



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112218895 A

(43) 申请公布日 2021.01.12

(21) 申请号 201980037687.7

(22) 申请日 2019.04.10

(30) 优先权数据

62/655,417 2018.04.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2019/059171 2019.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/197506 EN 2019.10.17

(71) 申请人 健玛保

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 M. 詹马特 E. 布雷杰 U. 福斯曼

T. 阿马迪 J. 博舒伊曾 D. 皮珀

N. 彭切瓦

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 张文辉

(51) Int. Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

权利要求书13页 说明书53页

序列表63页 附图5页

(54) 发明名称

用于癌症治疗的AXL特异性抗体

(57) 摘要

本公开涉及用于治疗癌症的抗AXL抗体、免疫缀合物和组合物,所述癌症对,预测对或者变得对用程序性细胞死亡-1/程序性细胞死亡-1配体(PD-1/PD-L1)抑制剂的治疗有抗性。

1. 与人AXL结合的抗体或包含所述抗体的抗体-药物缀合物(ADC),其用于治疗受试者中的癌症,其中

-所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

-所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

-所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

2. 根据权利要求1使用的抗体或ADC,其中所述配体是程序性细胞死亡配体1(PD-L1)或程序性细胞死亡配体2(PD-L2)。

3. 根据权利要求1或2使用的抗体或ADC,其中所述抑制剂选自下组:结合PD-1的抗体,如单克隆抗体,结合PD-L1的抗体,如单克隆抗体以及结合PD-L2的抗体,如单克隆抗体。

4. 根据权利要求1使用的抗体或ADC,其中所述癌症是实体瘤,如转移性实体瘤,如转移性局部晚期肿瘤。

5. 根据权利要求1或2使用的抗体或ADC,其中所述癌症是选自下组的肿瘤:黑素瘤、癌瘤、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤、胶质瘤、血液学肿瘤和淋巴样组织肿瘤。

6. 根据权利要求1或2使用的抗体或ADC,其中所述实体瘤选自下组:黑素瘤、癌瘤(如头和颈鳞状细胞癌(SCCHN))、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤和胶质瘤。

7. 根据权利要求1或2使用的抗体或ADC,其中所述实体瘤选自下组:癌瘤、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、横纹肌肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤和胶质瘤。

8. 根据权利要求1或2使用的抗体或ADC,其中所述癌症选自下组:子宫内膜/宫颈癌、肺癌(如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、甲状腺癌、结肠癌、肾脏癌(kidney cancer)、肾癌(renal cancer)、卵巢癌、乳腺癌(如雌激素受体alpha阴性癌症、雌激素受体alpha阳性癌症或三阴性乳腺癌;即对雌激素受体(ER-)、孕酮受体(PR-)和人表皮生长因子受体2(HER2-)测试呈阴性的乳腺癌)、食管癌、皮肤癌、黑素瘤(如恶性黑素瘤)、胰腺癌(如不可切除的晚期或转移性胰腺癌)、胃肠道间质瘤(GIST)和血液学癌症(如白血病;例如急性淋巴细胞性白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞性白血病或慢性髓样白血病)。

9. 根据权利要求1使用的抗体或ADC,其中所述癌症是除黑素瘤以外的转移性实体瘤。

10. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述受试者在最后一次用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的先前治疗期间或之后具有得到证明的进行性疾病。

11. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的所述治疗的抗性、不能响应所述治疗或自所述治疗的复发与AXL的表达增加有关。

12. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂选自下组:Opdivo/纳武单抗(Nivolumab)(Bristol-

Myers Squibb)、Keytruda/派姆单抗 (pembrolizumab) (Merck&Co)、Amp-514/MEDI0680 (Amplimmune)、BGB-A317 (BeiGene)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesaro/AnaptysBio)、CBT-501/genolimzumab (Genor Bio/CBT Pharma)、PF-06801591 (Pfizer)、JS-001 (Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210 (Incyte corp)、PDR001 (Novartis)、BCD-100 (BioCad)、AGEN2034 (Agenus)、IBI-308 (Innovent Biologics)、BI-754091 (Boehringer Ingelheim)。

13. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂选自下组: Tecentriq/RG7446; MPDL-3280A、阿特珠单抗 (atezolizumab) (Roche)、Imfinzi/MEDI-4736/德瓦鲁单抗 (durvalumab) (AstraZeneca)、Bavencio/MSB-0010718C/阿维鲁单抗 (avelumab) (Merck Serono/Pfizer)、KN-035- (3DMed/Alphamab Co)、CX-072 (CytomX)、LY-3300054 (Eli Lilly)、MSB0011359C*/M-7824 (Merck KGaA)、FAZ053 (Novartis)、SHR-1316 (Atridia) 和 CA-170 (Aurigene/Curis)。

14. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体或所述ADC作为单一疗法向所述受试者提供。

15. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体或所述ADC作为联合疗法的一部分向所述受试者提供。

16. 根据前述权利要求中任一项使用的ADC,其中所述ADC包含治疗性部分,所述治疗性部分是任选地用接头与所述抗体连接的细胞毒性剂、化学治疗性药物或放射性同位素。

17. 根据前述权利要求中任一项使用的ADC,其中所述治疗性部分是细胞毒性剂,其任选地用接头与所述抗体连接。

18. 根据权利要求17使用的ADC,其中所述细胞毒性剂用可切割的接头与所述与人AXL结合的抗体连接,所述可切割的接头如N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫基)-戊酸盐/酯 (SSP)、马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基 (mc-vc-PAB) 或AV-1K-锁缬氨酸-瓜氨酸。

19. 根据权利要求17至18中任一项使用的ADC,其中所述细胞毒性剂用不可切割的接头与所述与人AXL结合的抗体连接,所述不可切割的接头如琥珀酰亚胺基-4 (N-马来酰亚胺甲基) 环己烷-1-羧酸盐/酯 (MCC) 或马来酰亚胺己酰基 (MC)。

20. 根据权利要求17至19中任一项使用的ADC,其中所述细胞毒性剂选自下组: DNA靶向剂,例如DNA烷基化剂和交联剂,如加利车霉素 (calicheamicin)、杜卡霉素 (duocarmycin)、拉奇霉素 (rachelmycin) (CC-1065)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯二氮杂卓 (benzodiazepine) (PBD) 和吲哚苯并二氮杂卓 (indolinobenzodiazepine) (IGN); 微管靶向剂,如duostatin, 如duostatin-3、瑞奥西汀 (auristatin), 如一甲基瑞奥西汀E (monomethylauristatin E) (MMAE) 和一甲基瑞奥西汀F (MMAF)、海兔毒素 (dolastatin)、美登素 (maytansine)、N(2')-去乙酰基-N(2')-(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素 (DM1) 和tubulysin; 和核苷类似物; 或其类似物、衍生物或前药。

21. 根据权利要求17至20中任一项使用的ADC,其中,

(a) 所述接头是可切割的,并且所述细胞毒性剂具有旁观者杀伤 (bystander kill) 能力;

- (b) 所述接头是可切割的,并且所述细胞毒性剂不具有旁观者杀伤能力;
- (c) 所述接头是不可切割的,并且所述细胞毒性剂具有旁观者杀伤能力;或
- (d) 所述接头是不可切割的,并且所述细胞毒性剂不具有旁观者杀伤能力。

22. 根据权利要求16至21中任一项使用的ADC,其中所述接头是mc-vc-PAB,并且所述细胞毒性剂是MMAE。

23. 根据权利要求16至22中任一项使用的ADC,其中所述接头是SSP,并且所述细胞毒性剂是DM1。

24. 根据权利要求17至21中任一项使用的ADC,其中所述细胞毒性剂是duostatin-3。

25. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体不与生长停滞特异性6 (Gas6) 竞争结合人AXL。

26. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中通过竞争测定法,在存在Gas6的情况下与人AXL的最大抗体结合为在不存在Gas6的情况下的结合的至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%,如100%,其中在与Gas6和与Gas6一起预温育的A431细胞上确定所述与人AXL结合的抗体和所述Gas6之间的竞争。

27. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与人AXL的结合亲和力(K_D)的范围为 0.3×10^{-9} 至 63×10^{-9} M,任选地其中用使用可溶性AXL细胞外结构域的生物层干涉术来测量所述结合亲和力。

28. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与AXL的解离速率为 9.7×10^{-5} 至 $4.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$,任选地其中通过使用可溶性重组AXL细胞外结构域的生物层干涉术来测量所述解离速率。

29. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述人AXL的氨基酸序列如SEQ ID NO:130中所指定。

30. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其与如SEQ ID NO:147中所指定的食蟹猴AXL结合。

31. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含选自下组的VH区和VL区:

(a) VH区,其分别包含SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列[107];

(b) VH区,其分别包含SEQ ID No.:46、47和48的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:49、AAS和50的CDR1、CDR2和CDR3序列[148];

(c) VH区,其分别包含SEQ ID No.:114、115和116的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:117、DAS和118的CDR1、CDR2和CDR3序列[733];

(d) VH区,其分别包含SEQ ID No.:51、52和53的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:55、GAS和56的CDR1、CDR2和CDR3序列[154];

(e) VH区,其分别包含SEQ ID No.:51、52和54的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:55、GAS和56的CDR1、CDR2和CDR3序列[154-M103L];

(f) VH区,其分别包含SEQ ID No.:57、58和59的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:60、GAS和61的CDR1、CDR2和CDR3序列[171];

(g) VH区,其分别包含SEQ ID No.:62、63和64的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分

别包含SEQ ID No.:65、GAS和66的CDR1、CDR2和CDR3序列[172];

(h) VH区,其分别包含SEQ ID No.:67、68和69的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:70、GAS和71的CDR1、CDR2和CDR3序列[181];

(i) VH区,其分别包含SEQ ID No.:72、73和75的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:76、ATS和77的CDR1、CDR2和CDR3序列[183];

(j) VH区,其分别包含SEQ ID No.:72、74和75的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:76、ATS和77的CDR1、CDR2和CDR3序列[183-N52Q];

(k) VH区,其分别包含SEQ ID No.:78、79和80的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:81、AAS和82的CDR1、CDR2和CDR3序列[187];

(l) VH区,其分别包含SEQ ID No.:83、84和85的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:86、GAS和87的CDR1、CDR2和CDR3序列[608-01];

(m) VH区,其分别包含SEQ ID No.:88、89和90的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:91、GAS和92的CDR1、CDR2和CDR3序列[610-01];

(n) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、94和95的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:96、GAS和97的CDR1、CDR2和CDR3序列[613];

(o) VH区,其分别包含SEQ ID No.:98、99和100的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:101、DAS和102的CDR1、CDR2和CDR3序列[613-08];

(p) VH区,其分别包含SEQ ID No.:103、104和105的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:106、GAS和107的CDR1、CDR2和CDR3序列[620-06];

(q) VH区,其分别包含SEQ ID No.:108、109和110的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726];

(r) VH区,其分别包含SEQ ID No.:108、109和111的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726-M101L];

(s) VH区,其分别包含SEQ ID No.:41、42和43的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:44、AAS和45的CDR1、CDR2和CDR3序列[140];

(t) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、94和95的CDR1、CDR2和CDR3序列以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:128、XAS和129的CDR1、CDR2和CDR3序列,其中X为D或G[613/613-08];

(u) VH区,其分别包含SEQ ID No.:46、119和120的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:49、AAS和50的CDR1、CDR2和CDR3序列[148/140];

(v) VH区,其分别包含SEQ ID No.:123、124和125的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:60、GAS和61的CDR1、CDR2和CDR3序列[171/172/181];和

(w) VH区,其分别包含SEQ ID No.:121、109和122的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726/187];和

(x) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、126和127的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:96、GAS和97的CDR1、CDR2和CDR3序列[613/608-01/610-01/620-06]。

32. 根据前述权利要求中任一项使用的ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含

(a) VH区,其分别包含SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列,和

(b) VL区,其分别包含SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列[107]。

33. 根据前述权利要求中任一项使用的ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含选自下组的VH区和VL区:

(a) VH区,其与SEQ ID No:1至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:2至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[107];

(b) VH区,其与SEQ ID No:5至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:6至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[148];

(c) VH区,其与SEQ ID No:34至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:35至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[733];

(d) VH区,其与SEQ ID No:7至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:9至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[154];

(e) VH区,其与SEQ ID No:10至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:11至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[171];

(f) VH区,其与SEQ ID No:16至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:18至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[183];

(g) VH区,其与SEQ ID No:25至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:26至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[613];

(h) VH区,其与SEQ ID No:31至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:33至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[726];

(i) VH区,其与SEQ ID No:3至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:4至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[140];

(j) VH区,其与SEQ ID No:8至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:9至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[154-M103L];

(k) VH区,其与SEQ ID No:12至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:13至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[172];

(l) VH区,其与SEQ ID No:14至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:15至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[181];

(m) VH区,其与SEQ ID No:17至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:18至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[183-N52Q];

(n) VH区,其与SEQ ID No:19至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:20至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[187];

(o) VH区,其与SEQ ID No:21至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:22至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[608-01];

(p) VH区,其与SEQ ID No:23至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:24至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[610-01];

(q) VH区,其与SEQ ID No:27至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:28至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[613-08];

(r) VH区,其与SEQ ID No:29至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:30至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[620-06];

