u><u>NGNTY</u><u>LHWYLQ</u><u>PGQSPKLL</u><u>YK</u><u>V</u> <u>SDR</u><u>FSGV</u><u>PD</u><u>RFGSG</u><u>SGTD</u><u>FTL</u><u>MITR</u><u>V</u> <u>EAED</u><u>LG</u><u>VY</u><u>YC</u><u>SQSS</u><u>LPW</u><u>T</u><u>FGG</u><u>TKLE</u> <u>VK</u> (SEQ ID NO: 19) </p>	<p> <u>DAVL</u><u>TQTPL</u><u>SLPV</u><u>SLG</u><u>DQASISCT</u><u>SSQS</u> <u>LVHS</u><u>NGNTY</u><u>LHWYLQ</u><u>PGQSPKLL</u><u>YK</u><u>V</u> <u>SDR</u><u>FSGV</u><u>PD</u><u>RFGSG</u><u>SGTD</u><u>FTL</u><u>MITR</u><u>V</u> <u>EAED</u><u>LG</u><u>VY</u><u>YC</u><u>SQSS</u><u>LPW</u><u>T</u><u>FGG</u><u>TKLE</u> <u>VK</u> (SEQ ID NO: 19) </p>	

[1305] 参考文献

[1306] Argiriadi MA,Xiang T,Wu C,Ghayur T和Borhani DW.Unusual water-mediated

antigenic recognition of the proinflammatory cytokine interleukin-18. *J Biol Chem* 2009;284(36):24478-24489.

[1307] Azoulay E, Eddahibi S, Marcos E, Levame M, Harf A, Schlemmer B, Adnot S 和 Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor enhances alpha-naphthylthiourea-induced pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2003;94:2027-2033.

[1308] Baron R M, Choi AJS, Owen CA 和 Choi AMK. Genetically manipulated mouse models of lung disease: potential and pitfalls. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;L485-L497.

[1309] Chen DY, Lan JL, Lin FJ 和 Hsieh TY. Proinflammatory cytokine profiles in sera and pathological tissues of patients with active untreated adult onset 斯蒂尔's disease. *J Rheumatol* 2004;31:2189-2198.

[1310] Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY 和 Wen MC. Predominance of Th1 cytokine in peripheral blood and pathological tissues of patients with active untreated adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1300-1306.

[1311] Cunningham RE. Tissue disaggregation. *Methods Mol Biol* 1994;34:225-228.

[1312] Daley E, Emson C, Guignabert C, de Waal Malefyt R, Louten J, Kurup VP, Hogaboam C, Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF, Rabinovitch M, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response. *J Exp Med* 2008;205:361-372.

[1313] Elias JA, Kang MJ, Crothers K 等. Mechanistic heterogeneity in chronic obstructive pulmonary disease: insights from transgenic mice. *Proc Am Thorac Soc* 2006;494-498.

[1314] Eltom S, Stevenson CS 和 Rastrick J. P2X7 Receptor and Caspase-1 Activation Are Central to Airway Inflammation Observed after Exposure to Tobacco Smoke. *PLoS ONE* 2011;6(9):e24097.

[1315] Hackett BP, Shimizu N 和 Gitlin JD. Clara cell secretory protein gene expression in bronchiolar epithelium. *Am J Physiol* 1992;262:L399-L404.

[1316] Halbower AC, Mason RJ, Abman SH 和 Tudor RM. Agarose infiltration improves morphology of cryostat sections of lung. *Lab Invest* 1994;71:149-153.

[1317] Hautamaki RD, Kobayashi DK, Senior RM 和 Shapiro SD. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997;277:2002-2004.

[1318] Hoshino T, Kawase Y, Okamoto M 等. IL-18-transgenic mice: in vivo evidence of a broad role for IL-18 in modulating immune function. *J Immunol* 2001;7014-7018.

[1319] Hoshino T, Kato S, Oka N 等. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;49-62.

[1320] Helmut Fenner. Targeting IL-18 in Chronic Obstructive Pulmonary

Disease:Background and rationale.March 22,2013CONFIDENTIAL Page 19.

[1321] Hou S,Li B,Wang L,Qian W,Zhang D,Hong X,Wang H,Guo Y(2008年7月).“Humanization of an anti-CD34monoclonal antibody by complementarity-determining region grafting based on computer-assisted molecular modeling.”.J Biochem 144(1):115-20

[1322] Imaoka H,Hoshino T,Takei S,Kinoshita T等,Interleukin-18production and pulmonary function in COPD.Eur Respir J 2008;287-97.

[1323] Jaatinen T,Laine J.Isolation of mononuclear cells from human cord blood by Ficoll-Paque density gradient.Curr Protoc Stem Cell Biol 2007; Chapter 2:Unit 2A.1.

[1324] Kang MJ, Lee CG, Lee JY, Dela Cruz CS, Chen ZJ, Enelow R, Elias JA. Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice. J Clin Invest 2008; 118:2771-2784.

[1325] Kang MJ, Homer RJ, Gallo A等, IL-18 is induced and IL-18 receptor alpha plays a critical role in the pathogenesis of cigarette smoke-induced pulmonary emphysema and inflammation. J Immunol 2007; 194:1948-1959.

[1326] Kang MJ, Choi JM, Kim BH等, IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN γ , IL-17A, and IL-13. Am J Respir Crit Care Med 2012; 120:1205-1217.

[1327] Kashmiri SV, De Pascalis R, Gonzales NR, Schlom J. (May 2005). “SDR grafting—a new approach to antibody humanization.”. Methods 36(1):25-34

[1328] Kawashima, M.等, Levels of interleukin-18 and its binding inhibitors in the blood circulation of patients with adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum 2001; 44(3):550-560.

[1329] Kim, S. H.等, Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(3):1190-1195.

[1330] Kratzer A, Salys J, Nold-Petry EI al. Role of IL-18 in second hand smoke-induced emphysema. Am J Respir Cell Mol Biol 2013; 48(6):725-32.

[1331] Lee CG, Link H, Baluk P, Homer RJ, Chapoval S, Bhandari V, Kang MJ, Cohn L, Kim YK, McDonald DM等, Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces remodeling and enhances TH2-mediated sensitization and inflammation in the lung. Nat Med 2004; 10:1095-1103.

[1332] Lee CG, Hartl D, Lee GR, Koller B, Matsuura H, Da Silva CA, Sohn MH, Cohn L, Homer RJ, Kozhich AA等, Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. J Exp Med 2009; 206:1149-1166.

[1333] Liu J等, Requirement for tumor necrosis factor-receptor 2 in alveolar

chemokine expression depends upon the form of the ligand. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:463-469.

[1334] Londhe VA, Maisonet TM, Lopez B, Jeng JM, Li C, Minoo P. A subset of epithelial cells with CCSP promoter activity participates in alveolar development. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:804-812.

[1335] Loza MJ, Watt R, Baribaud F, Barnathan ES 和 Rennard SI. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2012;13:12.

[1336] Ma B, Kang MJ, Lee CG, Chapoval S, Liu W, Chen Q, Coyle AJ, Lora JM, Picarella D, Homer RJ 和 Elias JA. Role of CCR5 in IFN- γ -induced and cigarette smoke-induced emphysema. *J Clin Invest* 2005;115:3460-3472.

[1337] Nakajima T 和 Owen C. Interleukin-18: The Master Regulator Driving Destructive and Remodeling Processes in the Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2012;1137-1138.

[1338] Novick D 等, A novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18. *Cytokine* 2001;14,334-342.

[1339] Novick D 等, High circulating levels of free interleukin-18 in patients with active SLE in the presence of elevated levels of interleukin-18 binding protein. *J Autoimmun* 2010;34,121-126.

[1340] Park MC, Park YB 和 Lee SK. Elevated interleukin-18 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004;23,225-229.

[1341] Petersen AMW, Penkowa M 和 Iversen M. Elevated Levels of IL-18 in Plasma and Skeletal Muscle in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung* 2007;161-171.

[1342] Queen C, Schneider WP, Selick HE, Payne PW, Landolfi NF, Duncan JF, Avdalovic NM, Levitt M, Junghans RP, Waldmann TA. (Dec 1989). "A humanized antibody that binds to the interleukin 2 receptor." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 86(24):10029-33

[1343] Rastrick JMD, Stevenson CS, Eltom S, Grace M, Davies M 等, Cigarette Smoke Induced Airway Inflammation Is Independent of NF- κ B Signalling. *PLoS ONE* 2013; 8(1):e54128.

[1344] Ray P, Tang W, Wang P, Homer R, Kuhn C III, Flavell RA 和 Elias JA. Regulated overexpression of interleukin 11 in the lung: use to dissociate development-dependent and-independent phenotypes. *J Clin Invest* 1997;100:2501-2511.

[1345] Reed LJ 和 Muench H. A simple method of estimating 50% endpoints. *Am J Hyg* 1938;27:493-497. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G (1988). "Reshaping human antibodies for therapy". *Nature* 332(6162):332-323

[1346] Rovina N, Dima E 和 Gerassimou C. Interleukin-18 in induced sputum:

Association with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2009;1056-1062.

[1347] Shapiro DS. Transgenic and gene-targeted mice as models for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Respir* 2007;375-378.

[1348] Taniguchi, M. 等, Characterization of anti-human interleukin-18 (IL-18)/interferon-gamma-inducing factor (IGIF) monoclonal antibodies and their application in the measurement of human IL-18 by ELISA. *J Immunol Methods* 1997; 206, 107-113.

[1349] Wang Z, Zheng, Zhu TZ, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, Shapiro SD 和 Elias JA. Interferon γ induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med* 2000;192:1587-1600.

[1350] Wright J L, Cosio M 和 Churg A. Animal models of chronic obstructive disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008;L1-L15.

[1351] Wong CK, Li EK, Ho CY 和 Lam CW. Elevation of plasma interleukin-18 concentration is correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1078-1081.

[1352] Zhang J, Dong Z, Zhou R, Luo D, Wei H 和 Tian Z. Isolation of lymphocytes and their innate immune characterizations from liver, intestine, lung and uterus. *Cell Mol Immunol* 2005;2:271-280.

[1353] Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese R, Chapman H, Shapiro SD 和 Elias JA. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest* 2000;106: 1081-1093.

[1354] Zheng T 等, Role of cathepsin S-dependent epithelial cell apoptosis in IFN-gamma-induced alveolar remodeling and pulmonary emphysema. *J Immunol* 2005; 174:8106-8115.