和

(s) VH区,其与SEQ ID No:32至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:33至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[726-M101L]。

34.根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体的所述至少一个结合区包含选自下组的VH区和VL区:

- (a) 包含SEQ ID No:1的VH区和包含SEQ ID No:2的VL区[107];
- (b) 包含SEQ ID No:5的VH区和包含SEQ ID No:6的VL区[148];
- (c) 包含SEQ ID No:34的VH区和包含SEQ ID No:35的VL区[733];
- (d) 包含SEQ ID No:7的VH区和包含SEQ ID No:9的VL区[154];
- (e) 包含SEQ ID No:10的VH区和包含SEQ ID No:11的VL区[171];
- (f) 包含SEQ ID No:16的VH区和包含SEQ ID No:18的VL区[183];
- (g) 包含SEQ ID No:25的VH区和包含SEQ ID No:26的VL区[613];
- (h) 包含SEQ ID No:31的VH区和包含SEQ ID No:33的VL区[726];
- (i) 包含SEQ ID No:3的VH区和包含SEQ ID No:4的VL区[140];
- (j) 包含SEQ ID No:8的VH区和包含SEQ ID No:9的VL区[154-M103L];
- (k) 包含SEQ ID No:12的VH区和包含SEQ ID No:13的VL区[172];
- (l) 包含SEQ ID No:14的VH区和包含SEQ ID No:15的VL区[181];
- (m) 包含SEQ ID No:17的VH区和包含SEQ ID No:18的VL区[183-N52Q];
- (n) 包含SEQ ID No:19的VH区和包含SEQ ID No:20的VL区[187];
- (o) 包含SEQ ID No:21的VH区和包含SEQ ID No:22的VL区[608-01];
- (p) 包含SEQ ID No:23的VH区和包含SEQ ID No:24的VL区[610-01];
- (q) 包含SEQ ID No:27的VH区和包含SEQ ID No:28的VL区[613-08];
- (r) 包含SEQ ID No:29的VH区和包含SEQ ID No:30的VL区[620-06];和
- (s) 包含SEQ ID No:32的VH区和包含SEQ ID No:33的VL区[726-M101L]。

35.根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体的所述至少一个结合区包括包含SEQ ID No:1的VH区和包含SEQ ID No:2的VL区[107]。

36.根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包括包含分别为SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;和包含分别为SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区[107]。

37.根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体与AXL上的表位结合,其中所述表位由权利要求31至36中任一项所定义的任一抗体识别。

38.根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与AXL的Ig1结构域或Ig1样结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置L121至Q129或T112至Q124的一个或多个氨基酸。

39.根据权利要求1至37中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与AXL的Ig2结构域或Ig2样结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置D170的氨基酸,或者D179和对应于位置T182至R190的一个或多个氨基酸的组合。

40.根据权利要求1至37中任一项使用的ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与人AXL的

FN1结构域或FN样结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置Q272至A287和G297至P301的一个或多个氨基酸。

41. 根据权利要求1至37中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与人AXL的FN2结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置A359、R386的氨基酸和对应于位置Q436至K439的一个或多个氨基酸。

42. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述ADC能够在SKMe1-147人异种移植小鼠模型和/或BLM黑素瘤异种移植模型中诱导肿瘤消退。

43. 根据权利要求42使用的抗体或ADC,其中所述SKMe1-147人异种移植小鼠模型和/或所述BLM黑素瘤异种移植模型对抗PD-1治疗有抗性,所述抗PD-1治疗如用程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗。

44. 根据权利要求42或43使用的抗体或ADC,其中如本文实施例5中所述或基本上如本文实施例5中所述产生所述SKMe1-14人异种移植小鼠模型。

45. 根据权利要求42或43使用的抗体或ADC,其中如本文实施例6中所述或基本上如本文实施例6中所述产生所述BLM黑素瘤异种移植模型。

46. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的同种型的重链。

47. 根据权利要求46使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体的同种型是IgG1, 如人IgG1, 任选地同种异型IgG1m(f)。

48. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体是单克隆抗体或其抗原结合片段,如全长单克隆抗体,如全长单克隆IgG1,κ抗体。

49. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体是人源化抗体或人抗体。

50. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体是Enapotamab。

51. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述ADC是Enapotamab vedotin。

52. 根据权利要求1至43中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体是效应功能缺陷抗体、稳定化的IgG4抗体或单价抗体。

53. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体的重链已经被修饰,使得整个铰链区已缺失。

54. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体的序列已经被修饰,使得其不包含用于N-连接的糖基化的任何接纳位点。

55. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体是单链抗体。

56. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体是双特异性抗体,其包含根据前述权利要求中任一项的抗体的第一结合区以及与所述第一结合区结合不同的靶标或表位的第二结合区。

57. 根据权利要求49使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的双特异性抗体包含第一和第二重链,所述第一和第二重链中的每一个至少包含铰链区、CH2和CH3区,其中在所述第一重链中,与选自人IgG1重链中K409、T366、L368、K370、D399、F405和Y407的位置相对应

的位置中的至少一个氨基酸已被取代,且在所述第二重链中,与选自人IgG1重链中F405、T366、L368、K370、D399、Y407和K409的位置相对应的位置中的至少一个氨基酸已被取代,并且其中所述第一重链和第二重链的取代不在相同的位置中。

58. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中在所述第一重链中与人IgG1重链中K409相对应的位置中的氨基酸是R,并且在所述第二重链中与人IgG1重链中的F405相对应的位置中的氨基酸是L,或反之亦然。

59. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在配制剂中,如包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的配制剂,如药物配制剂。

60. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在冻干配制剂中。

61. 根据权利要求53使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂通过冻干包含所述抗体或ADC和一种或多种赋形剂的水性配制剂能获得或获得,其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

62. 根据权利要求53至54中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂通过冻干水性配制剂能获得或获得,所述水性配制剂包含所述抗体或ADC以及

- a. 在所述水性配制剂中提供约5和约7之间的pH的缓冲剂;
- b. 至少一种填充剂;和
- c. 至少一种非还原糖,其与固态的所述抗体或ADC形成无定形相。

63. 根据权利要求54至55中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性制剂不含任何表面活性剂。

64. 根据权利要求54至56中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含选自下组的缓冲剂:组氨酸、柠檬酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、琥珀酸盐、乙醇酸盐、碳酸和磷酸盐,或其任意组合,其中所述水性配制剂的pH在约5至约7的范围内。

65. 根据权利要求54至57中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含组氨酸缓冲剂。

66. 根据权利要求54至58中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含浓度为约5mM至约100mM的缓冲剂,如约10mM至约50mM的缓冲剂,如约20mM至约40mM,如约28mM至约32mM,如约30mM缓冲剂。

67. 根据权利要求53至59中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂包含选自甘露醇、甘氨酸及其组合的填充剂。

68. 根据权利要求53至60中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂包含甘露醇。

69. 根据权利要求54至61中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含浓度为约1% (w/v) 至约5% (w/v) 的填充剂,如约2% (w/v) 至约4% (w/v),如约2.5% (w/v) 至约3.5% (w/v),如约3% (w/v)。

70. 根据权利要求53至62中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含浓度为约50mM至约300mM的填充剂,如约100mM至约225mM,如约150mM至约180mM,如约165mM。

71. 根据权利要求53至63中任一项使用的抗体或ADC,其中前述权利要求中任一项的冻干配制剂,其包含选自蔗糖、海藻糖及其组合的非还原糖。

72. 根据权利要求53至64中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂包含蔗糖。

73. 根据权利要求54至65中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含浓度为约0.5% (w/v) 至约7% (w/v) 的非还原糖,如约0.5% (w/v) 至约4% (w/v),如约1% (w/v) 至约3% (w/v) 或约2.5%至约3.5%,如约3% (w/v)。

74. 根据权利要求54至66中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂包含浓度为约15mM至约200mM的非还原糖,如约30mM至约150mM,如80mM至约100mM,如约70至约90mM,如约84mM至约92mM的蔗糖,如约88mM。

75. 根据权利要求53至67中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂通过冻干水性配制剂能获得或获得,其中所述水性配制剂中的所述抗体或ADC浓度为约5mg/mL至约30mg/mL,如约7mg/mL至约20mg/mL,如约8mg/mL至约15mg/mL,如约9mg/mL至约11mg/mL,如约10mg/mL。

76. 根据权利要求53至68中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂通过冻干水性配制剂能获得或获得,所述水性配制剂中pH的范围为约5.5至6.5,如约6。

77. 根据权利要求53至69中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂通过冻干水性配制剂能获得或获得,所述水性配制剂具有约5至约7的pH,且包含

- a. 约5mg/mL至约30mg/mL的所述抗体或ADC;
- b. 约10mM至约50mM的组氨酸;
- c. 约30mM至约150mM的蔗糖或海藻糖;和
- d. 约150mM至约180mM的甘露醇或甘氨酸。

78. 根据权利要求54至70中任一项使用的抗体或ADC,其中所述水性配制剂具有在约5.5至约6.5的范围内的pH,且包含

- a. 约9mg/mL至约11mg/mL的所述抗体或ADC,如约10mg/mL的所述抗体或ADC;
 - b. 约20mM至约40mM的组氨酸,如约30mM的组氨酸;
 - c. 约80mM到约100mM的蔗糖,如约88mM的蔗糖;和
 - d. 约150mM至约180mM的甘露醇,如约165mM;并且
- 其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

79. 根据权利要求54至71中任一项使用的抗体或ADC,其中对于药物用途,所述冻干配制剂中的所述抗体或ADC在2-8°C,如在5°C下稳定至少6个月,如至少9个月,如至少15个月,或优选至少18个月,或甚至更优选至少24个月,或最优选至少36个月。

80. 根据权利要求54至72中任一项使用的抗体或ADC,其中当所述冻干配制剂在5°C下储存至少6个月,如至少9个月,如至少15个月,或优选至少18个月,或甚至更优选至少24个月,或最优选至少36个月时,当其具有少于10%的聚集体,如少于5.0%的聚集体,如少于3.0%的聚集体,如少于2.0%的聚集体时,所述冻干配制剂是稳定的。

81. 根据权利要求73使用的抗体或ADC,其中通过尺寸排阻分析、cIEF或两者来确定稳定性。

82. 根据权利要求53至74中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂含有少于3.0%的水分,如少于2.0%的水分,如少于1%的水分,或少于0.5%的水分。

83. 根据权利要求53至75中任一项使用的抗体或ADC,其中所述冻干配制剂不含任何无机盐。

84. 根据权利要求52至76中任一项使用的抗体或ADC,其中所述药物配制剂通过在水性稀释剂中重建如权利要求53至75中任一项中所定义的冻干配制剂获得或能获得。

85. 根据权利要求52至77中任一项使用的抗体或ADC,其中所述药物配制剂具有约5至约7的pH,并且在水性溶液中包含:

- a. 约5mg/mL至约30mg/mL的所述抗体或ADC;
- b. 约10mM至约50mM的组氨酸;
- c. 约30mM至约150mM的蔗糖或海藻糖;和
- d. 约50mM至约300mM的甘露醇或甘氨酸。

86. 根据权利要求52至77中任一项使用的抗体或ADC,其中所述药物配制剂具有在约5.5至约6.5的范围内的pH,且包含:

- a. 约9mg/mL至约11mg/mL的所述抗体或ADC,如约10mg/mL的所述抗体或ADC;
 - b. 约20mM至约40mM的组氨酸,如约30mM的组氨酸;
 - c. 约80mM到约100mM的蔗糖,如约88mM的蔗糖;和
 - d. 约150mM至约180mM的甘露醇,如约165mM;
- 其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

87. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的水性配制剂中,其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

88. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含缓冲剂和至少一种稳定剂的水性配制剂中,其中所述水性配制剂的pH在约5和约7之间并且其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

89. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含缓冲剂的水性配制剂中,所述缓冲剂选自下组:组氨酸、柠檬酸盐、MES、磷酸盐、碳酸、琥珀酸盐、乙醇酸盐或其任何组合,其中所述水性配制剂的pH在约5至约7的范围内。

90. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含组氨酸缓冲剂的水性配制剂中。

91. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含缓冲剂的水性配制剂中,所述缓冲剂的浓度为约10mM至约50mM,如约20mM至约40mM的缓冲剂,如约28mM至约34mM,如约29mM至约31mM,如约30mM。

92. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂选自甘露醇、蔗糖和海藻糖。

93. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂为甘露醇。

94. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂的浓度为约20mM至约200mM,如约30mM至约100mM,如约40mM至约80mM,如约50mM至约60mM,如约55mM。

95. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂选自蔗糖、海藻糖及其组合。

96. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在水性配制剂中,所述水性配制剂不含精氨酸、甘氨酸、谷氨酸、山梨糖醇、海藻糖、蔗糖和氯化钠的任一

种或多种。

97. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中所述抗体或ADC在水性配制剂中, 其中所述抗体或ADC的浓度为约5mg/mL至约40mg/mL, 如约8mg/mL至约35mg/mL, 如约10mg/mL至约30mg/mL, 如约15mg/mL至约25mg/mL, 如约20mg/mL。

98. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中所述抗体或ADC在水性配制剂中, 其中所述水性配制剂的pH在约5.5至6.5的范围内, 如约6。

99. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中所述抗体或ADC在水性配制剂中, 其中所述水性配制剂具有约5至约7的pH, 且包含

- a. 约5mg/mL至约40mg/mL的所述抗体或ADC, 和
- b. 约10mM至约50mM的组氨酸;
- c. 约50mM至约300mM的甘露醇。

100. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中所述抗体或ADC在水性配制剂中, 所述水性配制剂的pH在约5.5至约6.5的范围内, 且包含

- a. 约15mg/mL至约25mg/mL的所述抗体或ADC, 如约20mg/mL的所述抗体或ADC;
- b. 约20mM至约40mM的组氨酸, 如约30mM的组氨酸;
- c. 约50mM至约60mM的甘露醇, 如约55mM,

其中所述水性配制剂不含任何添加的表面活性剂、氨基酸赋形剂、NaCl或其任何组合。

101. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中所述抗体或ADC在冷冻的水性配制剂中, 其通过冷冻权利要求XX至XX中任一项所定义的水性配制剂获得或能获得。

102. 根据前述权利要求中任一项使用的抗体或ADC, 其中以治疗有效量和频率将所述抗体或ADC施用于所述受试者, 如

- 在至少一个周期中, 所述周期包括每三周施用一次, 如在21天周期的第1天; 或
- 在至少一个周期中, 所述周期包括连续三周每周施用一次, 随后是不具有任何ADC施用的一周休息期, 因此每个周期时间为包括所述休息期的28天, 所述施用如在28天周期中的第1、8和15天。

103. 根据权利要求95使用的抗体或ADC, 其中所述21天周期中所述抗体或ADC的剂量为所述受试者的体重的0.6mg/kg和4.0mg/kg之间, 如所述受试者的体重的0.6mg/kg和3.2mg/kg之间, 如约0.6mg/kg的剂量或约0.8mg/kg的剂量或约1.0mg/kg的剂量或约1.2mg/kg的剂量或约1.4mg/kg的剂量或约1.6mg/kg的剂量或约1.8mg/kg的剂量或约2.0mg/kg的剂量或约2.2mg/kg的剂量或约2.4mg/kg的剂量或约2.6mg/kg的剂量或约2.8mg/kg的剂量或约3.0mg/kg的剂量或约3.2mg/kg的剂量。

104. 根据权利要求95使用的抗体或ADC, 其中所述28天周期中所述抗体或ADC的剂量为所述受试者的体重的0.45mg/kg和2.0mg/kg之间, 如0.45mg/kg的剂量或0.5mg/kg的剂量或0.6mg/kg的剂量或0.7mg/kg的剂量或0.8mg/kg的剂量或0.9mg/kg的剂量或1.0mg/kg的剂量或1.1mg/kg的剂量或1.2mg/kg的剂量或1.3mg/kg的剂量或1.4mg/kg的剂量或1.5mg/kg的剂量或1.6mg/kg的剂量或1.7mg/kg的剂量或1.8mg/kg的剂量或1.9mg/kg的剂量或2.0mg/kg的剂量。

105. 根据权利要求95至97中任一项使用的抗体或ADC, 其中21天周期的数目或28天周期的数目在2和48之间, 如2和36之间, 如2和24之间, 如2和15之间, 如2和12之间, 如2个周

期,3个周期,4个周期,5个周期,6个周期,7个周期,8个周期,9个周期,10个周期,11个周期或12个周期。

106. 根据权利要求1至97中任一项使用的抗体或ADC,其中施用所述抗体或ADC达至少四个28天治疗周期,其中每个治疗周期中以0.45mg/kg体重的剂量,如0.6mg/kg体重,0.8mg/kg体重,1.0mg/kg体重,1.2mg/kg体重,1.4mg/kg体重,1.6mg/kg体重,1.8mg/kg体重,或如2.0mg/kg体重的剂量每周施用一次所述抗体或ADC达连续三周,随后是不具有所述抗体或ADC的任何施用的休息周。

107. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中将所述缀合物每三周一次以约2.0-约2.4mg/kg体重的剂量,或者通过每周给药约0.6-约1.4mg/kg体重达三周,任选地随后是一个无治疗周施用于所述受试者。

108. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中将所述缀合物每三周一次以约2.2mg/kg体重的剂量,或者通过每周给药约1.0mg/kg体重达三周,任选地随后是一个无治疗周施用于所述受试者。

109. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中通过每周给药约0.4-1.0mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

110. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中通过每周给药约0.6-1.0mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

111. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中通过每周给药约0.4-0.8mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

112. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中通过每周给药约0.5-0.7mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

113. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中通过每周给药约0.6mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

114. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中施用的途径是静脉内。

115. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中继续治疗至少直到所述受试者在施用所述缀合物的第一剂量后已经历无进展存活达至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

116. 根据前述权利要求中任一项使用的缀合物,其中继续治疗直到疾病进展或不可接受的毒性。

117. 与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物(ADC),其用于制备用于治疗受试者中癌症的药物,其中

-所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

-所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

-所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

118. 根据权利要求100用于制备药物的抗体或ADC,其中

-所述配体如权利要求2中所定义;

-所述程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂如权利要求3、12和13中任一项所定义;

-所述癌症如权利要求4至9中任一项所定义;

-所述受试者如权利要求10至11中任一项所定义;

-抗体或ADC如权利要求14-58中任一项所定义;

-所述配制剂如权利要求59至101中任一项所定义;和/或

-向所述受试者施用所述抗体或ADC的量和频率如权利要求102至116中任一项所定义。

119. 治疗受试者中癌症的方法,其中

-所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

-所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

-所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发;

所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物(ADC)。

120. 根据权利要求102的治疗癌症的方法,其中

-所述配体如权利要求2中所定义;

-所述程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂如权利要求3、12和13中任一项所定义;

-所述癌症如权利要求4至9中任一项所定义;

-所述受试者如权利要求10至11中任一项所定义;

-抗体或ADC如权利要求14-58中任一项所定义;

-所述配制剂如权利要求59至101中任一项所定义;和/或

-向所述受试者施用所述抗体或ADC的量和频率如权利要求102至116中任一项所定义。

用于癌症治疗的AXL特异性抗体

发明领域

[0001] 本发明涉及结合AXL的抗体、免疫缀合物和包含此类抗体或免疫缀合物的组合物的用途；特别地，所述抗体和免疫缀合物用于治疗已经不能响应抗PD-1/PD-L1治疗或已经不令人满意地响应此类治疗的患者的用途。

[0002] 发明背景

[0003] AXL是一种104-140kDa的跨膜蛋白，其属于哺乳动物受体酪氨酸激酶 (RTK) 的TAM亚家族，并且具有转化能力 (Paccez et al., 2014)。AXL胞外域由两个膜远端N端免疫球蛋白 (Ig) 样域 (Ig1和Ig2域) 和两个膜近端纤连蛋白III型 (FNIII) 重复序列 (FN1和FN2域) 组合组成 (Paccez et al., 2014)。已经在包括胃癌、前列腺癌、卵巢癌和肺癌在内的多种癌症中报告了AXL的增强或从头的表达 (Paccez et al., 2014)。

[0004] AXL可以通过其配体 (维生素K依赖性生长停滞特异性因子6 (Gas6)) 结合而被激活。Gas6与AXL的结合导致AXL二聚化、自磷酸化和随后激活胞内信号传导途径，如PI3K/AKT、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、STAT和NF- κ B级联反应 (Leconet et al., 2013)。在癌细胞中，AXL表达已经与肿瘤细胞的运动性、侵入、迁移有关，并且参与上皮至间充质转化 (EMT) (Linger et al., 2010)。

[0005] 使用例如小分子或抗AXL抗体对AXL和/或其配体Gas6进行靶向抑制可有效用作抗肿瘤疗法 (Linger et al., 2010)。已经描述了抗AXL抗体，它们通过下调受体表达，减少肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡在体内减轻NSCLC和乳腺癌异体移植物生长 (Li et al., 2009; Ye et al., 2010 (a); WO 2011/159980, Genentech)。还已经报告了各种其他抗AXL抗体 (Leconet et al., 2013; Iida et al., 2014; WO 2012/175691, INSERM; WO 2012/175692, INSERM; WO 2013/064685, Pierre Fabré Medicaments; WO 2013/090776, INSERM; WO 2009/063965, Chugai Pharmaceuticals and WO 2010/131733)，包括基于抗AXL抗体和吡咯并苯并二氮杂卓 (PBD) 二聚体的ADC (WO 2014/174111, Pierre Fabré Medicament and Spirogen Sarl)。

[0006] 程序性死亡1 (PD-1) 是268个氨基酸的I型膜蛋白。PD-1是T细胞调节剂CD28/CTLA-4扩展家族的成员，并且提出PD-1及其配体负调节免疫应答。PD-L1是PD1的配体；它在几种癌症中高度表达，并且PD1在癌症免疫逃逸中的作用已得到充分确立。最近，已经开发了許多靶向PD-1和/或PDL-1的癌症免疫治疗剂 (Sunshine&Taube, 2015)。尽管声称抗PD1/PD-L1疗法是可用的最有效的抗癌免疫疗法之一，但已显示接受此类疗法的患者中多达60%表现出原发性抗性。此外，也已经报告了对抗PD1疗法有客观响应的黑素瘤患者中获得性抗性的发生 (O' Donnell et al., 2016)。由于对造成接受抗PD1疗法的患者中抗性的机制知之甚少，因此此类患者可用很少的有效治疗选择。

[0007] 因此，需要治疗癌症的改善的方法，所述癌症对或者预测对或变得对用PD-1/PD-L1抑制剂的治疗有抗性。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的一个目的是提供癌症疗法，用于对程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体和PD-1

受体配体之间的相互作用的治疗具有抗性的受试者或预测有或变得有抗性的受试者。

[0010] 在第一方面,本发明提供了与人AXL结合的抗体或包含所述抗体的抗体-药物缀合物(ADC),其用于治疗受试者中的癌症,其中

[0011] -所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0012] -所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0013] -所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

[0014] 在第二方面,本发明提供了与人AXL结合的抗体或包含所述抗体的抗体-药物缀合物(ADC),用于制备用于治疗受试者中的癌症的药物,其中

[0015] -所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0016] -所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0017] -所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

[0018] 本发明的第三方面提供了治疗受试者中的癌症的方法,其中所述癌症-对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0019] -已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0020] -已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。该方法包括向所述受试者施用治疗有效量的与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物(ADC)。

[0021] 附图简述

[0022] 图1. 在存在肿瘤特异性人T细胞的情况下,在黑素瘤异种移植物模型SkMe1147中IgG1-AXL-107-vcMMAE的抗肿瘤功效,如实施例5所述。用对照T细胞或MART-1T细胞与IgG1-b12-vcMMAE(对照ADC)、IgG1-AXL-107-vcMMAE或IgG1-b12-vcMMAE和抗PD-1(派姆单抗)的组合注射小鼠后的平均肿瘤大小。误差棒显示平均值的标准误差(SEM)。

[0023] 图2. Kaplan-Meyer图显示了SkMe1147模型中不同组中小鼠的存活(肿瘤大小截留>500mm³),如实施例5中所述。

[0024] 图3. 用IgG1-AXL-107-vcMMAE序贯处理的自黑素瘤异种移植物模型SkMe1147选择的小鼠中的肿瘤大小,如实施例5所述。小鼠中的肿瘤大小,所述小鼠最初注射(A)对照T细胞和对照ADC(n=5), (B) MART-1T细胞和对照ADC(n=2)和(C) MART-1T细胞、对照ADC和抗PD-1(n=2),在箭头指示的日期用4mg/kg IgG1-AXL-107-vcMMAE处理。绘制每只小鼠的肿瘤大小。

[0025] 图4. 在存在肿瘤特异性人T细胞的情况下,在黑素瘤异种移植物模型BLM中IgG1-AXL-107-vcMMAE的抗肿瘤功效,如实施例6所述。用对照T细胞或MART-1T细胞与IgG1-b12-

vcMMAE (对照ADC)、IgG1-AXL-107-vcMMAE或IgG1-b12-vcMMAE和抗PD-1 (派姆单抗) 组合注射小鼠后的平均肿瘤大小。误差棒显示平均值的标准误差 (SEM)。

[0026] 图5.Kaplan-Meyer图显示了BLM模型中不同组中小鼠的存活 (肿瘤大小截留>500mm³) ,如实施例6中所述。

[0027] 图6:2期研究的设计,包括剂量的增加和扩展。

[0028] 图7:1Q3W剂量方案设计:每3周一次给药。

[0029] 图8:3Q4W剂量方案设计:每周给药3周,然后1周无治疗。

[0030] 图9:受试者403损伤快照。

[0031] 发明详述

[0032] 定义

[0033] 在第一方面,本发明提供了如本文任何方面或实施方案中定义的与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物 (ADC),用于治疗受试者中的癌症。特别地,抗体或ADC用于治疗先前治疗无效的癌症

[0034] 如本文所用,术语“AXL”或“Axl”是指名为AXL的蛋白质,其也被称为UFO或JTK11,一种分子量为104-140kDa的894个氨基酸的蛋白质,其是哺乳动物TAM受体酪氨酸激酶 (RTK) 亚家族的一部分。由于蛋白质糖基化的潜在差异,分子量是可变的。AXL蛋白由位于蛋白质N末端末端的两个细胞外免疫球蛋白样 (Ig样) 域、两个膜近端细胞外纤连蛋白III型 (FNIII) 域、跨膜域和细胞内激酶域组成。AXL在其配体Gas6结合后,通过AXL胞外域之间不依赖配体的同质相互作用,在存在活性氧的情况下通过自磷酸化 (Korshunov et al., 2012) 或通过EGFR反活化 (Meyer et al., 2013) 而被激活,并在几种肿瘤类型中异常表达。在人中,AXL蛋白由编码SEQ ID NO:130所示氨基酸序列的核酸序列编码 (人AXL蛋白:Swissprot P30530)。对于猕猴AXL蛋白,参见Genbank登录号HB387229.1 (SEQ ID NO:147)。

[0035] 如本文所用,术语“抗体”意指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段或其任一者的衍生物,其具有在典型的生理和/或肿瘤特异性下以相当长的时间段的半衰期特异性结合抗原的能力,例如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约2小时、至少约4小时、至少约8小时、至少约12小时、约24小时或更多、约48小时或更多、约3、4、5、6、7或更多天等,或任何其他相关的功能定义的时间段 (例如足以诱导、促进、增强和/或调节与抗体与抗原结合相关的生理反应和/或足以使抗体内化的时间)。与抗原相互作用的结合区 (或在本文中可以使用的具有相同含义的结合域) 包括免疫球蛋白分子的重链和轻链两者的可变区。抗体 (Ab) 的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞 (例如效应细胞) 和补体系统的成分,例如C1q,即补体激活的经典途径中的第一成分。如上文指出,除非另外说明或与上下文明显矛盾,否则本文所用的术语抗体包括保留与抗原特异性相互作用 (例如结合) 的能力的抗体片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来进行。在术语“抗体”内包括的结合片段的实例包括: (i) Fab' 或Fab片段,由VL、VH、CL和CH1域组成的单价片段,或如WO 2007/059782中所述的单价抗体; (ii) F (ab')₂片段,包含在铰链区通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段; (iii) 基本上由VH和CH1域组成的Fd片段; (iv) 基本上由抗体单臂的VL和VH域组成的Fv片段, (v) dAb片段 (Ward et al., 1989),其基本上由VH域组成,并且也称为域抗体 (Holt et al., 2003); (vi) 骆驼科动物 (camelid) 或纳米抗体 (Revs et al., 2005) 和 (vii) 分离的互补决定区

(CDR)。此外,尽管Fv片段的两个域VL和VH由不同的基因编码,但可以使用重组方法通过合成接头将它们连接起来,所述接头能使它们以一条蛋白链生成,其中VL区和VH区配对形成单价分子(称为单链抗体或单链Fv(scFv),例如参见Bird et al.(1988)和Huston et al.(1988)。除非另有说明或上下文明确指出,否则术语抗体内涵盖此类单链抗体。虽然此类片段通常包含在抗体的含义内,但它们共同且各自独立是本发明的独特特征,表现出不同的生物学特性和用途。在本文中进一步讨论本发明的上下文中的这些和其它有用的抗体片段。还应理解,除非另有说明,术语抗体还包括多克隆抗体、单克隆抗体(mAb)、抗体样多肽,例如嵌合抗体和人源化抗体以及通过任何已知的技术例如酶促裂解、肽合成和重组技术提供的“抗体片段”或“其片段”(抗原结合片段),其保留特异性结合抗原的能力并保留与毒素缀合的能力。产生的抗体可以具有任何同种型。

[0036] 术语“程序性细胞死亡1(PD-1)受体与其配体之间的相互作用的抑制剂”广义上是指任何能够抑制(例如减少或消除)程序性细胞死亡1(PD-1)受体,例如人类程序性细胞死亡1(PD-1)受体与其至少一个配体之间相互作用的试剂。特别地,该术语包括此类试剂,其能够减少或消除对PD-1受体活化的任何响应,包括抑制T淋巴细胞增殖,存活和效应器功能(细胞毒性,细胞因子释放),诱导肿瘤特异性T细胞凋亡,促进CD4⁺T细胞分化为Foxp3⁺调节性T细胞和/或肿瘤细胞对细胞毒性T淋巴细胞(CTL)攻击的抗性。

[0037] 术语“编程性细胞死亡1(PD-1)受体与其配体之间的相互作用的抑制剂”还包括常用术语“PD-1/PD-L1抑制剂”。

[0038] 如本文所用,术语“生长停滞特异性6”或“Gas6”是指分子量为75-80kDa的721个氨基酸的蛋白质,其充当包括AXL在内的TAM受体家族的配体。Gas6由包含多个gamma-羧基谷氨酸残基(Gla)的N端区域组成,这些残基负责与带负电荷的磷脂膜发生特异性相互作用。虽然Gla域对于Gas6与AXL的结合不是必需的,但它对于激活AXL是需要的。Gas6也可以称为“针对AXL的配体”。

[0039] 当在本文中在抗体和Gas6配体的上下文中或在两种或更多种抗体的上下文中使用时,术语“与……竞争”或“与……交叉竞争”表示抗体与配体或另一种抗体竞争,例如,与“参考”抗体竞争与抗原的结合。WO 2016/005593A1 (Genmab) 的实施例2描述了如何测试抗AXL抗体与AXL-配体Gas6的竞争的示例。用于在两种抗体之间交叉竞争的优选参考抗体是那些包含结合区的抗体,所述结合区包含本文中称为107,148,733,154,171,183,613,726,140,154-M103L,172,181,183-N52Q,187,608-01,610-01,613-08,620-06或726-M101L的抗体的VH区和VL区,如表2所示。特别优选的参考抗体是称为107的抗体。

[0040] 如本文所用,术语“免疫球蛋白”是指由两对多肽链,即一对轻(L)低分子量链和一对重(H)链组成的一类结构相关的糖蛋白,所有四条链潜在通过二硫键互相连接。免疫球蛋白的结构是已经完善建立的(参见例如Fundamental Immunology Ch.7 (Paul,W.,ed.,2nd ed.Raven Press,N.Y.(1989))。在免疫球蛋白的结构中,两条重链在所谓的“铰链区”中的二硫键相互连接。与重链相同,每条轻链通常由几个区域组成;轻链可变区(在此缩写为VL区)和轻链恒定区。此外,VH和VL区可以进一步再分成高可变区(或超变区,其在序列上和/或结构上限定的环的形式中可以高度可变),也称作互补决定区(CDR),散布有称作框架区(FR)的更保守的区域。每个VH和VL通常由三个CDR和四个FR构成,以如下的次序从氨基端向羧基端排列:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。CDR序列是根据IMGT定义的(参见Lefranc

et al. (1999) and Brochet et al. (2008))。

[0041] 如本文所用,术语“免疫球蛋白重链”或“免疫球蛋白的重链”是指免疫球蛋白的重链之一。重链通常由定义免疫球蛋白同种型的重链可变区(本文缩写为VH)和重链恒定区(本文缩写为CH)组成。重链恒定区通常由三个域CH1、CH2和CH3组成。

[0042] 如本文所用,术语“免疫球蛋白轻链”或“免疫球蛋白的轻链”是指免疫球蛋白的轻链之一。轻链通常由轻链可变区(本文缩写为VL)和轻链恒定区(本文缩写为CL)组成。轻链恒定区通常由一个域CL组成。

[0043] 如本文所用,术语“单克隆抗体”、“单克隆Ab”、“单克隆抗体组合物”、“单抗”等指具有单个分子组成的抗体分子制备物。单克隆抗体组合物显示对特定表位的单一结合特异性和亲和性。因此,术语“人单克隆抗体”指显示单个结合特异性的抗体,其具有源自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。人单克隆抗体可以通过杂交瘤产生,所述杂交瘤包括与永生化细胞融合的从转基因或转染色体非人动物(例如转基因小鼠)获得的B细胞,该B细胞具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组。

[0044] 当在本文中使用时,术语“全长抗体”指包含所有重链和轻链恒定和可变域的抗体(例如,亲本或变体抗体),所述恒定和可变域对应于通常在该同种型的野生型抗体中发现的域。

[0045] 如本文所用,“同种型”是指由重链恒定区基因编码的免疫球蛋白类别(例如IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE或IgM)。

[0046] 如本文所用,术语“抗原结合区”或“结合区”是指能够结合抗原的抗体区域。抗原可以在溶液中,粘附或结合于表面,或者例如存在于细胞、细菌或病毒体上。除非上下文矛盾,否则术语“抗原”和“靶标”可以在本发明的上下文中互换使用。

[0047] 术语“表位”指能够特异性结合抗体可变域的蛋白质决定簇。表位通常由分子,如氨基酸、糖侧链或其组合的表面分组组成,并且通常具有特定的三维结构特征以及特定的电荷特征。构象和非构象表位的区别在于,在变性溶剂的存在下,与前者的结合而非后者的结合丧失。表位可以包含直接参与结合的氨基酸残基和其他不直接参与结合的氨基酸残基,例如被特异性抗原结合肽有效阻断或覆盖的氨基酸残基(换言之,氨基酸残基在特异性抗原结合肽的印迹内)。

[0048] 如本文所用,术语“结合”指抗体与预定抗原或靶标的结合,通常以对应于约 10^{-6} M或更小,例如 10^{-7} M或更小,例如约 10^{-8} M或更小,例如约 10^{-9} M或更小,约 10^{-10} M或更小,约 10^{-11} M或甚至更小的 K_D 的结合亲和力结合,当通过例如表面等离子共振(SPR)技术使用抗原作为配体和蛋白质作为分析物的BIAcore 3000仪器中测定时,并以对应于比其与除预定抗原或紧密相关抗原以外的非特异性抗原(例如,BSA,酪蛋白)结合的亲和力低至少10倍,例如低至少100倍,例如低至少1,000倍,例如低至少10,000倍,例如低至少100,000倍的 K_D 的亲和力与预定抗原结合。亲和力较低的量取决于蛋白质的 K_D ,因此,当蛋白质的 K_D 非常低(即蛋白质具有高度特异性)时,则对抗原的亲和力比对非特异性抗原的亲和力低的量可以是至少10,000倍。如本文所用,术语“ K_D ”(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数,并且通过将 k_d 除以 k_a 而获得。

[0049] 如本文所用,术语“ k_d ”(sec⁻¹)是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。所述值也称为 k_{off} 值。

[0050] 如本文所用,术语“ k_a ” ($M^{-1} \times \text{sec}^{-1}$) 是指特定抗体-抗原相互作用的缔合速率常数。

[0051] 如本文所用,术语“ K_D ” (M) 是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。

[0052] 如本文所用,术语“ K_A ” (M^{-1}) 是指特定抗体-抗原相互作用的缔合平衡常数,并且通过将 k_a 除以 k_d 获得。

[0053] 如本文所用,术语“内化”指如下的分子过程,其中诸如AXL-ADC的分子被细胞膜吞噬并吸入细胞内部。它也可以称为“胞吞”。抗体的内化可以例如根据WO 2016/005593 A1的实施例16中描述的测定来评估。

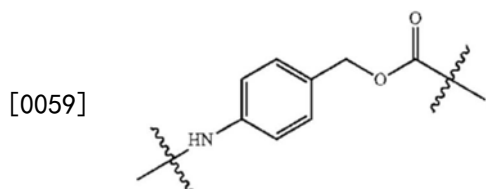
[0054] 如本文所用,术语“结合AXL的抗体”、“AXL抗体”或“抗AXL抗体”是指结合AXL细胞外部分上的表位的任何抗体。

[0055] 在本发明的上下文中,术语“ADC”是指抗体药物缀合物,在本发明的上下文中,其是指与治疗性部分,例如如本申请中所述的细胞毒性部分偶联的抗AXL抗体。例如,它可以用接头偶联至例如半胱氨酸或用其他缀合方法与其它氨基酸偶联。部分可以例如是药物或毒素等。

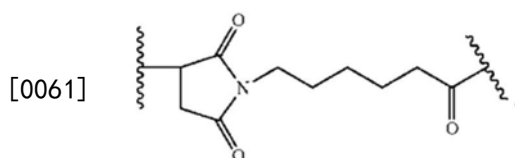
[0056] 如本文所用,“治疗部分”是指当施用于受试者时,特别是当如本文所述作为ADC递送时发挥治疗或预防作用的化合物。“细胞毒性”或“细胞抑制”部分是对细胞有害(例如杀死细胞)的化合物。用于ADC的某些细胞毒性或细胞抑制部分是疏水的,这意味着它们在水中没有溶解度或只有有限的溶解度,例如1g/L或更少(非常微溶),例如0.8g/L或更少,例如0.6g/L或更少,例如0.4g/L或更少,例如0.3g/L或更少,例如0.2g/L或更少,例如0.1g/L或更少(实际上不溶)。示例性的疏水性细胞毒性或细胞抑制部分包括但不限于某些微管蛋白抑制剂,例如瑞奥西汀及其衍生物,例如MMAF和MMAE。

[0057] 缩写“MMAE”是指一甲基瑞奥西汀E。

[0058] 缩写“PAB”是指自毁(self-immolative)间隔物:



[0060] 缩写“MC”是指延伸物马来酰亚胺基己酰基:



[0062] “治疗”是指向受试者施用有效量的本文所述的治疗活性化合物,目的是缓解、改善、阻止或消除(治愈)受试者的症状或疾病状态。

[0063] 如本文所用,术语“受试者”通常是接受与AXL结合的抗体或包含此类抗体的ADC的施用,并且可以受益于与AXL结合的抗体或包含此类抗体的ADC的施用的人,包括例如被诊断患有癌症的人类患者,所述癌症可以通过杀死表达AXL的细胞来直接或间接治疗。

[0064] “有效量”或“治疗有效量”指在必要的剂量和时间段内有效达到期望治疗结果的量。AXL-ADC的治疗有效量可以随各种因素而变化,例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重,以及AXL-ADC在个体中引起期望应答的能力。治疗有效量也是治疗有益作用超过AXL-

ADC的任何毒性或有害作用的量。

[0065] 如本文所用,“抗性”癌症、肿瘤等是指受试者中的癌症或肿瘤,其中癌症或肿瘤从治疗开始就不响应用治疗剂的治疗(本文中称为“天然抗性”)或最初响应用治疗剂的治疗,但在一定治疗期后变得对治疗剂无响应或不太响应(本文称为“获得性抗性”),导致进行性疾病。对于实体瘤,疾病的初始稳定化也代表初始响应。抗性的其他指标包括癌症的复发、肿瘤负担的增加、新近鉴定的转移等,尽管用治疗剂进行了治疗。肿瘤或癌症是否对治疗剂有抗性或具有变得对治疗剂有抗性的高趋势可以由本领域技术人员确定。例如,国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network)(NCCN, www.nccn.org)和欧洲医学肿瘤学会(ESMO, www.esmo.org/Guidelines)提供了评估特定癌症是否响应治疗的指南。

[0066] 如本文所用,预测为或变得对治疗剂具有抗性的癌症是已知与对或变得对用治疗剂或治疗剂所属的药物类别的治疗有抗性或该治疗难治的高趋势和/或频率相关的癌症。同样,预测为不能响应用治疗剂的治疗的癌症是已知与不能响应用治疗剂或治疗剂所属的药物类别的治疗的高趋势和/或频率相关的癌症。预测在用治疗剂治疗后复发的受试者是患有癌症的患者,已知该癌症与在用治疗剂或治疗剂所属的药物类别的治疗后复发的高趋势和/或频率有关。

[0067] 在一个实施方案中,本发明还提供了包含本文所述抗体的VL区、VH区或一个或多个CDR的功能性变体的抗体的用途。在抗AXL抗体的情况下使用的VL、VH或CDR的功能变体仍允许抗体保留至少相当大比例(至少约50%,60%,70%,80%,90%,95%或更多)亲本抗体的亲和力/亲合力和/或特异性/选择性,在某些情况下,此类抗AXL抗体可以与比亲本抗体更高的亲和力、选择性和/或特异性相关。

[0068] 此类功能性变体通常与亲本抗体保持相当大的序列同一性。两个序列之间的同一性百分比是该序列共享的相同位置数的函数(即, $\% \text{ 同源性} = \text{相同位置数} / \text{位置总数} \times 100$),其中考虑缺口的数量和每个缺口的长度,需要引入所述缺口以实现两个序列的最佳比对。如下文非限制性示例中所述,可以使用数学算法来完成序列的比较和两个序列之间的同一性百分比的确定。

[0069] 如本文所用,术语“同种型”是指重链恒定区基因编码的免疫球蛋白类别(例如IgG1,IgG2,IgG3,IgG4,IgD,IgA,IgE或IgM)或其任何同种异型,例如IgG1m(za)和IgG1m(f)。此外,每个重链同种型均可与kappa(κ)或lambda(λ)轻链组合。

[0070] 当在本文中使用时,术语“全长抗体”是指包含所有重链和轻链恒定和可变域的抗体(例如,亲本或变体抗体),所述恒定和可变域对应于通常在该同种型的野生型抗体中发现的域。根据本发明的全长抗体可以通过以下方法制备,所述方法包括以下步骤:(i)将CDR序列克隆到包含完整重链序列和完整轻链序列的合适载体中,和(ii)在合适的表达系统中表达完整重链和轻链序列。当从CDR序列或完整可变区序列开始时,产生全长抗体在本领域技术人员的知识范围内。因此,技术人员将知道如何产生用于根据本发明使用的全长抗体。

[0071] 两个核苷酸序列之间的同一性百分比可以使用NWSgapdna.CMP矩阵和缺口权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6,使用GCG软件包(可从<http://www.gcg.com>获得)中的GAP程序确定。两个核苷酸或氨基酸序列之间的同一性百分比也可以使用已经并入ALIGN程序(第2.0版)的E.Meyers和W.Miller,Comput.Appl.Biosci 4,11-17(1988)的算法确定,使用PAM120权重残基表,缺口长度罚分12和缺口罚分4进行。另外,两个氨基酸序列

之间的百分比同一性可以使用已经并入GCG软件包(可从<http://www.gcg.com>获得)中的Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970)算法确定, 使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和缺口权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6进行。

[0072] 术语“氨基酸取代”包括取代成其他19种天然氨基酸中的任何一种, 或取代成其他氨基酸, 例如非天然氨基酸。例如, 氨基酸可以被取代为另一种保守或非保守氨基酸。氨基酸残基也可分为由备选的物理和功能性质定义的类别。因此, 氨基酸类别可以在以下列表的一个或两个中得到反映:

[0073] 保守类别的氨基酸残基:

[0074] 酸性残基: D和E

[0075] 基本残基: K、R和H

[0076] 亲水性不带电荷的残基: S、T、N和Q

[0077] 脂肪族带电荷的残基: G、A、V、L和I

[0078] 非极性不带电荷的残基: C、M和P

[0079] 芳香族残基: F、Y和W

[0080] 氨基酸残基的备选物理和功能分类:

[0081] 含醇基团的残基: S和T

[0082] 脂肪族残基: I、L、V和M

[0083] 环烯基相关残基: F、H、W和Y

[0084] 疏水残基: A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W和Y

[0085] 带负电荷的残基: D和E

[0086] 极性残基: C、D、E、H、K、N、Q、R、S和T

[0087] 带正电荷的残基: H、K和R

[0088] 小残基: A、C、D、G、N、P、S、T和V

[0089] 很小的残基: A、G和S

[0090] 参与转角形成的残基: A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、P和T

[0091] 柔性残基: Q、T、K、S、G、P、D、E和R

[0092] 术语“冻干”和“冷冻干燥”在本文可互换使用, 是指通过首先冷冻, 然后降低周围压力以使材料中的冷冻水升华而脱水的材料。

[0093] 如本文所用, 术语“缓冲剂”表示药学上可接受的缓冲剂。术语“缓冲剂”包括将溶液的pH值维持在例如可接受范围内的那些试剂, 包括但不限于组氨酸、柠檬酸盐、MES、磷酸盐、TRIS®(三(羟甲基)氨基甲烷)、碳酸、琥珀酸盐、乙醇酸盐等, 如本文所述。通常, 如本文所用的“缓冲剂”具有适合于约5至约7, 优选地约5.5至6.5, 优选地约5.8至6.2, 例如约pH 6或约pH 6.0的pH范围的pKa和缓冲能力。

[0094] 术语“填充剂”包括可以为冷冻干燥的产品提供附加结构的试剂(例如, 以提供药学上可接受的饼)。常用的填充剂包括甘露醇、甘氨酸等。除了提供药学上可接受的饼外, 填充剂通常还赋予冻干的组合物有用的品质, 例如改变崩解温度, 提供冻融保护, 进一步增强蛋白质在长期储存内的稳定性等。这些试剂也可以用作张力调节剂。

[0095] 如本文所用, 术语“稳定剂”包括为蛋白质提供稳定性的试剂, 例如, 在冷冻期间充当冷冻保护剂和/或在(冷冻)干燥或“脱水”过程中充当冻干保护剂。合适的稳定剂包括非

还原性糖或糖类和糖醇,例如蔗糖、海藻糖、甘露醇、木糖醇等,以及氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸和赖氨酸。稳定剂也可以充当填充剂、张力调节剂和/或粘度增加剂。

[0096] 如本文所用,“表面活性剂”是通常用于药物制剂中以防止药物吸附至表面和/或聚集的化合物。此外,表面活性剂降低两种液体之间或液体与固体之间的表面张力(或界面张力)。例如,示例性表面活性剂当以非常低的浓度(例如5%w/w或更少,例如3%w/w或更少,例如1%w/w或更少)存在时可以显著降低表面张力。表面活性剂是两亲性的,这意味着它们通常由亲水性和疏水性或亲脂性基团组成,因此能够在水溶液中形成胶束或类似的自组装结构。已知的药用表面活性剂包括甘油单油酸酯、苜蓿氯铵、多库酯钠、磷脂、聚乙烯烷基醚、月桂基硫酸钠和三辛精(阴离子表面活性剂);苯扎氯铵、citrimide、西吡氯铵和磷脂(阳离子表面活性剂);和 α -生育酚、甘油单油酸酯、肉豆蔻醇、磷脂、泊洛沙姆、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester)、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧乙烯15羟基硬脂酸酯、聚氧甘油酯、聚山梨酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单月桂酸酯、脱水山梨糖醇酯蔗糖棕榈酸酯、蔗糖硬脂酸酯、三辛精和TPGS(非离子和两性离子表面活性剂)。

[0097] 本文所关注的“稀释剂”是药理学上可接受的(对于施用于人而言是安全且无毒的)并且可用于制备重构制剂的。示例性的稀释剂是液体,优选是水性的,并且包括无菌水、注射用抑菌水(BWFI)、pH缓冲溶液(例如磷酸盐缓冲盐水)、无菌盐水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

[0098] 本发明的特定方面和实施方案

[0099] 在第一方面,本发明提供了与人AXL结合的抗体或包含所述抗体的抗体-药物缀合物(ADC),其用于治疗受试者中的癌症,其中

[0100] -所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0101] -所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0102] -所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

[0103] 在本发明的上下文中,对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间的相互作用的抑制剂的治疗的响应,以及癌症是否对此类治疗有抗性或已经不能响应此类治疗和受试者是否已经在此类治疗后复发可以由本领域技术人员根据已知的方法评估,例如NCCN或ESMO的指南。在具体的实施方案中,评估可以基于以下标准(RECIST标准v1.1):

[0104] 表1:响应的定义(RECIST标准v1.1)

	类别	标准
[0105]	基于靶损伤 完全响应(CR)	所有靶损伤消失。任何病理学淋巴结必须具有短轴降低至< 10 mm.
	部分响应(PR)	靶损伤的LD总和的≥ 30%降低, 采用基线总和LD作为参考。
	稳定疾病(SD)	收缩既不足以符合PR, 增加也不足以符合PD, 采用从治疗开始起LD的最小总和作为参考。
	进行性疾病	靶损伤的LD总和的≥ 20%增加, 采用从治疗
	(PD)	开始起记录的LD的最小总和或一种或多个新损伤的出现作为参考。
[0106]	基于非靶损伤 CR	所有非靶损伤的消失和肿瘤标志物水平的标准化。所有淋巴结必须是大小上非病理学的(< 10 mm短轴)。
	SD	一种或多种非靶损伤的持续或/和高于正常限度的肿瘤标志物水平的维持。
	PD	一种或多种新损伤的出现和/或现有非靶损伤的明确进展。

[0107] 当评估用根据本发明的与人AXL结合的抗体或ADC的治疗有效性时,可以应用相同的标准。

[0108] 所述配体PD-1可以具体地是程序性细胞死亡配体1 (PD-L1) 或程序性细胞死亡配体2 (PD-L2)。

[0109] 抑制剂可以选自下组:结合PD-1的抗体,如单克隆抗体,结合PD-L1的抗体,如单克隆抗体以及结合PD-L2的抗体,如单克隆抗体。

[0110] 癌症可以是实体瘤,如转移性实体瘤,如转移性局部晚期肿瘤。

[0111] 抗体或ADC可以用于治疗,其中所述癌症是选自下组的肿瘤:黑素瘤、癌瘤、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤、胶质瘤、血液学肿瘤和淋巴样组织肿瘤。

[0112] 此外,抗体或ADC可以用于治疗,其中所述实体瘤选自下组:黑素瘤、癌瘤(如头和颈鳞状细胞癌(SCCHN))、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤和胶质瘤。

[0113] 实体瘤可以具体地选自下组:癌瘤、肉瘤(如未分化的多形性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、滑膜肉瘤、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、横纹肌肉瘤或软骨肉瘤)、腺瘤和胶质瘤。

[0114] 癌症可以选自下组:子宫内膜/宫颈癌、肺癌(如小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、甲状腺癌、结肠癌、肾脏癌(kidney cancer)、肾癌(renal cancer)、卵巢癌、乳腺癌(如雌激素受体alpha阴性癌症、雌激素受体alpha阳性癌症或三阴性乳腺癌;即对雌激素受体(ER-)、孕酮受体(PR-) 和人表皮生长因子受体2(HER2-) 测试呈阴性的乳腺癌)、食管癌、皮肤癌、黑