序列表

<110> AB2 生物股份有限公司(AB2 Bio SA)
<120> IL-18 结合蛋白(IL-18BP) 和抗体在炎性疾病中
<130> W1568 PCT/A BS
<150> EP15 18 6626.6
<151> 2015-09-24
<150> EP15 15 8781.3
<151> 2015-03-12
<150> EP15 15 7742.6
<151> 2015-03-05
<160> 390
<170> BiSSAP 1.3
<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 1
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser Lys Leu Ser Val Ile Arg Asn
1 5 10
<210> 2
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 2
Phe Ile Ile Ser Met Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala Val
1 5 10 15
Thr Thr Ile Ser Val Lys
20
[0001]
<210> 3
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 3
Glu Met Asn Pro Pro Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys Ser Asp Ile Ile
1 5 10 15
Phe

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 4
Tyr Phe Gly Lys Leu Glu Ser
1 5
<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 5
Tyr Lys Asp Ser Gln Pro Arg Gly Met Ala
1 5 10
<210> 6
<211> 7

[0002]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 表位
<400> 6
Asp Asn Ile Lys Asp Thr Lys
1 5
<210> 7
<211> 164
<212> PRT
<213> 人
<220>
<223> 人 白介素-18 结合蛋白 同种型 a
<400> 7
Thr Pro Val Ser Gln Thr Thr Thr Ala Ala Thr Ala Ser Val Arg Ser
1 5 10 15
Thr Lys Asp Pro Cys Pro Ser Gln Pro Pro Val Phe Pro Ala Ala Lys
20 25 30
Gln Cys Pro Ala Leu Glu Val Thr Trp Pro Glu Val Glu Val Pro Leu
35 40 45
Asn Gly Thr Leu Ser Leu Ser Cys Val Ala Cys Ser Arg Phe Pro Asn
50 55 60
Phe Ser Ile Leu Tyr Trp Leu Gly Asn Gly Ser Phe Ile Glu His Leu
65 70 75 80
Pro Gly Arg Leu Trp Glu Gly Ser Thr Ser Arg Glu Arg Gly Ser Thr
85 90 95
Gly Thr Gln Leu Cys Lys Ala Leu Val Leu Glu Gln Leu Thr Pro Ala
100 105 110
Leu His Ser Thr Asn Phe Ser Cys Val Leu Val Asp Pro Glu Gln Val
115 120 125
Val Gln Arg His Val Val Leu Ala Gln Leu Trp Ala Gly Leu Arg Ala
130 135 140
Thr Leu Pro Pro Thr Gln Glu Ala Leu Pro Ser Ser His Ser Ser Pro
145 150 155 160
Gln Gln Gln Gly

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 接头序列
<400> 8
Glu Phe Gly Ala Gly Leu Val Leu Gly Gly Gln Phe Met
1 5 10
<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 可变结构域序列
<400> 9
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
Lys Gly Gln Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ala Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 10
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 107C6 VK 可变结构域序列
 <400> 10
 Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
 85 90 95
 Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 11
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 [0003] <223> 抗体 108F8 VH 可变结构域序列
 <400> 11
 Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Ser Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
 50 55 60
 Lys Gly Gln Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ala Thr Ala Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 12
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 108F8 VK 可变结构域序列
 <400> 12
 Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30
 Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val

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

<210> 13

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 109A6 VH 可变结构域序列

<400> 13

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

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 109A6 VK 可变结构域序列

<400> 14

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

<210> 15

<211> 115

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 111A6 VH 可变结构域序列

<400> 15

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Ala Gln Gly Leu Glu Trp Ile

[0004]

35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115
 <210> 16
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 111A6 VK 可变结构域序列 1
 <400> 16
 Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Thr Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
 65 70 75 80
 Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105
 <210> 17
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 111A6 VK 可变结构域序列 2
 <400> 17
 Asp Val Val Met Thr Gln Val Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 <210> 18
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH 可变结构域序列
 <400> 18
 Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr

[0006]

```

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

```

<210> 19

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131B4 和 131B4-2 VK 可变结构域序列

<400> 19

```

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

```

<210> 20

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131E8 VH 可变结构域序列 1

<400> 20

```

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

```

<210> 21

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131E8 VH 可变结构域序列 2

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ser Val Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 22
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131E8 VK 可变结构域序列
 <400> 22

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

<210> 23
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 132H4 VH 可变结构域序列
 <400> 23

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

<210> 24
 <211> 112

[0007]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 可变结构域序列
<400> 24
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 可变结构域序列
<400> 25

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

<210> 26
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 可变结构域序列
<400> 26

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

[0008]

[0009]

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR1
<400> 27
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5
<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR2
<400> 28
Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro
1 5
<210> 29
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR3
<400> 29
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 30
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR1
<400> 30
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 31
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR2
<400> 31
Trp Ala Ser
1
<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR3
<400> 32
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR1
<400> 33
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

[0010]

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR2
<400> 34
Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro
1 5
<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR3
<400> 35
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 36
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR1
<400> 36
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr
1 5 10
<210> 37
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR2
<400> 37
Trp Ala Ser
1
<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR3
<400> 38
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 39
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR1
<400> 39
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5
<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR2
<400> 40
Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
1 5

[0011]

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR3
<400> 41
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 42
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR1
<400> 42
Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 43
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR2
<400> 43
Thr Val Ser
1
<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR3
<400> 44
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR1
<400> 45
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5
<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR2
<400> 46
Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR3
<400> 47
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5

[0012]

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR1
<400> 48
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5
<210> 49
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR2
<400> 49
Ser Thr Ser
1
<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR3
<400> 50
Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR1
<400> 51
Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 52
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR2
<400> 52
Thr Val Ser
1
<210> 53
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR2
<400> 53
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 CDR1
<400> 54
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

[0013]

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 CDR2
<400> 55
Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 CDR3
<400> 56
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR1
<400> 57
Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 58
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR2
<400> 58
Lys Val Ser
1
<210> 59
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR3
<400> 59
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR1
<400> 60
Gly Phe Ser Leu Pro Asn Tyr Gly
1 5
<210> 61
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR2
<400> 61
Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

[0014]

<210> 62
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR3
<400> 62
Ala Arg Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 2 CDR1
<400> 63
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5
<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 2 CDR2
<400> 64
Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ser Thr
1 5
<210> 65
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 2 CDR3
<400> 65
Ala Arg Leu Gly Asp Tyr
1 5
<210> 66
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR1
<400> 66
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5
<210> 67
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR2
<400> 67
Asp Thr Ser
1
<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR3
<400> 68
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

[0015]

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR1
<400> 69
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5
<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR2
<400> 70
Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile
1 5
<210> 71
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR3
<400> 71
Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR1
<400> 72
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1 5 10
<210> 73
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR2
<400> 73
Lys Val Ser
1
<210> 74
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR3
<400> 74
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR1
<400> 75
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

[0016]

```

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR2
<400> 76
Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile
1           5
<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR3
<400> 77
Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Trp Phe Ala Tyr
1           5           10
<210> 78
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR1
<400> 78
Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr
1           5           10
<210> 79
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR2
<400> 79
Lys Val Ser
1
<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR3
<400> 80
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1           5
<210> 81
<211> 453
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH DNA 序列
<400> 81
atgggttggg tgtggacctt gccattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaagcacag      60
atccagttgg tgcagtctgg tctgaactg aagaagcctg gagagacagt caagctctcc      120
tgcagggtct ctggatatac attcacaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca      180
ggaaagggtt taaagtggat gggtggata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct      240
gatgacttca aggacagtt tgccttctct ttggaaacct ctgccgccac tgcctttttg      300
cagatcaaca acctcaaaga tgaggacacg gctacatatt tttgtgcaag agaggatat      360
agtactacca ggtctatgga ctactgggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc      420
aaaacgacac cccatctgt ctatccactg gcc                                453
<210> 82
<211> 151
<212> PRT

```

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 107C6 VH 序列
 <400> 82
 Met Gly Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15
 Ile Gln Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Glu Thr Val Lys Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Lys Gly Gln Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ala
 85 90 95
 Thr Ala Phe Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 130 135 140
 Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala
 145 150

<210> 83
 <211> 501
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 107C6 VK DNA 序列
 <400> 83
 atggagtcac agtctcaggt tcttatattg ctgctgctat gggtatctgg tacctgtggg 60
 gacattgtga tgtcacagtc tccatctccc ctggctgtgt cagcaggaga gaaggtcact 120
 atgagctgca aatccagtca gactctgctc gacagtagaa cccgaaagaa ctacttggtt 180
 tgggtaccagc agaaccagg gcagctctct aaactgctga tctactgggc atccactagg 240
 ggatctgggg tccctgatcg ctccacagge agtggatctg ggacagattt cactctcacc 300
 atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaacaatc ttataatctt 360
 cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacggg ctgatgctgc accaactgta 420
 tccatcttcc caccatccag tgagcagtta acatctggag gtgcctcagt cgtgtgcttc 480
 ttgaacaact tctaccccaa a 501

<210> 84
 <211> 167
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 107C6 VK 序列
 <400> 84
 Met Glu Ser Gln Ser Gln Val Leu Ile Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala
 20 25 30
 Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45
 Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln
 50 55 60
 Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg
 65 70 75 80
 Gly Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 85 90 95
 Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

[0017]

[0018]

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys
 165
 <210> 85
 <211> 456
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 108F8 VH 序列
 <400> 85
 atgggttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg cccaaagtat ccaatcacag 60
 atccagttgg tgcagtctgg tcctgattcg aagaagcctg gagagacagt caagctctcc 120
 tgcagggtct ctggatatac attcacaac tatggaatga actgggtgaa gcaggctcca 180
 ggaaagggtt taaagtggat gggttgata aacacctact ctggagtgcc aacatatgct 240
 gatgacttca agggacagtt tgcttctct ttggaaacct ctgccgccac tgctttttg 300
 cagatcaaca acctcaaaga tgaggacacg gctacatatt tttgtgcaag agagggat 360
 agtactacca ggtctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc 420
 aaaacgacac ccccatctgt ctccccctg gcacct 456
 <210> 86
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 108F8 VH 序列
 <400> 86
 Met Gly Trp Val Trp Thr Leu Leu Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
 1 5 10 15
 Ile Gln Ser Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Asp Ser Lys Lys
 20 25 30
 Pro Gly Glu Thr Val Lys Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
 35 40 45
 Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60
 Lys Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Lys Gly Gln Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ala
 85 90 95
 Thr Ala Phe Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr
 100 105 110
 Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
 115 120 125
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro
 130 135 140
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
 145 150
 <210> 87
 <211> 510
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 108F8 VK DNA 序列
 <400> 87
 atgggcttca agatgaagtc agtcgacctg gttcttatat tgctgctgct atgggtatct 60
 ggtacctgtg gggacattgt gatgtcacag tctccatcct ccctggctgt gtcagcagga 120
 gagaaggtca ctatgagctg caaatccagt cagagtctgc tcgacagtag aaccgaaag 180
 aactacttgg tttggtacca gcagaaacca gggcagtcct ctaaactgct gatctactgg 240
 gcatccacta ggggatctgg ggtccctgat cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat 300
 ttcaacttca ccatcagcag tgtgcaggct gaagacctgg cagtttatta ctgcaaacaa 360
 tcttataatc ttcggacgtt cgggtggaggc accaagctgg aaatcaaacg ggctgatgct 420
 gcaccaactg tatcatctt cccaccatcc agtgagcagt taacatctgg aggtgcctca 480

gtcgtgtgct tcttgaacaa cttctacccc 510

<210> 88

<211> 170

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 108F8 VK 序列

<400> 88

Met Gly Phe Lys Met Lys Ser Val Asp Leu Val Leu Ile Leu Leu Leu

1 5 10 15

Leu Trp Val Ser Gly Thr Cys Gly Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro

20 25 30

Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys

35 40 45

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

50 55 60

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp

100 105 110

Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr Phe Gly

115 120 125

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro

165 170

<210> 89

<211> 441

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 109A6 VH DNA 序列

<400> 89

atgaaatgca gctggattat gttcttctctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag 60

gttcagctgc agcagctctgg ggcagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc 120

tgcacagctt ctggtctcaa aattaaagac acctatatac actgggtgat ccagaggcct 180

gcacagggcc tgggaatgat tgggaaggatt gatcctgcga atggtaatac tatttatggc 240

tcaaagtcc agggcaaggc cactctaaca gcgacacat catccaacac agcctacatt 300

cacctcagca gctgacatc tggggactct gccgtctatt actgtgcggg ctacgtttgg 360

tttgcttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg cagctacaac aacagcccca 420

tccgtcttcc cctggcacc a 441

<210> 90

<211> 147

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 109A6 VH 序列

<400> 90

Met Lys Cys Ser Trp Ile Met Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile

35 40 45

Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Ala Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly

65 70 75 80

Ser Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

[0019]

	85	90	95
Thr Ala Tyr Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val			
100	105	110	
Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
115	120	125	
Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro			
130	135	140	
Leu Ala Pro			
145			
<210> 91			
<211> 498			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 109A6 VK DNA 序列			
<400> 91			
atgaagtgc ctgtaggct gttggtgtg atgttctgga ttctgcctc cagcagtgat	60		
gttgtgatga cccaagtcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc	120		
tcttcagat ctagttagag acttgtgcac agtaatgaa acacctatct acattggttc	180		
ttacagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgattctaca cagtttccaa ccgattttct	240		
ggggtccag acaggttcag tggcagtggg tcaggacag atttcacact caagatcagc	300		
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgtctc aaagtacact tgttcgtgg	360		
acgttcggtg gaggcaccac gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	420		
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480		
aacaacttct acccaaag	498		
<210> 92			
<211> 166			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 109A6 VK 序列			
<400> 92			
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala			
1 5 10 15			
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Val Pro Leu Ser Leu Pro Val			
20 25 30			
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu			
35 40 45			
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro			
50 55 60			
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser			
65 70 75 80			
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
85 90 95			
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys			
100 105 110			
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu			
115 120 125			
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro			
130 135 140			
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu			
145 150 155 160			
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys			
165			
<210> 93			
<211> 441			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 111A6 VH DNA 序列			
<400> 93			
atgaaatgca gctgggttat gttcttctg atggcagtgg ttacaggggt caattcagag	60		
gttcagctgc agcagctctgg ggcagaactt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc	120		

tgacagctt ctggcttcaa aattaaagac acctatatac actgggtgat ccagaggect	180
gcacagggcc tggatggat tggaggatt gatcctgcga atggaatac tatttatggc	240
tcaaagttcc agggcaaggc cactctaaca gcggacacat catccaacac agcctacatt	300
cacctcagca gcctgacatc tggggactct gccgtctatt actgtgcggg ctacgtttgg	360
tttgcctact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg cagctacaac aacagcccca	420
tccgtcttcc ccttggcacc a	441
<210> 94	
<211> 147	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体 111A6 VH 序列	
<400> 94	
Met Lys Cys Ser Trp Val Met Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly	
1 5 10 15	
Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys	
20 25 30	
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile	
35 40 45	
Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Ile Gln Arg Pro Ala Gln Gly Leu	
50 55 60	
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly	
65 70 75 80	
Ser Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn	
85 90 95	
Thr Ala Tyr Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Ser Ala Val	
100 105 110	
Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr	
115 120 125	
Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro	
130 135 140	
[0021] Leu Ala Pro	
145	
<210> 95	
<211> 495	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体 111A6 VK DNA 序列 1	
<400> 95	
atggattttc aggtgcagat tticagcttc ttgctaataca gtgcctcagt tgcaatgtcc	60
agaggagaaa atgtgtcac ccagcttcca gcaatcatgt ctgtcttccc aggggagaag	120
gtcaccatga cctgcagggc caggtcaagt gtaagtcca gtacttgca ctgtaccag	180
cagaagtcag gtgcctccc caaactctgg atttatagca catccaactt ggcttctgga	240
gtccctactc gcttcagtgg cagtgggtct gggacctctt actctctcac aatcagcagt	300
gtggaggtcg aagatgtgc cacttattac tgccagcagt acagtggta cccactcacg	360
ttcgggtgctg ggaccaagct ggagctgaaa cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc	420
ttcccacat ccagttagca gtaacatct ggaggtgcct cagtctgtg ctcttgaac	480
aacttctacc ccaag	495
<210> 96	
<211> 165	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1	
<400> 96	
Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser	
1 5 10 15	
Val Ala Met Ser Arg Gly Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile	
20 25 30	
Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Arg	
35 40 45	
Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly	


```

      50              55              60
Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly
65              70              75              80
Val Pro Thr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
      85              90              95
Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
      100             105             110
Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
      115             120             125
Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser
      130             135             140
Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn
145             150             155             160
Asn Phe Tyr Pro Lys
      165
<210> 97
<211> 499
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK DNA 序列 2
<400> 97
atgaagtgc ctgttaggct gttgtgctg atgttctgga ttctgcctc cagcagtgat      60
gttgtgatga cccaagttcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc      120
tcttgcagat ctagttagag acttgtgcac agtaatgaa acacctatit acattggttc      180
ttacagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgatctaca cagtttccaa ccgattttct      240
ggggtcaccag acaggttcag tggcagtgga tcagggacag atttcacact caagatcagc      300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagtacact tgttccgtgg      360
acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct accccaaag
499

```

[0022]

```

<210> 98
<211> 166
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2
<400> 98
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1      5      10      15
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Val Pro Leu Ser Leu Pro Val
      20      25      30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Arg Leu
      35      40      45
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro
      50      55      60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
65      70      75      80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
      85      90      95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys
      100     105     110
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
      115     120     125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
      130     135     140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145     150     155     160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys
      165
<210> 99
<211> 438
<212> DNA

```

<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗体 131B4 VH DNA 序列 1	
<400>	99	
atgaaatgca gctggattat gttcttctg atggcagtggt ttacaggggt caattcagag	60	
gttcaggtgc agcagctctgg ggcagagctt gtgaagccag gggcctcagt caagttgtcc	120	
tgacacagctt ctggcttcaa aattaaggac acctatatac actggttaaa acagaggcct	180	
gaacagggcc tggatggat tggaggatt gatcctgcga atggtaatac tatatatggc	240	
tcaaagttcc agggcaaggc cactataaca gcagacacat catccaacac agcctacatt	300	
caactcagca gcctgacatc tggggacact gccgtctatt ttgtgcggg ctacgtttgg	360	
tttgcttact ggggccaagg gactctggtc actgtctctg cagccaaaac gacaccccca	420	
tccgtcttcc ccttggcc	438	
<210>	100	
<211>	146	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗体 131B4 VH 序列 1	
<400>	100	
Met Lys Cys Ser Trp Ile Met Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly		
1 5 10 15		
Val Asn Ser Glu Val Gln Val Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys		
20 25 30		
Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile		
35 40 45		
Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu		
50 55 60		
Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly		
65 70 75 80		
Ser Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn		
85 90 95		
Thr Ala Tyr Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val		
100 105 110		
Tyr Phe Cys Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
115 120 125		
Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Phe Pro		
130 135 140		
Leu Ala		
145		
<210>	101	
<211>	453	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗体 131B4 VH DNA 序列 2	
<400>	101	
atggctgtct tggggctgct cttctgcctg gtgacattcc caagctgtgt cctgteccag	60	
gtgcagctga agcagtcagg acctagccta gtgcagccct cacagagcct gtccataacc	120	
tgacacagctc ctggtttctc attactagc tatgggtgac actgggttcg ccagctctcca	180	
ggaaagggtc tggagtggct gggagtgata tggagagggt gaagcacaga ctacaatgca	240	
gctttcatgt ccagactgag catcaccaag gacaactcca agagccaagt tttctttaa	300	
atgaacagtc tgcaagctga tgacactgcc atatactact gtcccaaaa ttgggagtat	360	
gatggttact gggggtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagag	420	
agtcagtcct tcccaaatgt ctccccctc gaa	453	
<210>	102	
<211>	151	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	抗体 131B4 VH 序列 2	
<400>	102	
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys		
1 5 10 15		

[0024]

Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln
20 25 30
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45
Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala
65 70 75 80
Ala Phe Met Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
85 90 95
Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Lys Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Glu Ser Gln Ser Phe
130 135 140
Pro Asn Val Phe Pro Leu Glu
145 150
<210> 103
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 可变结构域序列 2
<400> 103
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Ser Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Lys Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120
<210> 104
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR1
<400> 104
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5
<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR2
<400> 105
Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 106
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

[0025]

<220>
 <223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR3
 <400> 106
 Ala Lys Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 107
 <211> 417
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH DNA 序列 3
 <400> 107
 atggcagtgg ttacaggggt caattcagag gttcagctgc agcagctctgg ggctgagctt 60
 gtgaggccag gggccctcagt caagttgtcc tgcacagctt ctggctttta cattaagagc 120
 gactatatgc actgggtgaa gcagaggcct gaacagggcc tggagtggat tggaaggatt 180
 gatcctgcga atggtaatac taaatatgcc ccgaagttcc aggacaaggc cactataact 240
 gcagacacat cctccaacac agcctacctg cagctcagca gcctgacatc tgaggacact 300
 gccgtctatt actgtgctag aagctatgat ggttctctgg gggaactactg gggccaaggc 360
 accactctca cagtctctc agagagtcag tccttcccaa atgtcttccc cctcgag 417
 <210> 108
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH 序列 3
 <400> 108
 Met Ala Val Val Thr Gly Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser
 1 5 10 15
 Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr
 20 25 30
 Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Met His Trp Val Lys Gln
 35 40 45
 Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn
 50 55 60
 Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr
 65 70 75 80
 Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr
 85 90 95
 Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Asp Gly Ser
 100 105 110
 Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Glu
 115 120 125
 Ser Gln Ser Phe Pro Asn Val Phe Pro Leu Glu
 130 135
 <210> 109
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH 可变结构域序列 3
 <400> 109
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

[0026]

Ala Arg Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Thr Leu Thr Val Ser Ser
115
<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR1
<400> 110
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr
1 5
<210> 111
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR2
<400> 111
Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
1 5
<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR3
<400> 112
Ala Arg Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Gly Asp Tyr
1 5 10
<210> 113
<211> 498
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK DNA 序列
<400> 113
atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttctctgctc cagcagtgat 60
gctgtgttga cccaaactcc actetccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
tcttgacat ctagtacag cctgtacac agtaatggaa acacctatctt acattggatc 180
ctgcagaagc caggccagtc tccaaagctc ctgattctaca aagtttccga ccgattttct 240
ggggtcccag acaggttcag tggcagtggc tcaggaacag atttcacact catgatcacc 300
agagtggagg ctgaggatct gggagtttat ttctgctctc aaagttcact tgttccgtgg 360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaagtc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420
atcttccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480
aacaacttct accccaaa 498
<210> 114
<211> 166
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列
<400> 114
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Asp Ala Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu
35 40 45
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser

65	70	75	80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
	85	90	95
Leu Met Ile Thr Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys			
	100	105	110
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu			
	115	120	125
Glu Val Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro			
	130	135	140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu			
	145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys			160
	165		
<210> 115			
<211> 452			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 131E8 VH DNA 序列 1			
<400> 115			
atggctgttt tggggtgct ctctgcctg gtgacattcc caagctgtgt cctatcccag			60
gtgcagctga agcagtcaag acctggccca gtgcagccct cacagagcct gtccatcacc			120
tgacagttct ctggtttctc attacctaac tatggtgtac actgggttcg ccagcctcca			180
ggaaagggtc tggagtggct gggagtgata tggagtgggt gaagcacaga ctataatgca			240
gctttcaaat ccagactgag catcagcaag gacaactcca agagccaagt tttctttaa			300
atgaacagtc tgcaagctga tgacacagcc atatactact gtgccagaaa tttttatagt			360
aagtacgact atgctatgga ctactgggt caaggaacct cagtcaccgt ctctcagcc			420
aaaacaacac ccccatcgt ctccccctg gc			452
<210> 116			
<211> 150			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1			
<400> 116			
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys			
1 5 10 15			
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Arg Pro Gly Pro Val Gln			
20 25 30			
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu			
35 40 45			
Pro Asn Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu			
50 55 60			
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala			
65 70 75 80			
Ala Phe Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln			
85 90 95			
Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr			
100 105 110			
Tyr Cys Ala Arg Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr			
115 120 125			
Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro			
130 135 140			
Pro Ser Val Phe Pro Leu			
145 150			
<210> 117			
<211> 411			
<212> DNA			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体 131E8 VH DNA 序列 2			
<400> 117			

[0027]

```

atgttcttct tggtagcaac agctacaggt gtccactccc aggtccaact gcagcagcct    60
gggtctgtgc tggtagggcc tggagcttca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac    120
acattcacca gctactggat gcactgggtg aagcagaggc cgggacaagg ccttgagtgg    180
attggaaata ttaatcctaa tagtggtagt actaactaca atgagaagtt caagggaag    240
gccacactga ctgtagacac atcctccage acagcctaca tggatctcag cagcctgaca    300
tctgaggact ctgcgggtcta ttactgtgca agactgggtg actactgggg ccaaggcacc    360
actctcacag tctctcaaaa gagtcagtc tcccatccg tcttcccct g                411

```

<210> 118

<211> 137

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131E8 VH 序列 2

<400> 118

```

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

```

[0028]

<210> 119

<211> 435

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131E8 VH DNA 序列 3

<400> 119

```

gctgtcttgg ggctgtctct ctgcctggtt gcatttccaa gctgtgtcct gtcccagggtg    60
cagctgaagg agtcaggacc tggectggtg gcgccctcac agagcctgtc catcacttgc    120
actgtctctg ggttttcatt aaccagctat ggtgtacact gggttcgcca gcctccagga    180
aagggtcttg agtggctggg agtaatatgg gctggtggaa gcacaaatta taattcggct    240
ctcatgtcca gactgagcat cagcaaagac aactccaaga gccaaagttt cttaaaaatg    300
aacagtctgc aaactgatga cacagccatg tactactgtg ccagagatag taactacttt    360
gactactggg gccaaaggc cactctcaca gtctctctag agagtcagtc ctteccaaat    420
gtcttcccc tcgta                435

```

<210> 120

<211> 145

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131E8 VH 序列 3

<400> 120

```

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

```

65 70 75 80
Leu Met Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val
 85 90 95
Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
 100 105 110
Cys Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125
Leu Thr Val Ser Ser Glu Ser Gln Ser Phe Pro Asn Val Phe Pro Leu
 130 135 140
Val
145
<210> 121
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 可变结构域序列 3
<400> 121
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
 20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
Arg Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110
Val Ser Ser
 115
<210> 122
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR1
<400> 122
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5
<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR2
<400> 123
Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR3
<400> 124
Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 125
<211> 489

<212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131E8 VK DNA 序列
 <400> 125
 atggattttc aggtgcagat ttctcagctc ctgctaataca gtgcctcagt cataatgtcc 60
 agaggagaaa atgttctcac ccagctctcca gcaatcatgt ctgcattctcc aggggaaaag 120
 gtcaccatga cctgcagtgc cagctcaagt gtaagttaca tgcactggta ccagcagaag 180
 tcaagcacct ccccaaaact ctggatttat gacacatcca aactggcttc tggagtccca 240
 ggctcgttca gtggcagtgg gtctggaaac tcttactctc tcacgatcag cagcatggag 300
 gctgaagatg ttgccactta ttactgtttt caggggagtg ggtaccact caggttcggc 360
 tcggggacaa agttggaaat aaaacgggct gatgtgcac caactgtatc catcttccca 420
 ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgcttctt gaacaacttc 480
 taccacaaa 489
 <210> 126
 <211> 163
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131E8 VK 序列
 <400> 126
 Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Ile Met Ser Arg Gly Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30
 Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
 35 40 45
 Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Ser Thr Ser
 50 55 60
 Pro Lys Leu Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80
 Gly Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Asn Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95
 Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 100 105 110
 Ser Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 115 120 125
 Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140
 Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
 145 150 155 160
 Tyr Pro Lys
 <210> 127
 <211> 453
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131H1 VH DNA 序列
 <400> 127
 atggctgtct tggggtctct cttctgcctg gtgacattcc caagctgtgt cctatccag 60
 gtgcagctga agcagtcagg acctggccta gtgcagccct cacagagcct gtccatcac 120
 tgcacagtct ctggtttctc attaactage tatggtgtac actgggttcg ccagtctcca 180
 ggaaagggtc tggagtggct gggagtgata tggagtgggt gaagcacaga ctataatgca 240
 gctttcatat ccagactgag catcagcaag gacaattcca agagccaagt ttcttttaa 300
 atgaacagtc tgcaagctga tgacacagcc atatattact gtgccagatc ttatgattac 360
 gacgggaggg gttactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctcagag 420
 agtcagtcct tcccaaatgt cttcccctc gta 453
 <210> 128
 <211> 151
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0030]

<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列
<400> 128
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1 5 10 15
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln
20 25 30
Pro Ser Gln Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu
35 40 45
Thr Ser Tyr Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Leu Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala
65 70 75 80
Ala Phe Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln
85 90 95
Val Phe Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr
100 105 110
Tyr Cys Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
115 120 125
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Glu Ser Gln Ser Phe
130 135 140
Pro Asn Val Phe Pro Leu Val
145 150
<210> 129
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 可变结构域序列
<400> 129
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30
Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80
Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR1
<400> 130
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly
1 5
<210> 131
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR2
<400> 131
Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr

1 5
 <210> 132
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR3
 <400> 132
 Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 133
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131H1 VK DNA 序列 1
 <400> 133
 atgagtgtgc tcactcaggt cctggggttg ctgctgctgt ggcttacagg tgccagatgt 60
 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 120
 atcacatgtc gagcaagtga gaatgtttac agatatattag catggtatca gcagagacag 180
 ggaaaatctc ctacagtcct ggtctatagt gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 240
 aggttcagtg gcagtgatc aggcacacag tttctctga agatcaacac cctgcagcct 300
 gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat cattataata ctctctcac gttcggtgct 360
 gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca 420
 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 480
 cccaaa 486
 <210> 134
 <211> 162
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 [0032] <223> 抗体 131H1 VK 序列 1
 <400> 134
 Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
 1 5 10 15
 Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser
 20 25 30
 Ala Ser Val Gly Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn
 35 40 45
 Val Tyr Arg Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Gln Gly Lys Ser Pro
 50 55 60
 Gln Leu Leu Val Tyr Ser Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn
 85 90 95
 Thr Leu Gln Pro Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr
 100 105 110
 Asn Thr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125
 Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140
 Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys
 <210> 135
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131H1 VK 可变结构域序列 1
 <400> 135
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

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

```

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR1

<400> 136

Glu Asn Val Tyr Arg Tyr

1

5

<210> 137

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR2

<400> 137

Ser Ala Lys

1

<210> 138

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR3

<400> 138

Gln His His Tyr Asn Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 139

<211> 486

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131H1 VK DNA 序列 2

<400> 139

```

atggttctta tatggctcct gctatgggta tctggtacct gtggggacat tgtgatgtca      60
cagtctccat cctccctggc tgtgtcagca ggagagaagg tcactatgag ctgcaaatcc      120
agtcagagtc tgttcaacag taaaaccga aagaactact tggtttggtt tcagcaaaaa      180
ccagggcagt ctctgaact gctgatctac tgggcatcca ctaggaaate tggggtccct      240
gatcgcttca caggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagtgtgcag      300
gctgaagacc tggcagttta ttactgcaag caatcttata atctgtggac gttcggcgga      360
ggcaccaagc tggaaatcaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctgccacca      420
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      480
cccaaa
486

```

<210> 140

<211> 162

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体 131H1 VK 序列 2

<400> 140

[0033]

```

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

```

```

<210> 141
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 可变结构域序列 2
<400> 141

```

[0034]

```

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

```

```

<210> 142
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR1
<400> 142
Gln Ser Leu Phe Asn Ser Lys Thr Arg Lys Asn Tyr
1           5           10

```

```

<210> 143
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR2
<400> 143
Trp Ala Ser
1
<210> 144
<211> 8

```

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR3
 <400> 144
 Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Trp Thr
 1 5
 <210> 145
 <211> 440
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 132H4 VH DNA 序列
 <400> 145
 tgagctgggt ttctctgttc cttattttta aaggtgtcca gtgtgaagtg aagctgggtg 60
 agtctggggg aggccttagtg aagcctggag ggccctgaa actctctgt gcagcctctg 120
 gattcacttt cagtaactat gccatgtctt gggttcgcca gaatccggcg aagaggctgg 180
 agtgggtcgc aaccattagt agtgggtgtg ctaatattta ctatccagac agtgtgaagg 240
 gccgattcat catctccaga gacaatgcca ggaacacct gtacctgcaa atgagcagtc 300
 tgaggctcga ggacacggcc atgtattact gtgcaagagg cgactatttt aaccacttct 360
 ggtttgccta ctggggccaa gggactcttg tcaactgtct tgcagccaaa acaacagccc 420
 catcggtctt cccctggca
 <210> 146
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 132H4 VH 序列
 <400> 146
 Ser Trp Val Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly Val Gln Cys Glu Val
 1 5 10 15
 [0035] Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser Leu
 20 25 30
 Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met
 35 40 45
 Ser Trp Val Arg Gln Asn Pro Ala Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala Thr
 50 55 60
 Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 65 70 75 80
 Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
 85 90 95
 Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg
 100 105 110
 Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 115 120 125
 Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Phe Pro
 130 135 140
 Leu Ala
 145
 <210> 147
 <211> 481
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 132H4 VK DNA 序列
 <400> 147
 atgaagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgtcttc cagcagtgat 60
 gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc 120
 tcttgtagat cgagtcagag cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggtag 180
 ctgcagaaaac caggccagtc tccaaagttc ctgacttaca aagtttccaa ccgattttca 240
 ggggtccag acaggttcag tggcagtgtg tcagggacag atttcacact caagatcaac 300
 agagtggagg ctgaggatct gggaatttat tactgtcttc agggttcaca tgttccgtgg 360
 acgttcgggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgtgcacc aactgtatcc 420

[0036]

```

atcttcccac catccagtag gcagttaaca tctggaggtag cctcagtcgt gtgcttcttg 480
a 481
<210> 148
<211> 160
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列
<400> 148
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1 5 10 15
Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
20 25 30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile
35 40 45
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60
Gly Gln Ser Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95
Leu Lys Ile Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys
100 105 110
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
130 135 140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145 150 155 160
<210> 149
<211> 456
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH DNA 序列
<400> 149
atgaactttg ggttagatt ggttttccct gtccttggtt taaaagggtg ccagtgtag 60
gtgaagctag tggagtctgg aggaggctta gtgaagcctg gagggtcctt gaaactctcc 120
tgtgcagcct ctggattcac tticagtaac tatgccatgt cttgggttcg ccagactccg 180
gcgaagaggc tggagtgggt cacaaccatt agtagtggtg gtggtaacat ctactataca 240
gacagtgtga agggccgatt caccgtctcc agagacaatg ccaggaacac cctgtacctg 300
caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag aggcgactat 360
agtaactact tctggttgc ttactggggc caagggactc tggctctctg ctctgaagcc 420
aaaacaacag ccccatcggt ctccccctg gcacct 456
<210> 150
<211> 152
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列
<400> 150
Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Val Phe Leu Val Leu Val Leu Lys Gly
1 5 10 15
Val Gln Cys Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45
Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Ala Lys Arg Leu
50 55 60
Glu Trp Val Thr Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Thr
65 70 75 80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn

```