素瘤(如恶性黑素瘤)、胰腺癌(如不可切除的晚期或转移性胰腺癌)、胃肠道间质瘤(GIST)和血液学癌症(如白血病;例如急性淋巴母细胞性白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞性白血病或慢性髓样白血病)。

[0115] 具体而言,癌症可以是除黑素瘤以外的转移性实体瘤。

[0116] 根据本发明使用的抗体或ADC,可以用于其中所述受试者在最后一次用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的先前治疗期间或之后具有得到证明的进行性疾病。再一次,本领域技术人员可以根据已知方法评估受试者是否具有得到证明的进行性疾病;例如,NCCN或ESMO的指南。该评估可以具体地基于上面表1中列出的RECIST标准。

[0117] 抗体或ADC可以具体地用于治疗受试者,其中对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗的抗性、不能响应治疗或自治疗的复发与AXL的表达增加有关。

[0118] 关于本发明,程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂可以选自下组:Opdivo/纳武单抗(Nivolumab)(Bristol-Myers Squibb)、Keytruda/派姆单抗(pembrolizumab)(Merck&Co)、Amp-514/MEDI0680(AMPLIMMUNE)、BGB-A317(BeiGene)、REGN2810(Regeneron)、TSR-042(Tesaro/AnaptysBio)、CBT-501/genolimzumab(Genor Bio/CBT Pharma)、PF-06801591(Pfizer)、JS-001(Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210(Incyte corp)、PDR001(Novartis)、BCD-100(BioCad)、AGEN2034(Agenus)、IBI-308(Innovent Biologics)、BI-754091(Boehringer Ingelheim)。

[0119] 此外,根据本发明,程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂可以选自下组:Tecentriq/RG7446;MPDL-3280A、阿特珠单抗(atezolizumab)(Roche)、Imfinzi/MEDI-4736/德瓦鲁单抗(durvalumab)(AstraZeneca)、Bavencio/MSB-0010718C/阿维鲁单抗(avelumab)(Merck Serono/Pfizer)、KN-035-(3DMed/Alphamab Co)、CX-072(CytomX)、LY-3300054(Eli Lilly)、MSB0011359C*/M-7824(Merck KGaA)、FAZ053(Novartis)、SHR-1316(Atridia)和CA-170(Aurigene/Curis)。

[0120] 与人AXL结合的抗体或所述ADC可以作为单一疗法向所述受试者提供。

[0121] 或者,与人AXL结合的抗体或所述ADC可以作为联合疗法的一部分向所述受试者提供。

[0122] 根据本发明使用的ADC可以包含治疗性部分,所述治疗性部分是任选地用接头与所述抗体连接的细胞毒性剂、化学治疗性药物或放射性同位素。

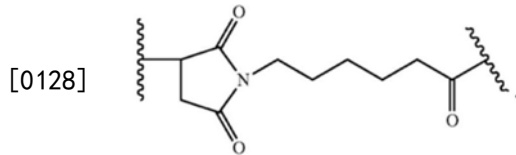
[0123] 在根据本发明使用的ADC中,所述治疗性部分可以是细胞毒性剂,其任选地用接头与所述ADC连接。

[0124] 细胞毒性剂可以用可切割的接头与所述与人AXL结合的抗体连接,所述可切割的接头如N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫基)-戊酸盐/酯(SSP)、马来酰亚胺己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄氧基羰基(mc-vc-PAB)或AV-1K-锁缬氨酸-瓜氨酸。

[0125] 具体而言,细胞毒性剂可以用不可切割的接头与所述与人AXL结合的抗体连接,所述不可切割的接头如琥珀酰亚胺基-4(N-马来酰亚胺甲基)环己烷-1-羧酸盐/酯(MCC)或马来酰亚胺己酰基(MC)。

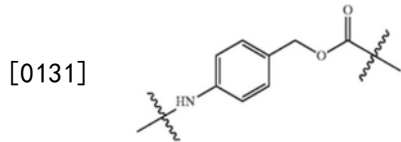
[0126] 优选地,接头具有式-MC-vc-PAB-,其中

[0127] a) MC是:



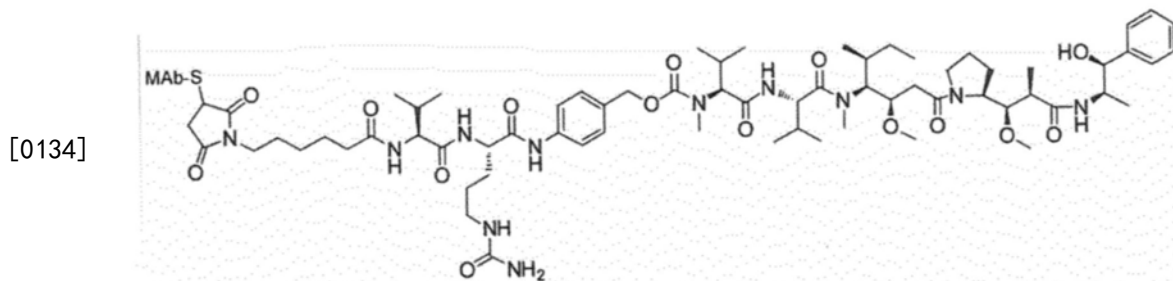
[0129] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0130] c) PAB是:



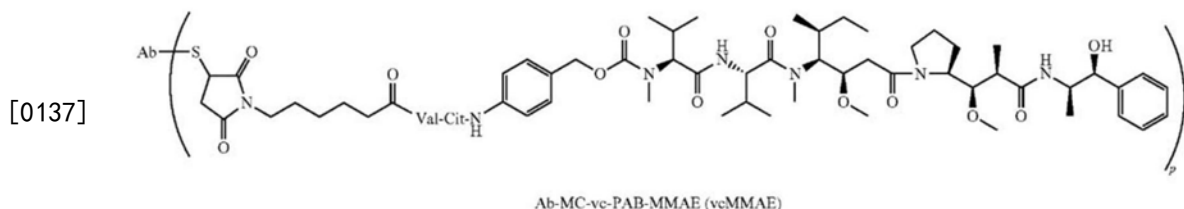
[0132] 细胞毒性剂可以选自下组:DNA靶向剂,例如DNA烷基化剂和交联剂,如加利车霉素(calicheamicin)、杜卡霉素(duocarmycin)、拉奇霉素(rachelmycin)(CC-1065)、吡咯并[2,1-c][1,4]苯二氮杂卓(benzodiazepine)(PBD)和吲哚苯并二氮杂卓(indolinobenzodiazepine)(IGN);微管靶向剂,如duostatin,如duostatin-3、瑞奥西汀(auristatin),如一甲基瑞奥西汀E(monomethylauristatin E)(MMAE)和一甲基瑞奥西汀F(MMAF)、瑞奥西汀肽类似物、海兔毒素(dolastatin)、美登素(maytansine)、N(2')-去乙酰基-N(2')-(3-巯基-1-氧代丙基)-美登素(DM1)和tubulysin、紫杉醇、多西他赛、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、美登木素生物碱(maytansanoids)、tubulysin;和核苷类似物;或其类似物、衍生物或前药。

[0133] 细胞毒性剂一甲基瑞奥西汀E(MMAE)可以经由缬氨酸-瓜氨酸(VC)接头和马来酰亚胺己酰基(MC)接头与抗体连接,其中细胞毒性剂和接头的结合具有化学结构:



[0135] 其中Mab是抗体。

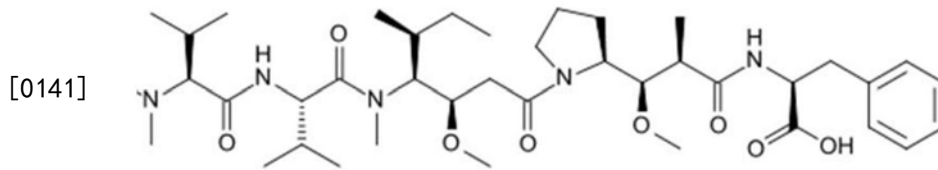
[0136] 在具体的实施方案中,接头与MMAE(vcMMAE)衔接,其中vcMMAE是:



[0138] 其中p表示1至8的数字,S表示抗体的巯基残基,并且Ab表示抗体或抗原结合片段。具体而言,p可以是1、2、3、4、5、6、7或8。优选地,p是4。

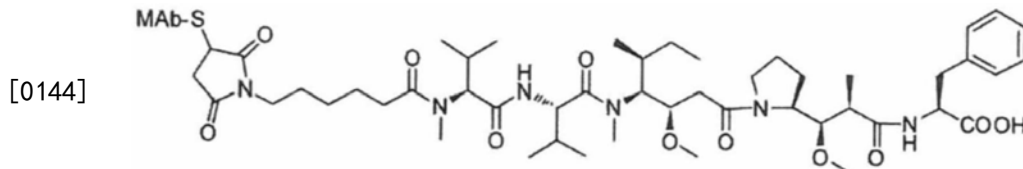
[0139] 抗体-药物缀合物群体中p的平均值可以具体地为约1,如1;约2,如2;约3,如3;约4,如4;约5,如5;约6,如6;约7,如7或约8,如8。优选地,抗体-药物缀合物群体中p的平均值为约4,如4。

[0140] 具体而言,细胞毒性剂可以是一甲基瑞奥西汀F (MMAF) :



[0142] 其中抗体通过适当的接头在以上化学结构左侧的氮(N)处与MMAF连接。

[0143] 在一个实施方案中,细胞毒性剂一甲基瑞奥西汀F (MMAF) 经由马来酰亚胺己酰基(mc)-接头与抗体连接,其中细胞毒性剂和接头的组合具有化学结构:



[0145] 其中MAb是抗体。

[0146] 根据本发明使用的ADC中可以是ADC,其中,

[0147] (a) 所述接头是可切割的,并且所述细胞毒性剂具有旁观者杀伤(bystander kill)能力;

[0148] (b) 所述接头是可切割的,并且所述细胞毒性剂不具有旁观者杀伤能力;

[0149] (c) 所述接头是不可切割的,并且所述细胞毒性剂具有旁观者杀伤能力;或

[0150] (d) 所述接头是不可切割的,并且所述细胞毒性剂不具有旁观者杀伤能力。

[0151] 在本发明的上下文中,术语“旁观者杀伤能力”可以与“旁观者杀伤作用”、“旁观者杀伤”或“旁观者细胞毒性”互换使用。该术语是指下述效果,其中通过可切割或不可切割的接头与抗体缀合的细胞毒性剂具有从抗体释放后跨细胞膜扩散的能力,从而引起邻近细胞的杀伤。当细胞毒性剂通过可切割或不可切割的接头缀合时,它可以是单独的细胞毒性剂或者是细胞毒性剂与接头部分,其具有旁观者杀伤能力。跨细胞膜扩散的能力与细胞毒性剂或细胞毒性剂和接头的组合的疏水性有关。此类细胞毒性剂可以有利地是膜可渗透的毒素,如已经通过蛋白酶从抗体释放的MMAE。尤其是在具有异源靶标表达的肿瘤中以及抗体渗透可能受到限制的实体瘤中,旁观者杀伤作用可以是期望的。

[0152] 不具有“旁观者杀伤能力”的细胞毒性剂不具有从抗体释放后跨细胞膜扩散的能力。因此,此类细胞毒性剂或细胞毒性剂与接头的组合在从抗体释放后将不能杀伤邻近的细胞。不受理论的束缚,据信细胞毒性剂与可切割或不可切割接头的此类组合将仅杀伤表达抗体结合的靶标的细胞。

[0153] 具体而言,接头可以是mc-vc-PAB,并且所述细胞毒性剂可以是MMAE。

[0154] 或者,接头可以是SSP,并且所述细胞毒性剂可以是DM1。

[0155] 细胞毒性剂可以具体地是duostatin-3。

[0156] 关于如本文公开的使用的抗体或ADC,优选所述与人AXL结合的抗体不与生长停滞特异性6(Gas6)竞争结合人AXL。

[0157] 此外,优选通过竞争测定法,在存在Gas6的情况下与人AXL的最大抗体结合为在不存在Gas6的情况下的结合的至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%,如100%,其中在与Gas6和与Gas6一起预温育的A431细胞上确定所述与人AXL结合的抗体和所述Gas6

之间的竞争。

[0158] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体与人AXL的结合亲和力(K_D)的范围可以具体地为 0.3×10^{-9} 至 63×10^{-9} M,任选地其中用使用可溶性AXL细胞外结构域的生物层干涉术来测量所述结合亲和力。

[0159] 与人AXL结合的抗体与AXL的解离速率可以为 9.7×10^{-5} 至 $4.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$,任选地其中通过使用可溶性重组AXL细胞外结构域的生物层干涉术来测量所述解离速率。

[0160] 关于如本申请中提供的使用的抗体或ADC,其中所述人AXL的氨基酸序列可以如SEQ ID NO:130中所指定。

[0161] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC可以是抗体或ADC,其与如SEQ ID NO:147中所指定的食蟹猴AXL结合。

[0162] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC可以是抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含选自下组的VH区和VL区:

[0163] (a) VH区,其分别包含SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列[107];

[0164] (b) VH区,其分别包含SEQ ID No.:46、47和48的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:49、AAS和50的CDR1、CDR2和CDR3序列[148];