```

      85          90          95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met
      100          105          110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Trp Phe Ala Tyr
      115          120          125
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Ser Val Ser Glu Ala Lys Thr Thr Ala
      130          135          140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145          150
<210> 151
<211> 498
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK DNA 序列
<400> 151
atgaagttgc ctgtaggct gttggtgctg atgttctgga ttctgcttc cagcagtgat      60
gttttgatga cccaaactcc actctccctg cctgtcagtc ttggagatca agcctccatc      120
tcttcagat ctagtcatg cattgtacat agtaatggaa acacctattt agaatggtag      180
ctgcagaaac caggccagtc tccaaagctc ctgactaca aagtttccaa ccgattttct      240
ggggtcccag acaggttcag tggcagtgga tcaggacag atttcacact caagatcagc      300
agagtggagg ctgaggatct gggagtatat tactgctttc aaggttcaca tgttccgtgg      360
acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc      420
atcttcccac catccaggga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg      480
aacaacttct acccaaaa
<210> 152
<211> 166
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列
<400> 152
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala
1      5      10      15
Ser Ser Ser Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val
      20      25      30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile
      35      40      45
Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
      50      55      60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
65      70      75      80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
      85      90      95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys
      100      105      110
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
      115      120      125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
      130      135      140
Ser Arg Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
145      150      155      160
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys
      165
<210> 153
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 153
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1      5

```

[0037]

[0038]

<210> 154
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 154
Asn Thr Tyr Ser Gly Val
1 5
<210> 155
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 155
Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 156
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 157
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 158
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 159
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5
<210> 160
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 160

[0039]

Asn Thr Tyr Ser Gly Val
1 5
<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 161
Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 162
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 163
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 164
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 165
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
1 5
<210> 166
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 166
Asp Pro Ala Asn Gly Asn
1 5
<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0040]

<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 167
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 168
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 168
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 169
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 169
Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 170
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 170
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 171
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
1 5
<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 CH 序列 CDR2
<400> 172
Asp Pro Ala Asn Gly Asn
1 5
<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 173
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 174
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0041]

<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR1 Chothia
<400> 174
Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10
<210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR2 Chothia
<400> 175
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 1 CDR3 Chothia
<400> 176
Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 177
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR1 Chothia
<400> 177
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR2 Chothia
<400> 178
Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 111A6 VK 序列 2 CDR3 Chothia
<400> 179
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 1 CDR1 Chothia
<400> 180
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
1 5
<210> 181
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0042]

<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 1 CDR2 Chothia
<400> 181
Asp Pro Ala Asn Gly Asn
1 5
<210> 182
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 1 CDR3 Chothia
<400> 182
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR1 Chothia
<400> 183
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
1 5
<210> 184
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR2 Chothia
<400> 184
Trp Arg Gly Gly Ser
1 5
<210> 185
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 2 CDR3 Chothia
<400> 185
Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR1 Chothia
<400> 186
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp
1 5
<210> 187
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR2 Chothia
<400> 187
Asp Pro Ala Asn Gly Asn
1 5
<210> 188
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗体 131B4 VH 序列 3 CDR3 Chothia
<400> 188
Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Gly Asp Tyr
1 5
<210> 189
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 189
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 190
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 190
Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
1 5
<210> 191
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 191
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 192
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR1 Chothia
<400> 192
Gly Phe Ser Leu Pro Asn Tyr
1 5
<210> 193
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR2 Chothia
<400> 193
Trp Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 194
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR3 Chothia
<400> 194
Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 195
<211> 7
<212> PRT

[0043]

[0044]

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 1 CDR3 Chothia
<400> 195
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 196
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 2 CDR2 Chothia
<400> 196
Asn Pro Asn Ser Gly Ser
1 5
<210> 197
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 2 CDR3 Chothia
<400> 197
Leu Gly Asp Tyr
1
<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR1 Chothia
<400> 198
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
1 5
<210> 199
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR2 Chothia
<400> 199
Trp Ala Gly Gly Ser
1 5
<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH 序列 3 CDR3 Chothia
<400> 200
Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 201
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 201
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10
<210> 202
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 202
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5
<210> 203
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 203
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 204
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
1 5
<210> 205
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 205
Trp Ser Gly Gly Ser
1 5
<210> 206
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 206
Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR1 Chothia
<400> 207
Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Arg Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR2 Chothia
<400> 208
Ser Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5
<210> 209
<211> 9
<212> PRT

[0045]

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 1 CDR3 Chothia
<400> 209
Gln His His Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 210
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR1 Chothia
<400> 210
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Lys Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 211
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR2 Chothia
<400> 211
Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser
1 5
<210> 212
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0046] <223> 抗体 131H1 VK 序列 2 CDR3 Chothia
<400> 212
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Trp Thr
1 5
<210> 213
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 213
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 214
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 214
Ser Ser Gly Gly Ala Asn
1 5
<210> 215
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 215
Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 216

<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 216
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15
<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 217
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 218
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 218
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0047] <223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 219
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5
<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 220
Ser Ser Gly Gly Gly Asn
1 5
<210> 221
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 221
Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 222
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 222
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15
<210> 223

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 223
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 224
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR1 Chothia
<400> 225
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
1 5
<210> 226
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
[0048] <223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR2 Chothia
<400> 226
Asp Pro Ala Asn Gly Asn
1 5
<210> 227
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR3 Chothia
<400> 227
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR1 Chothia
<400> 228
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR2 Chothia
<400> 229
Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
1 5
<210> 230

[0049]

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR3 Chothia
<400> 230
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 231
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5
<210> 232
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 232
Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 233
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 233
Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 234
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 235
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 236
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR3 Kabat

[0050]

<400> 236
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 237
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 237
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5
<210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 238
Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 239
Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 240
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 240
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 241
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 241
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5

<210> 242
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 242
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 243
<211> 5

[0051]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 243
Asp Thr Tyr Ile His
1 5
<210> 244
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 244
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 245
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 245
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 246
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 246
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 247
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 247
Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 248
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 248
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 249
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 249
Asp Thr Tyr Ile His
1 5

[0052]

<210> 250
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 250
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 251
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 251
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR1 Kabat
<400> 252
Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 253
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR2 Kabat
<400> 253
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR3 Kabat
<400> 254
Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 255
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR1 Kabat
<400> 255
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR2 Kabat
<400> 256

Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5
 <210> 257
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR3 Kabat
 <400> 257
 Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 258
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR1 Kabat
 <400> 258
 Asp Thr Tyr Ile His
 1 5
 <210> 259
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR2 Kabat
 <400> 259
 Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

[0053]

<210> 260
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR3 Kabat
 <400> 260
 Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
 1 5
 <210> 261
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR1 Kabat
 <400> 261
 Ser Tyr Gly Val His
 1 5
 <210> 262
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR2 Kabat
 <400> 262
 Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
 1 5 10 15
 <210> 263
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

[0054]

<223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR3 Kabat
<400> 263
Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 264
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR1 Kabat
<400> 264
Asp Asp Tyr Met His
1 5
<210> 265
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR2 Kabat
<400> 265
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR3 Kabat
<400> 266
Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Gly Asp Tyr
1 5
<210> 267
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 267
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 268
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 268
Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
1 5
<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 269
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 270
<211> 5
<212> PRT

[0055]

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH1 序列 CDR1 Kabat
<400> 270
Asn Tyr Gly Val His
1 5
<210> 271
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH1 序列 CDR2 Kabat
<400> 271
Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Ser
1 5 10 15
<210> 272
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 E131E8 VH1 序列 CDR3 Kabat
<400> 272
Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 273
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR1 Kabat
<400> 273
Ser Tyr Trp Met His
1 5
<210> 274
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR2 Kabat
<400> 274
Asn Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 275
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR3 Kabat
<400> 275
Leu Gly Asp Tyr
1
<210> 276
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR1 Kabat
<400> 276
Ser Tyr Gly Val His
1 5

[0056]

<210> 277
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR2 Kabat
<400> 277
Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15
<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR3 Kabat
<400> 278
Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 279
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 279
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10
<210> 280
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 280
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5
<210> 281
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 281
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 282
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 282
Ser Tyr Gly Val His
1 5
<210> 283
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 283
Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

[0057]

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 284
Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 285
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR1 Kabat
<400> 285
Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Arg Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 286
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR2 Kabat
<400> 286
Ser Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5
<210> 287
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR3 Kabat
<400> 287
Gln His His Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR1 Kabat
<400> 288
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Lys Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 289
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR2 Kabat
<400> 289
Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser
1 5
<210> 290
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR3 Kabat
<400> 290

[0058]

Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Trp Thr
1 5
<210> 291
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 291
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 292
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 292
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 293
Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 294
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 294
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 295
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 295
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 296
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 296
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 297
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 297
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 298
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 298
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 299
Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 300
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 300
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15

<210> 301
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 301
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 302
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 303
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR1 Kabat
<400> 303
Asp Thr Tyr Ile His
1 5

<210> 304
<211> 17
<212> PRT

[0060]

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR2 Kabat
<400> 304
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 305
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR3 Kabat
<400> 305
Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 306
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR1 Kabat
<400> 306
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 307
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR2 Kabat
<400> 307
Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
1 5

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR3 Kabat
<400> 308
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR1
<400> 309
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 310
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR2
<400> 310
Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

[0061]

<210> 311
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VH 序列 CDR3
<400> 311
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 312
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR1
<400> 312
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR2
<400> 313
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 107C6 VK 序列 CDR3
<400> 314
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR1
<400> 315
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10
<210> 316
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR2
<400> 316
Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 317
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<223> 抗体 108F8 VH 序列 CDR3
<400> 317
Ala Arg Glu Gly Tyr Ser Thr Thr Arg Ser Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 318
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR1
<400> 318
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Val

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR2
<400> 319
Trp Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5
<210> 320
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 108F8 VK 序列 CDR3
<400> 320
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Arg Thr
1 5
<210> 321
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR1
<400> 321
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10
<210> 322
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR2
<400> 322
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 323
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VH 序列 CDR3
<400> 323
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5

[0063]

<210> 324
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR1
<400> 324
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR2
<400> 325
Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 326
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 109A6 VK 序列 CDR3
<400> 326
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 327
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR1
<400> 327
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10
<210> 328
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR2
<400> 328
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 329
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VH 序列 CDR3
<400> 329
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR1

[0064]

<400> 330
Arg Ala Arg Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10
<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR2
<400> 331
Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5
<210> 332
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK1 序列 CDR3
<400> 332
Gln Gln Tyr Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 333
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR1
<400> 333
Arg Ser Ser Gln Arg Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR2
<400> 334
Thr Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 111A6 VK2 序列 CDR3
<400> 335
Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 336
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR1
<400> 336
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10
<210> 337
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR2

[0065]

<400> 337
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 338
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH1 序列 CDR3
<400> 338
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 339
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR1
<400> 339
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10

<210> 340
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR2
<400> 340
Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
1 5 10 15

<210> 341
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH2 序列 CDR3
<400> 341
Ala Lys Asn Trp Glu Tyr Asp Gly Tyr Trp Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR1
<400> 342
Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Met His
1 5 10

<210> 343
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR2
<400> 343
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Asp

<210> 344
<211> 11

[0066]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VH3 序列 CDR3
<400> 344
Ala Arg Ser Tyr Asp Gly Ser Leu Gly Asp Tyr
1 5 10
<210> 345
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR1
<400> 345
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR2
<400> 346
Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
1 5
<210> 347
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4 VK 序列 CDR3
<400> 347
Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 348
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH1 序列 CDR1
<400> 348
Gly Phe Ser Leu Pro Asn Tyr Gly Val His
1 5 10
<210> 349
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH1 序列 CDR2
<400> 349
Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Lys Ser
1 5 10 15
<210> 350
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH1 序列 CDR3
<400> 350
Ala Arg Asn Phe Tyr Ser Lys Tyr Asp Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 351
<211> 10

[0067]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR1
<400> 351
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His
1 5 10
<210> 352
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR2
<400> 352
Asn Ile Asn Pro Asn Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 353
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH2 序列 CDR3
<400> 353
Ala Arg Leu Gly Asp Tyr
1 5
<210> 354
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR1
<400> 354
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10
<210> 355
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR2
<400> 355
Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
1 5 10 15
<210> 356
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VH3 序列 CDR3
<400> 356
Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 357
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR1
<400> 357
Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

[0068]

<210> 358
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR2
<400> 358
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5
<210> 359
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131E8 VK 序列 CDR3
<400> 359
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR1
<400> 360
Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His
1 5 10
<210> 361
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR2
<400> 361
Val Ile Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15
<210> 362
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VH 序列 CDR3
<400> 362
Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr Asp Gly Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 363
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR1
<400> 363
Arg Ala Ser Glu Asn Val Tyr Arg Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 364
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR2
<400> 364
Ser Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

[0069]

<210> 365
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK1 序列 CDR3
<400> 365
Gln His His Tyr Asn Thr Pro Leu Thr
1 5
<210> 366
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR1
<400> 366
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Lys Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15
Ala

<210> 367
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR2
<400> 367
Trp Ala Ser Thr Arg Lys Ser
1 5
<210> 368
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131H1 VK2 序列 CDR3
<400> 368
Lys Gln Ser Tyr Asn Leu Trp Thr
1 5
<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR1
<400> 369
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 370
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VH 序列 CDR2
<400> 370
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ala Asn Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 371
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

[0070]

<223> 抗体 312H4 VH 序列 CDR3
<400> 371
Ala Arg Gly Asp Tyr Phe Asn His Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 372
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR1
<400> 372
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15
<210> 373
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR2
<400> 373
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 374
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 132H4 VK 序列 CDR3
<400> 374
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 375
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR1
<400> 375
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10
<210> 376
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR2
<400> 376
Thr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Asn Ile Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 377
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VH 序列 CDR3
<400> 377
Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Trp Phe Ala Tyr
1 5 10
<210> 378
<211> 16
<212> PRT

[0071]

<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR1
<400> 378
Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1 5 10 15
<210> 379
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR2
<400> 379
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5
<210> 380
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 133A6 VK 序列 CDR3
<400> 380
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5
<210> 381
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR1
<400> 381
Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His
1 5 10
<210> 382
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR2
<400> 382
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 383
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VH 序列 CDR3
<400> 383
Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr
1 5
<210> 384
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR1
<400> 384
Thr Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15
<210> 385

[0072]

<211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR2
 <400> 385
 Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser
 1 5
 <210> 386
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4-2 VK 序列 CDR3
 <400> 386
 Ser Gln Ser Ser Leu Val Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 387
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 抗体 131B4-2 VH 可变结构域序列
 <400> 387
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Lys Ile Lys Asp Thr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Leu Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ile Tyr Gly Ser Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Gly Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Gly Tyr Val Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
 100 105 110
 Val Ser Ala
 115
 <210> 388
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> 人
 <220>
 <223> 人 白介素-18 结合蛋白 同种型 b
 <400> 388
 Thr Pro Val Ser Gln Thr Thr Thr Ala Ala Thr Ala Ser Val Arg Ser
 1 5 10 15
 Thr Lys Asp Pro Cys Pro Ser Gln Pro Pro Val Phe Pro Ala Ala Lys
 20 25 30
 Gln Cys Pro Ala Leu Glu Val Thr Trp Pro Glu Val Glu Val Pro Leu
 35 40 45
 Ser Trp Ala Glu Gly Asn Leu Ala Pro His Pro Arg Ser Pro Ala Leu
 50 55 60
 Gln Pro Gln Gln Ser Thr Ala Ala Gly Leu Arg Leu Ser Thr Gly Pro
 65 70 75 80
 Ala Ala Ala Gln Pro
 85
 <210> 389
 <211> 168
 <212> PRT
 <213> 人

<220>

<223> 人 白介素-18 结合蛋白 同种型 c

<400> 389

```

Thr Pro Val Ser Gln Thr Thr Thr Ala Ala Thr Ala Ser Val Arg Ser
1           5           10           15
Thr Lys Asp Pro Cys Pro Ser Gln Pro Pro Val Phe Pro Ala Ala Lys
          20           25           30
Gln Cys Pro Ala Leu Glu Val Thr Trp Pro Glu Val Glu Val Pro Leu
          35           40           45
Asn Gly Thr Leu Ser Leu Ser Cys Val Ala Cys Ser Arg Phe Pro Asn
          50           55           60
Phe Ser Ile Leu Tyr Trp Leu Gly Asn Gly Ser Phe Ile Glu His Leu
65           70           75           80
Pro Gly Arg Leu Trp Glu Gly Ser Thr Ser Arg Glu Arg Gly Ser Thr
          85           90           95
Gly Thr Gln Leu Cys Lys Ala Leu Val Leu Glu Gln Leu Thr Pro Ala
          100          105          110
Leu His Ser Thr Asn Phe Ser Cys Val Leu Val Asp Pro Glu Gln Val
          115          120          125
Val Gln Arg His Val Val Leu Ala Gln Leu Trp Val Arg Ser Pro Arg
          130          135          140
Arg Gly Leu Gln Glu Gln Glu Glu Leu Cys Phe His Met Trp Gly Lys
145          150          155          160
Gly Gly Leu Cys Gln Ser Ser Leu
          165

```

[0073]

<210> 390

<211> 132

<212> PRT

<213> 人

<220>

<223> 人 白介素-18 结合蛋白 同种型 d

<400> 390