[0165] (c) VH区,其分别包含SEQ ID No.:114、115和116的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:117、DAS和118的CDR1、CDR2和CDR3序列[733];

[0166] (d) VH区,其分别包含SEQ ID No.:51、52和53的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:55、GAS和56的CDR1、CDR2和CDR3序列[154];

[0167] (e) VH区,其分别包含SEQ ID No.:51、52和54的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:55、GAS和56的CDR1、CDR2和CDR3序列[154-M103L];

[0168] (f) VH区,其分别包含SEQ ID No.:57、58和59的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:60、GAS和61的CDR1、CDR2和CDR3序列[171];

[0169] (g) VH区,其分别包含SEQ ID No.:62、63和64的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:65、GAS和66的CDR1、CDR2和CDR3序列[172];

[0170] (h) VH区,其分别包含SEQ ID No.:67、68和69的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:70、GAS和71的CDR1、CDR2和CDR3序列[181];

[0171] (i) VH区,其分别包含SEQ ID No.:72、73和75的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:76、ATS和77的CDR1、CDR2和CDR3序列[183];

[0172] (j) VH区,其分别包含SEQ ID No.:72、74和75的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:76、ATS和77的CDR1、CDR2和CDR3序列[183-N52Q];

[0173] (k) VH区,其分别包含SEQ ID No.:78、79和80的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:81、AAS和82的CDR1、CDR2和CDR3序列[187];

[0174] (l) VH区,其分别包含SEQ ID No.:83、84和85的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:86、GAS和87的CDR1、CDR2和CDR3序列[608-01];

[0175] (m) VH区,其分别包含SEQ ID No.:88、89和90的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:91、GAS和92的CDR1、CDR2和CDR3序列[610-01];

[0176] (n) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、94和95的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,

其分别包含SEQ ID No.:96、GAS和97的CDR1、CDR2和CDR3序列[613];

[0177] (o) VH区,其分别包含SEQ ID No.:98、99和100的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:101、DAS和102的CDR1、CDR2和CDR3序列[613-08];

[0178] (p) VH区,其分别包含SEQ ID No.:103、104和105的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:106、GAS和107的CDR1、CDR2和CDR3序列[620-06];

[0179] (q) VH区,其分别包含SEQ ID No.:108、109和110的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726];

[0180] (r) VH区,其分别包含SEQ ID No.:108、109和111的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726-M101L];

[0181] (s) VH区,其分别包含SEQ ID No.:41、42和43的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:44、AAS和45的CDR1、CDR2和CDR3序列[140];

[0182] (t) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、94和95的CDR1、CDR2和CDR3序列以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:128、XAS和129的CDR1、CDR2和CDR3序列,其中X为D或G[613/613-08];

[0183] (u) VH区,其分别包含SEQ ID No.:46、119和120的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:49、AAS和50的CDR1、CDR2和CDR3序列[148/140];

[0184] (v) VH区,其分别包含SEQ ID No.:123、124和125的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:60、GAS和61的CDR1、CDR2和CDR3序列[171/172/181];和

[0185] (w) VH区,其分别包含SEQ ID No.:121、109和122的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:112、AAS和113的CDR1、CDR2和CDR3序列[726/187];和

[0186] (x) VH区,其分别包含SEQ ID No.:93、126和127的CDR1、CDR2和CDR3序列;以及VL区,其分别包含SEQ ID No.:96、GAS和97的CDR1、CDR2和CDR3序列[613/608-01/610-01/620-06]。

[0187] 具体而言,如本文中提供的使用的抗体或ADC可以是抗体或ADC其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含

[0188] (a) VH区,其分别包含SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列,和

[0189] (b) VL区,其分别包含SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列[107]。

[0190] 另外,如本文中提供的使用的抗体或ADC可以是抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体包含至少一个结合区,所述结合区包含选自下组的VH区和VL区:

[0191] (a) VH区,其与SEQ ID No:1至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:2至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[107];

[0192] (b) VH区,其与SEQ ID No:5至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:6至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[148];

[0193] (c) VH区,其与SEQ ID No:34至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:35至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[733];

[0194] (d) VH区,其与SEQ ID No:7至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:9至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同[154];

[0195] (e) VH区,其与SEQ ID No:10至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相

同,以及VL区,其与SEQ ID No:11至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [171];

[0196] (f) VH区,其与SEQ ID No:16至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:18至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [183];

[0197] (g) VH区,其与SEQ ID No:25至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:26至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [613];

[0198] (h) VH区,其与SEQ ID No:31至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:33至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [726];

[0199] (i) VH区,其与SEQ ID No:3至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:4至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [140];

[0200] (j) VH区,其与SEQ ID No:8至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:9至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [154-M103L];

[0201] (k) VH区,其与SEQ ID No:12至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:13至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [172];

[0202] (l) VH区,其与SEQ ID No:14至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:15至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [181];

[0203] (m) VH区,其与SEQ ID No:17至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:18至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [183-N52Q];

[0204] (n) VH区,其与SEQ ID No:19至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:20至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [187];

[0205] (o) VH区,其与SEQ ID No:21至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:22至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [608-01];

[0206] (p) VH区,其与SEQ ID No:23至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:24至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [610-01];

[0207] (q) VH区,其与SEQ ID No:27至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:28至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [613-08];

[0208] (r) VH区,其与SEQ ID No:29至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:30至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同

[620-06];和

[0209] (s) VH区,其与SEQ ID No:32至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同,以及VL区,其与SEQ ID No:33至少90%,如至少95%,如至少97%,如至少99%相同 [726-M101L]。

[0210] 此外,如本申请中公开的使用的抗体或ADC可以是抗体或ADC,其中所述抗体的所述至少一个结合区包含选自下组的VH区和VL区:

[0211] (a) 包含SEQ ID No:1的VH区和包含SEQ ID No:2的VL区 [107];

[0212] (b) 包含SEQ ID No:5的VH区和包含SEQ ID No:6的VL区 [148];

[0213] (c) 包含SEQ ID No:34的VH区和包含SEQ ID No:35的VL区 [733];

[0214] (d) 包含SEQ ID No:7的VH区和包含SEQ ID No:9的VL区 [154];

[0215] (e) 包含SEQ ID No:10的VH区和包含SEQ ID No:11的VL区 [171];

[0216] (f) 包含SEQ ID No:16的VH区和包含SEQ ID No:18的VL区 [183];

[0217] (g) 包含SEQ ID No:25的VH区和包含SEQ ID No:26的VL区 [613];

[0218] (h) 包含SEQ ID No:31的VH区和包含SEQ ID No:33的VL区 [726];

[0219] (i) 包含SEQ ID No:3的VH区和包含SEQ ID No:4的VL区 [140];

[0220] (j) 包含SEQ ID No:8的VH区和包含SEQ ID No:9的VL区 [154-M103L];

[0221] (k) 包含SEQ ID No:12的VH区和包含SEQ ID No:13的VL区 [172];

[0222] (l) 包含SEQ ID No:14的VH区和包含SEQ ID No:15的VL区 [181];

[0223] (m) 包含SEQ ID No:17的VH区和包含SEQ ID No:18的VL区 [183-N52Q];

[0224] (n) 包含SEQ ID No:19的VH区和包含SEQ ID No:20的VL区 [187];

[0225] (o) 包含SEQ ID No:21的VH区和包含SEQ ID No:22的VL区 [608-01];

[0226] (p) 包含SEQ ID No:23的VH区和包含SEQ ID No:24的VL区 [610-01];

[0227] (q) 包含SEQ ID No:27的VH区和包含SEQ ID No:28的VL区 [613-08];

[0228] (r) 包含SEQ ID No:29的VH区和包含SEQ ID No:30的VL区 [620-06];和

[0229] (s) 包含SEQ ID No:32的VH区和包含SEQ ID No:33的VL区 [726-M101L]。

[0230] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体的所述至少一个结合区可以具体地包括包含SEQ ID No:1的VH区和包含SEQ ID No:2的VL区 [107]。

[0231] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以包含至少一个结合区,所述结合区包括包含分别为SEQ ID No.:36、37和38的CDR1、CDR2和CDR3序列的VH区;和包含分别为SEQ ID No.:39、GAS和40的CDR1、CDR2和CDR3序列的VL区 [107]。

[0232] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述抗体可以与AXL上的表位结合,其中所述表位由以上所定义的任一抗体识别;具体地具有如上所定义的VH区的抗体。

[0233] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以具体地与AXL的Ig1结构域或Ig1样结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置L121至Q129或T112至Q124的一个或多个氨基酸。

[0234] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以与AXL的Ig2结构域或Ig2样结构域内的表位结合,其中所述表位包含或需要对应于人AXL的位置D170的氨基酸,或者D179和对应于位置T182至R190的一个或多个氨基酸的组合。

[0235] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述抗体可以与人AXL的FN1结构域或FN

样结构域内的表位结合,所述表位包含或需要对应于人AXL的位置Q272至A287和G297至P301的一个或多个氨基酸。

[0236] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC,其中所述与人AXL结合的抗体可以与人AXL的FN2结构域内的表位结合,其中所述表位包含或需要对应于人AXL的位置A359、R386的氨基酸和对应于位置Q436至K439的一个或多个氨基酸。

[0237] 关于如本文中提供的使用的抗体或ADC,其中所述ADC可以是能够在SKMe1-147人异种移植小鼠模型和/或BLM黑素瘤异种移植模型中诱导肿瘤消退的ADC。

[0238] SKMe1-147人异种移植小鼠模型和/或所述BLM黑素瘤异种移植模型对抗PD-1治疗优选有抗性,所述抗PD-1治疗如用程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗。

[0239] 可以如本文实施例5中所述或基本上如本文实施例5中所述产生SKMe1-14人异种移植小鼠模型。

[0240] 可以如本文实施例6中所述或基本上如本文实施例6中所述产生BLM黑素瘤异种移植模型。

[0241] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的同种型的重链。

[0242] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体的同种型可以具体地是IgG1,如人IgG1,任选地同种异型IgG1m(f)。

[0243] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以是单克隆抗体或其抗原结合片段,如全长单克隆抗体,如全长单克隆IgG1,κ抗体。

[0244] 抗体优选是人源化抗体或人抗体。

[0245] 在目前优选的实施方案中,抗体是Enapotamab。

[0246] 在同等优选的实施方案中,ADC是Enapotamab vedotin。

[0247] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以是效应功能缺陷抗体、稳定化的IgG4抗体或单价抗体。

[0248] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体的重链可以已经被修饰,使得整个铰链区已缺失。

[0249] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体的序列可以已经被修饰,使得其不包含用于N-连接的糖基化的任何接纳位点。

[0250] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以是单链抗体。

[0251] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的抗体可以是双特异性抗体,其包含根据前述权利要求中任一项的抗体的第一结合区以及与所述第一结合区结合不同的靶标或表位的第二结合区。

[0252] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,所述与人AXL结合的双特异性抗体可以包含第一和第二重链,所述第一和第二重链中的每一个至少包含铰链区、CH2和CH3区,其中在所述第一重链中,与选自人IgG1重链中K409、T366、L368、K370、D399、F405和Y407的位置相对应的位置中的至少一个氨基酸已被取代,且在所述第二重链中,与选自人IgG1重链中F405、T366、L368、K370、D399、Y407和K409的位置相对应的位置中的至少一个氨基酸已被取

代,并且其中所述第一重链和第二重链的取代不在相同的位置中。

[0253] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC中,在所述第一重链中与人IgG1重链中K409相对应的位置中的氨基酸可以是R,并且在所述第二重链中与人IgG1重链中的F405相对应的位置中的氨基酸可以是L,或反之亦然。

[0254] 如上所示使用的抗体或ADC可以在配制剂中,如包含一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体、稳定剂、填充剂、表面活性剂和/或稀释剂的配制剂,如药物配制剂。

[0255] 如上所示使用的抗体或ADC可以具体地在冻干配制剂中。

[0256] 冻干配制剂可以通过冻干包含所述抗体或ADC和一种或多种赋形剂的水性配制剂能获得或获得,其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

[0257] 冻干配制剂可以具体地是通过冻干水性配制剂能获得或获得的冻干配制剂,所述水性配制剂包含所述抗体或ADC以及

[0258] a. 在所述水性配制剂中提供约5和约7之间的pH的缓冲剂;

[0259] b. 至少一种填充剂;和

[0260] c. 至少一种非还原糖,其与固态的所述抗体或ADC形成无定形相。

[0261] 水性配制剂可以是不含任何表面活性剂的水性配制剂。

[0262] 水性配制剂可以包含选自下组的缓冲剂:组氨酸、柠檬酸盐、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、琥珀酸盐、乙醇酸盐、碳酸和磷酸盐,或其任意组合,其中所述水性配制剂的pH在约5至约7的范围内,如5至7的范围内。

[0263] 水性配制剂可以具体地包含组氨酸缓冲剂。

[0264] 水性配制剂可以包含浓度为约5mM至约100mM的缓冲剂,如浓度为5mM至100mM,如约10mM至约50mM的缓冲剂,如10mM至50mM的缓冲剂,如约20mM至约40mM,如20mM至40mM,如约28mM至约32mM,如28mM至32mM,如约30mM缓冲剂,如30mM缓冲剂。