```

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

```

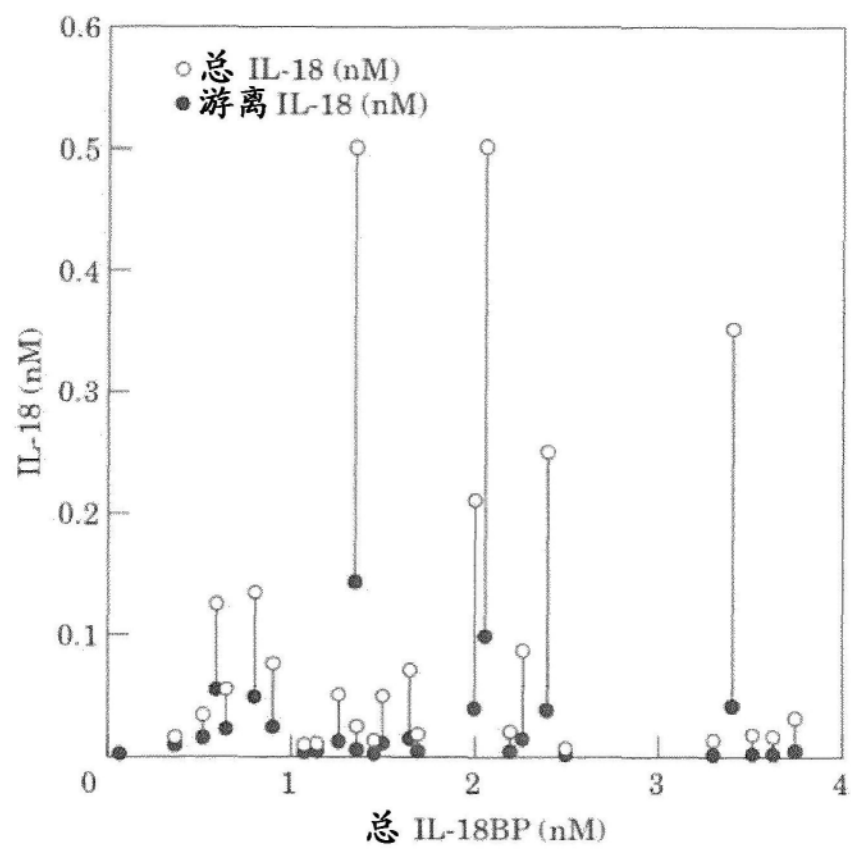


图1

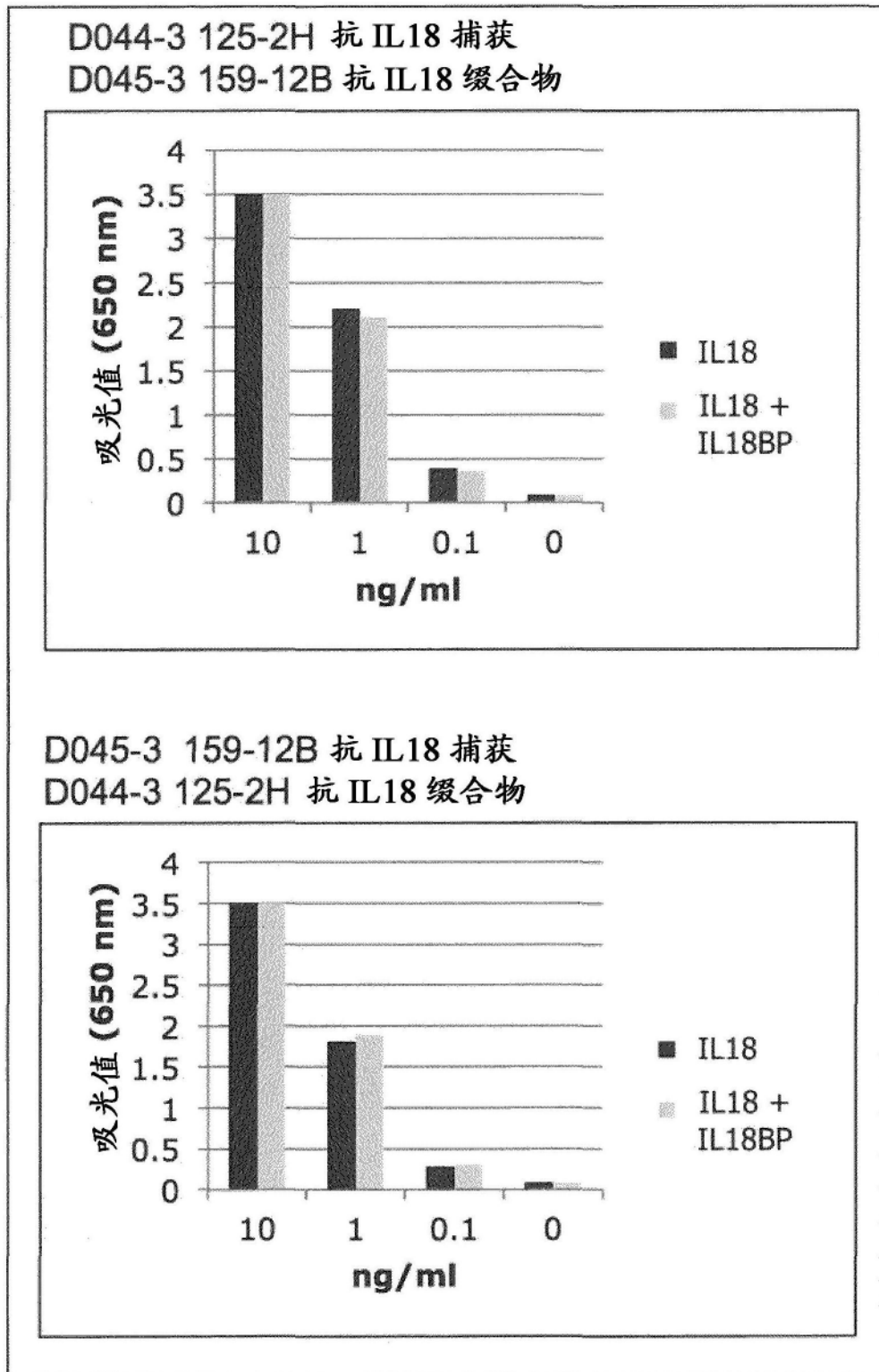


图2

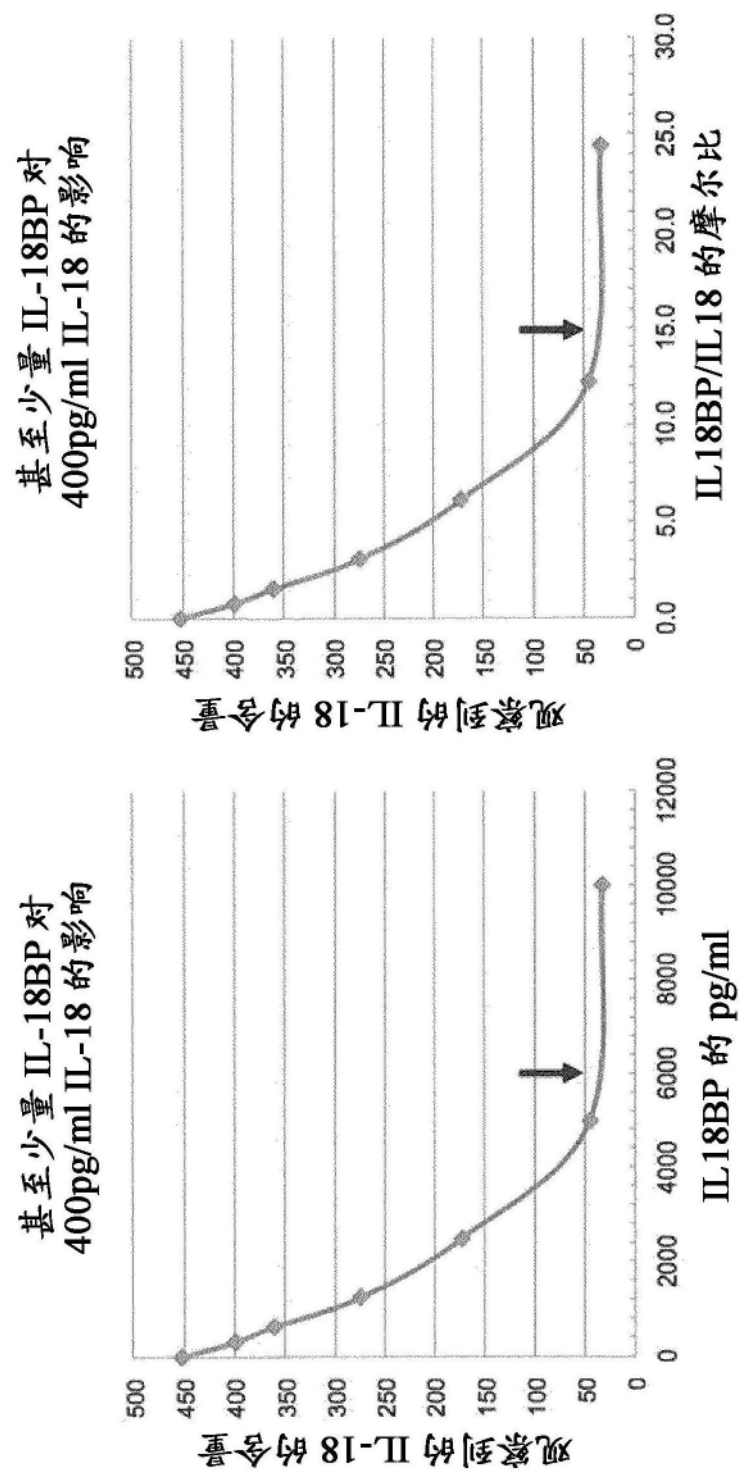


图3

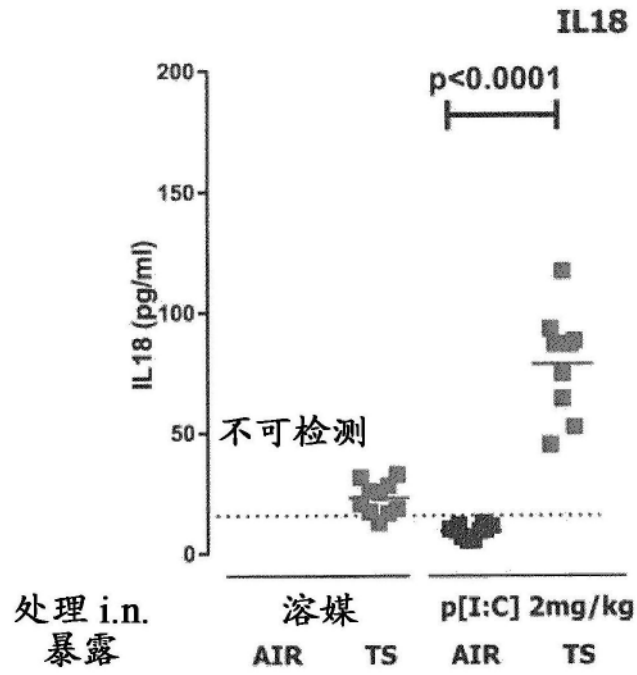


图4

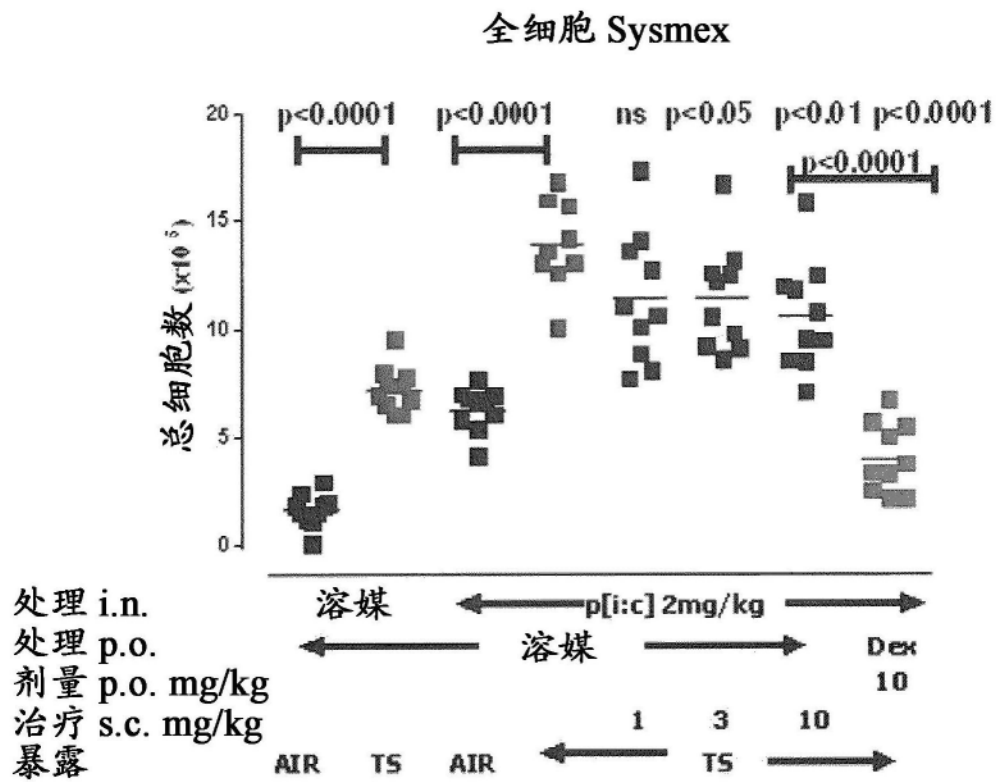


图5

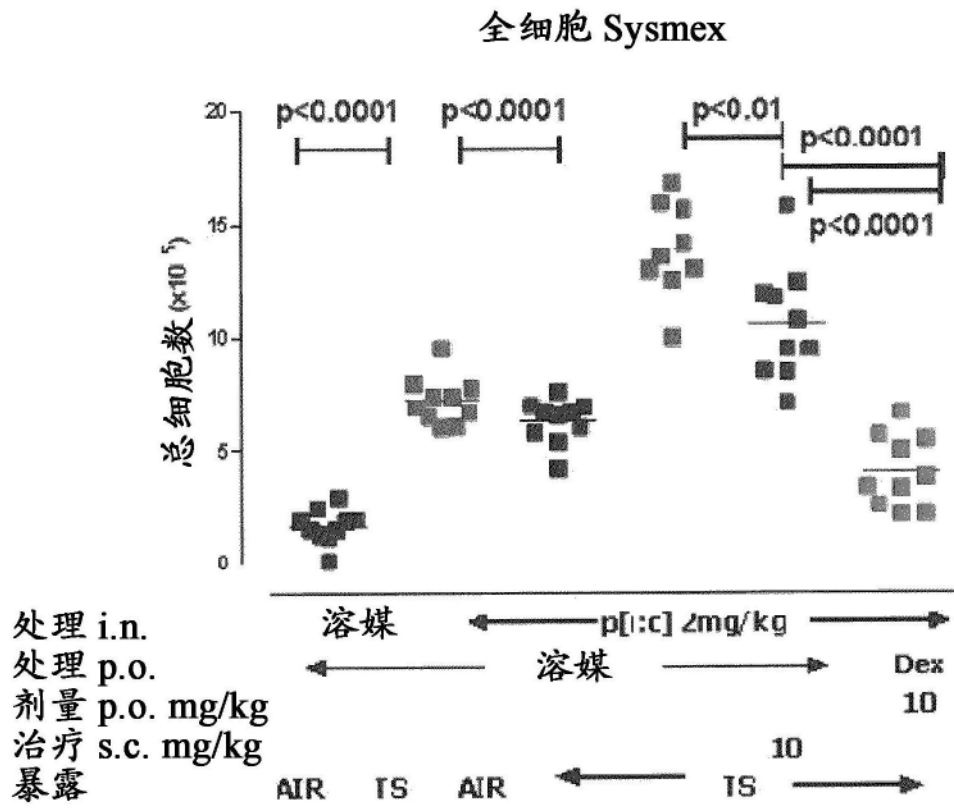


图6

嗜中性粒细胞 Sysmex

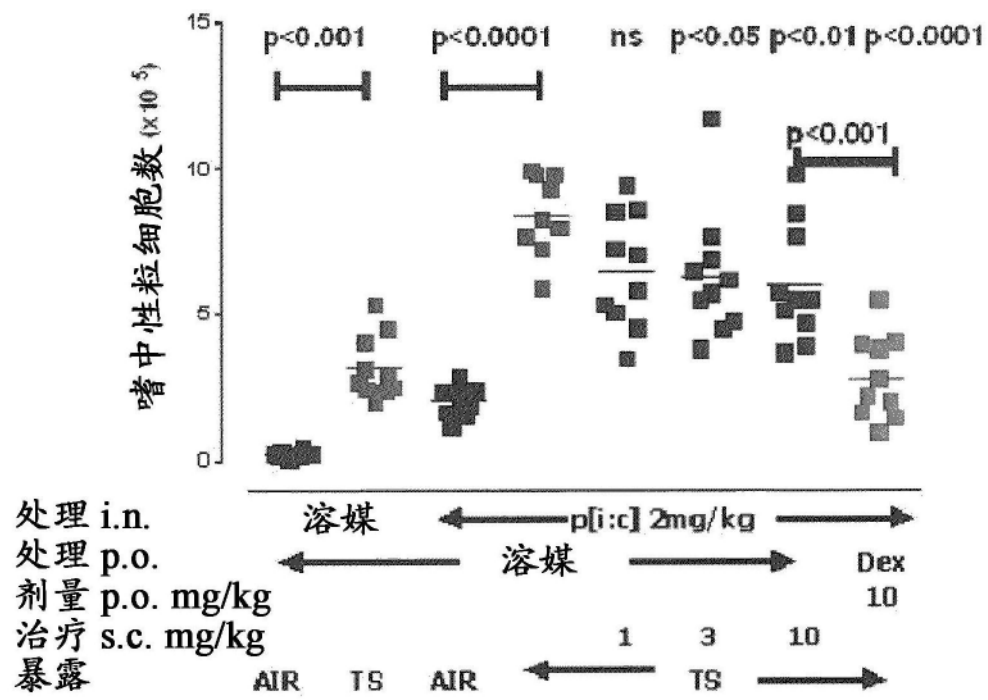


图7

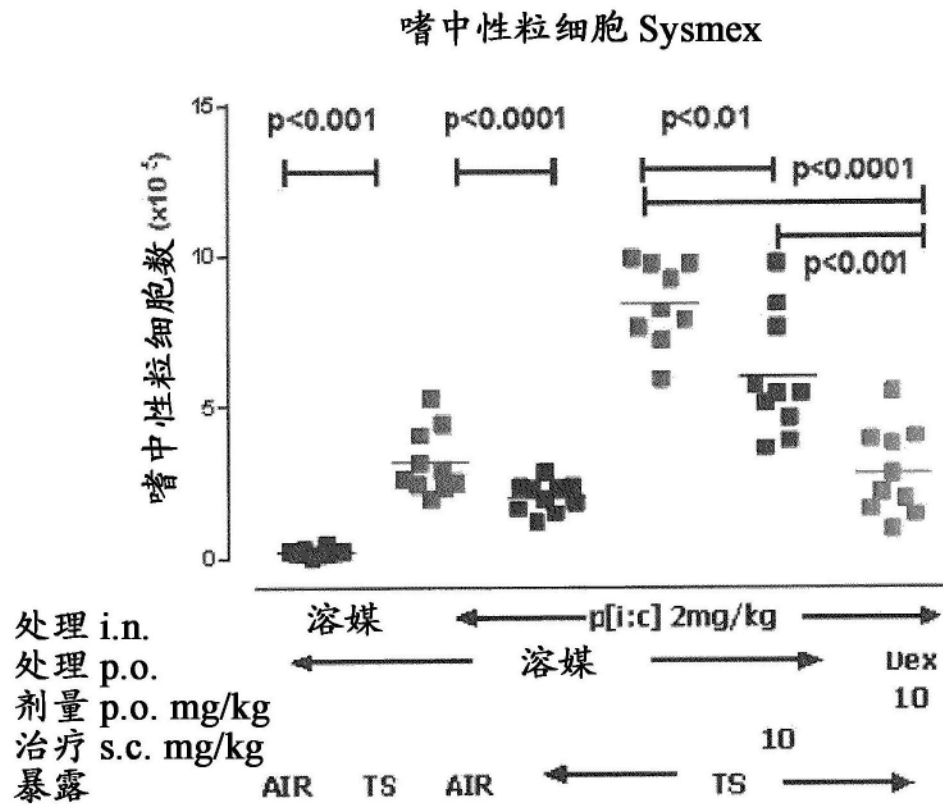


图8

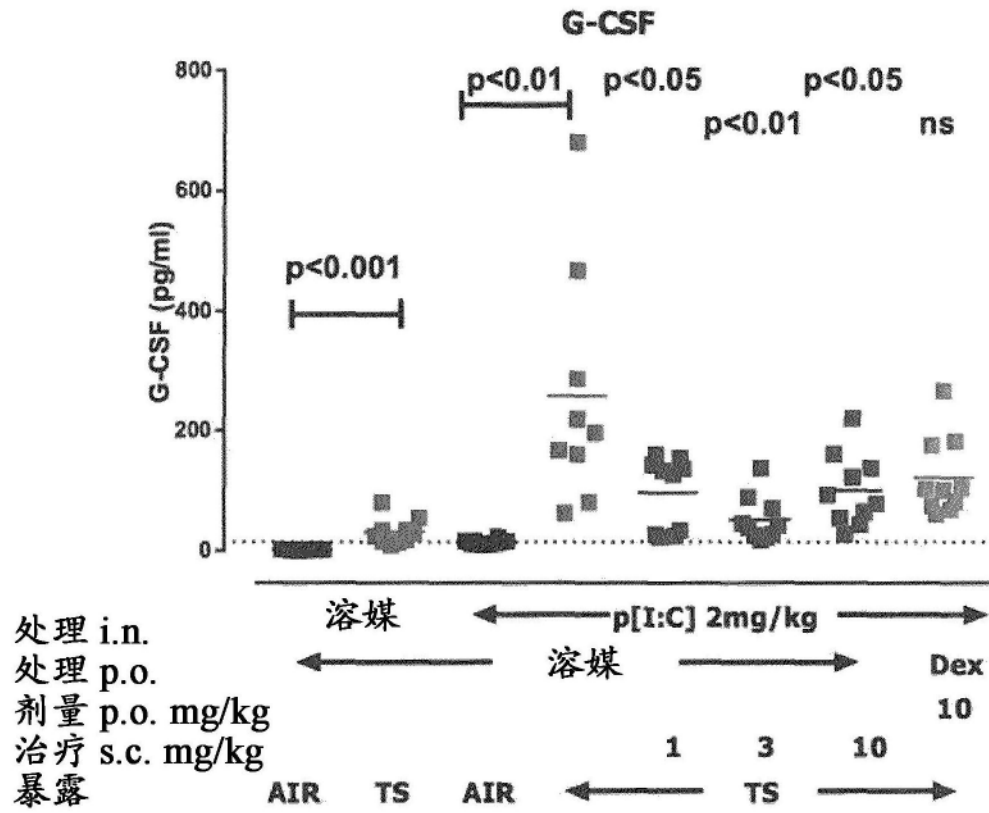


图9

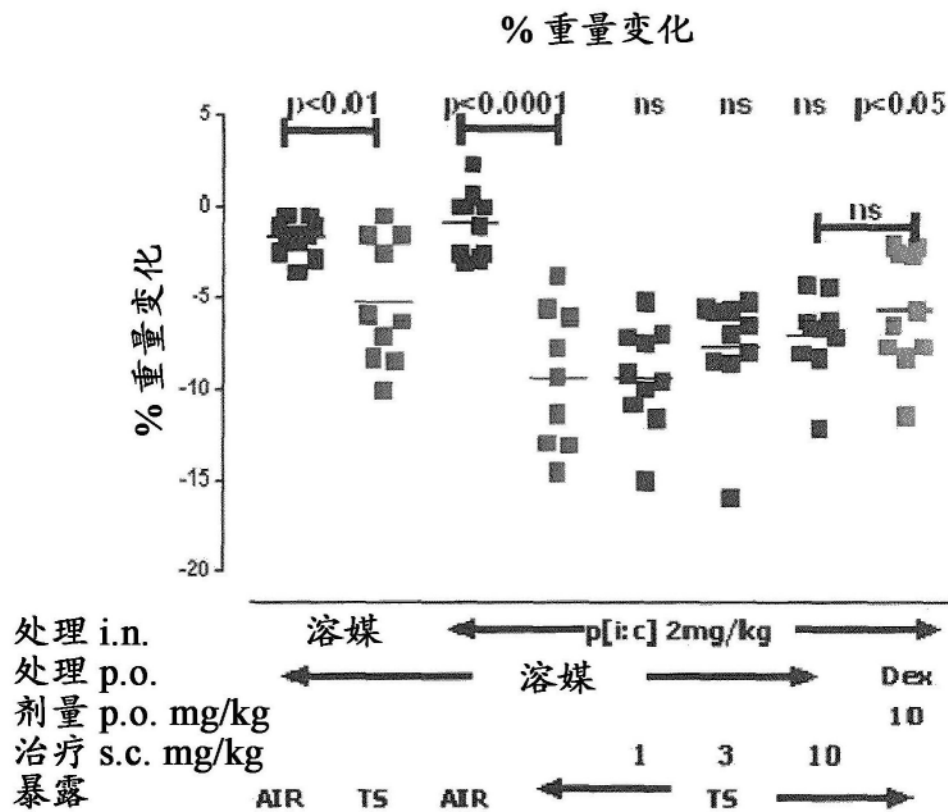


图10

131B4-2

VH 氨基酸序列: (SEQ ID NO: 387)

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFKIKDTYIHWLKQRPEQGLEWIGRIDPANG
NTIYGSKFQGKATITADTSSNTAYIQLSSLTSGDTAVYFCAGYVWFAYWGQGTLLTV
 SA

VK 氨基酸序列: (SEQ ID NO: 19)

DAVLTQTPLSLPVSLGDQASISCTTSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVS
DRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLMITRVEAEDLG VYFCSQSSLPVWTFGGGTKLEVK

图11

人白介素 -18 结合蛋白同种型 (Kim SH 等 2000)**同种型 a**

TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG
TSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGTQL
CKALVLEQLT PALHSTNFSC VLVDPEQVVQ RHVVLAQLWA GLRATLPPTQ
EALPSSHSSP QQQG (SEQ ID NO 7)

MW = 17630

pI = 6.37

同种型 b

TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPL
SWAEGNLAPH PRSPALQPQQ STAAGLRLST GPAAQ (SEQ ID NO 388)

MW = 8751

pI = 6.44

同种型 c

TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG
TSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGTQL
CKALVLEQLT PALHSTNFSC VLVDPEQVVQ RHVVLAQLWV RSPRRGLQEQ
EELCFHMGWK GGLCQSSL (SEQ ID NO 389)

MW: 18404

pI: 6.82

同种型 d

TPVSQTTTAA TASVRSTKDP CPSQPPVFPA AKQCPALEVT WPEVEVPLNG
TSLSCVACS RFPNFSILYW LGNGSFIEHL PGRLWEGSTS RERGSTGWAE
GNLAPHPRSP ALQPQQSTAA GRLSTGPAAA QP (SEQ ID NO 390)

MW: 13896

pI: 7.64

图12