[0265] 冻干配制剂可以包含选自甘露醇、甘氨酸及其组合的填充剂。

[0266] 冻干配制剂可以具体地是包含甘露醇的冻干配制剂。

[0267] 水性配制剂可以包含浓度为约1% (w/v) 至约5% (w/v) 的填充剂,如1% (w/v) 至5% (w/v),如约2% (w/v) 至约4% (w/v),如2% (w/v) 至4% (w/v),如约2.5% (w/v) 至约3.5% (w/v),如2.5% (w/v) 至3.5% (w/v),如约3% (w/v),如3% (w/v)。

[0268] 水性配制剂可以包含浓度为约50mM至约300mM的填充剂,如浓度为50mM至300mM,如约100mM至约225mM,如100mM至225mM,如约150mM至约180mM,如150mM至180mM,如约165mM,如165mM。

[0269] 冻干配制剂可以包含选自蔗糖、海藻糖及其组合的非还原糖。

[0270] 冻干配制剂可以是包含蔗糖的冻干配制剂。

[0271] 水性配制剂可以包含浓度为约0.5% (w/v) 至约7% (w/v) 的非还原糖,如浓度为0.5% (w/v) 至7% (w/v),如约0.5% (w/v) 至约4% (w/v),如0.5% (w/v) 至4% (w/v),如约1% (w/v) 至约3% (w/v),如1% (w/v) 至3% (w/v),或约2.5%至约3.5%,或2.5%至3.5%,如约3% (w/v),如3% (w/v)。

[0272] 水性配制剂可以包含浓度为约15mM至约200mM的非还原糖,如浓度为15mM至200mM,如约30mM至约150mM,如30mM至150mM,如约80mM至约100mM,如80mM至100mM,如约70至约90mM,如70至90mM,如约84mM至约92mM的蔗糖,如84mM至92mM的蔗糖,如约88mM,如

88mM。

[0273] 冻干配制剂可以通过冻干水性配制剂能获得或获得的冻干配制剂,其中所述水性配制剂中的所述抗体或ADC浓度为约5mg/mL至约30mg/mL,5mg/mL至30mg/mL,如约7mg/mL至约20mg/mL,如7mg/mL至20mg/mL,如约8mg/mL至约15mg/mL,如8mg/mL至15mg/mL,如约9mg/mL至约11mg/mL,如9mg/mL至11mg/mL,如约10mg/mL,如10mg/mL。

[0274] 冻干配制剂可以通过冻干水性配制剂能获得或获得,所述水性配制剂中pH的范围为约5.5至6.5,如范围为约5.5至6.5,如约6,如6。

[0275] 冻干配制剂可以是配制剂,其通过冻干水性配制剂能获得或获得,所述水性配制剂具有约5至约7的pH,如5至7的pH,且包含

[0276] a. 约5mg/mL至约30mg/mL,如5mg/mL至30mg/mL的所述抗体或ADC;

[0277] b. 约10mM至约50mM的组氨酸,如10mM至50mM的组氨酸;

[0278] c. 约30mM至约150mM的蔗糖或海藻糖,如30mM至150mM的蔗糖或海藻糖;和

[0279] d. 约150mM至约180mM的甘露醇或甘氨酸,如150mM至180mM的甘露醇或甘氨酸。

[0280] 水性配制剂可以具有在约5.5至约6.5的范围内的pH,如5.5至6.5的范围内,且包含

[0281] a. 约9mg/mL至约11mg/mL的所述抗体或ADC,如9mg/mL至11mg/mL的所述抗体或ADC,如约10mg/mL的所述抗体或ADC,如10mg/mL的所述抗体或ADC;

[0282] b. 约20mM至约40mM的组氨酸,如20mM至40mM的组氨酸,如约30mM的组氨酸,如30mM的组氨酸;

[0283] c. 约80mM至约100mM的蔗糖,如80mM到100mM的蔗糖,如约88mM的蔗糖,如88mM的蔗糖;和

[0284] d. 约150mM至约180mM的甘露醇,如150mM至180mM的甘露醇,如约165mM的甘露醇,如165mM的甘露醇;

[0285] 其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。

[0286] 所述冻干配制剂中的所述抗体或ADC优选在2-8℃,如在5℃下稳定至少6个月,如至少9个月,如至少15个月,或优选至少18个月,或甚至更优选至少24个月,或最优选至少36个月。

[0287] 当所述冻干配制剂在5℃下储存至少6个月,如至少9个月,如至少15个月,或优选至少18个月,或甚至更优选至少24个月,或最优选至少36个月时,当其具有少于10%的聚集体,如少于5.0%的聚集体,如少于3.0%的聚集体,如少于2.0%的聚集体时,可以认为所述冻干配制剂是稳定的。

[0288] 优选通过尺寸排阻分析、cIEF或两者来确定稳定性。

[0289] 优选地,冻干配制剂含有少于3.0%的水分,如少于2.0%的水分,如少于1%的水分,或少于0.5%的水分。

[0290] 冻干配制剂可以是配制剂,其不含任何无机盐。

[0291] 药物配制剂可以通过在无菌水性稀释剂中重建如上所定义的冻干配制剂获得或能获得。

[0292] 药物配制剂可以是配制剂,其具有约5至约7的pH,如约5至约7的pH,并且在水性溶液中包含:

- [0293] a. 约5mg/mL至约30mg/mL的所述抗体或ADC,如5mg/mL至30mg/mL的所述抗体或ADC;
- [0294] b. 约10mM至约50mM的组氨酸,如10mM至50mM的组氨酸;
- [0295] c. 约30mM至约150mM的蔗糖或海藻糖,如30mM至150mM的蔗糖或海藻糖,;和
- [0296] d. 约50mM至约300mM的甘露醇或甘氨酸,如50mM至300mM的甘露醇或甘氨酸。
- [0297] 药物配制剂可以具有在约5.5至约6.5的范围内的pH,如在5.5至6.5的范围内,且包含:
- [0298] a. 约9mg/mL至约11mg/mL的所述抗体或ADC,如9mg/mL至11mg/mL的所述抗体或ADC,如约10mg/mL的所述抗体或ADC,如10mg/mL的所述抗体或ADC;
- [0299] b. 约20mM至约40mM的组氨酸,如20mM至40mM的组氨酸,如约30mM的组氨酸,如30mM的组氨酸;
- [0300] c. 约80mM到约100mM的蔗糖,如80mM到100mM的蔗糖,如约88mM的蔗糖,如88mM的蔗糖;和
- [0301] d. 约150mM至约180mM的甘露醇,如150mM至180mM的甘露醇,如约165mM,如165mM;
- [0302] 其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。
- [0303] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含一种或多种药学上可接受的赋形剂的水性配制剂中,其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。
- [0304] 如上所示使用的抗体或AD可以在包含缓冲剂和至少一种稳定剂的水性配制剂中,其中所述水性配制剂的pH在约5和约7之间,如在5和7之间,并且其中所述水性配制剂不含任何表面活性剂。
- [0305] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含缓冲剂的水性配制剂中,所述缓冲剂选自下组:组氨酸、柠檬酸盐、MES、磷酸盐、碳酸、琥珀酸盐、乙醇酸盐或其任何组合,其中所述水性配制剂的pH在约5至约7,如5至7的范围内。
- [0306] 如上所示使用的抗体或ADC可以具体地在包含组氨酸缓冲剂的水性配制剂中。
- [0307] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含缓冲剂的水性配制剂中,所述缓冲剂的浓度为约10mM至约50mM,如10mM至50mM,如约20mM至约40mM的缓冲剂,如20mM至40mM的缓冲剂,如约28mM至约34mM,如28mM至34mM,如约29mM至约31mM,如29mM至31mM,如约30mM,如30mM。
- [0308] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂选自甘露醇、蔗糖和海藻糖。
- [0309] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂为甘露醇。
- [0310] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂的浓度为约20mM至约200mM,如20mM至200mM,如约30mM至约100mM,如30mM至100mM,如约40mM至约80mM,如40mM至80mM,如约50mM至约60mM,如50mM至60mM,如约55mM,如55mM。
- [0311] 如上所示使用的抗体或ADC可以在包含稳定剂的水性配制剂中,所述稳定剂选自蔗糖、海藻糖及其组合。
- [0312] 如上所示使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在水性配制剂中,所述水性配制剂不含精氨酸、甘氨酸、谷氨酸、山梨糖醇、海藻糖、蔗糖和氯化钠的任一种或多种。

[0313] 如上所示使用的抗体或ADC可以在水性配制剂中,其中所述抗体或ADC的浓度为约5mg/mL至约40mg/mL,如5mg/mL至40mg/mL,如约8mg/mL至约35mg/mL,如8mg/mL至35mg/mL,如约10mg/mL至约30mg/mL,如10mg/mL至30mg/mL,如约15mg/mL至约25mg/mL,如15mg/mL至25mg/mL,如约20mg/mL,如20mg/mL。

[0314] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC可以在水性配制剂中,其中所述水性配制剂的pH在约5.5至6.5的范围内,如约5.5至6.5,如约6,如6。

[0315] 如上所示使用的抗体或ADC可以在水性配制剂中,其中所述水性配制剂具有约5至约7的pH,且包含

[0316] a. 约5mg/mL至约40mg/mL的所述抗体或ADC,如5mg/mL至40mg/mL的所述抗体或ADC,和

[0317] b. 约10mM至约50mM的组氨酸,10mM至50mM的组氨酸;

[0318] c. 约50mM至约300mM的甘露醇,如50mM至300mM的甘露醇。

[0319] 如上所示使用的抗体或ADC可以在水性配制剂中,所述水性配制剂的pH在约5.5至约6.5的范围内,如5.5至6.5的范围内,且包含

[0320] a. 约15mg/mL至约25mg/mL的所述抗体或ADC,如15mg/mL至25mg/mL的所述抗体或ADC,如约20mg/mL的所述抗体或ADC,如20mg/mL的所述抗体或ADC;

[0321] b. 约20mM至约40mM的组氨酸,20mM至40mM的组氨酸,如约30mM的组氨酸;

[0322] c. 约50mM至约60mM的甘露醇,50mM至60mM的甘露醇,如约55mM,如55mM;

[0323] 其中所述水性配制剂不含任何添加的表面活性剂、氨基酸赋形剂、NaCl或其任何组合。

[0324] 如本申请中提供的使用的抗体或ADC,其中所述抗体或ADC在冷冻的水性配制剂中,其通过冷冻以上本文中定义的水性配制剂获得或能获得。

[0325] 可以以治疗有效量和频率将如上所示使用的所述抗体或ADC施用于所述受试者,如

[0326] -在至少一个周期中,所述周期包括每三周施用一次,如在21天周期的第1天;或

[0327] -在至少一个周期中,所述周期包括连续三周每周施用一次,随后是不具有任何ADC施用的一周休息期,因此每个周期时间为包括所述休息期的28天,所述施用如在28天周期中的第1、8和15天。

[0328] 如本文所用,术语“休息期”应理解为下述时间段,其中以比前述周施用的剂量低得多的剂量施用抗体或ADC,或者其中根本不施用抗体或ADC,例如,在此期间根本不施用抗体或ADC。在本文任何方面或实施方案的一个优选的实施方案中,在休息期期间不施用抗体或ADC,在这种情况下,休息期可以替代地称为“间歇期(off-period)”。一周的休息期或间歇期也可以分别称为“休息周”或“间歇周”。

[0329] 当提供本申请中所定义的使用寿命时,所述21天周期中所述抗体或ADC的剂量可以具体地为所述受试者的体重的0.6mg/kg和4.0mg/kg之间,如所述受试者的体重的0.6mg/kg和3.2mg/kg之间,如约0.6mg/kg的剂量,如0.6mg/kg的剂量,或约0.8mg/kg的剂量,如0.8mg/kg的剂量,或约1.0mg/kg的剂量,如1.0mg/kg的剂量,或约1.2mg/kg的剂量,如1.2mg/kg的剂量,或约1.4mg/kg的剂量,如1.4mg/kg的剂量,或约1.6mg/kg的剂量,如1.6mg/kg的剂量,或约1.8mg/kg的剂量,如1.8mg/kg的剂量,或约2.0mg/kg的剂量,如2.0mg/kg的剂量,或约

2.2mg/kg的剂量,如2.2mg/kg的剂量,或约2.4mg/kg的剂量,如2.4mg/kg的剂量,或约2.6mg/kg的剂量,如2.6mg/kg的剂量,或约2.8mg/kg的剂量,如2.8mg/kg的剂量,或约3.0mg/kg的剂量,如3.0mg/kg的剂量,或约3.2mg/kg的剂量,如3.2mg/kg的剂量。

[0330] 当提供本申请中所定义的使用寿命时,所述28天周期中所述抗体或ADC的剂量可以为所述受试者的体重的0.45mg/kg和2.0mg/kg之间,如所述受试者的体重的0.45mg/kg和2.0mg/kg之间,如约0.45mg/kg的剂量,如0.45mg/kg的剂量,或约0.5mg/kg的剂量,如0.5mg/kg的剂量,或约0.6mg/kg的剂量,如0.6mg/kg的剂量,或约0.7mg/kg的剂量,如0.7mg/kg的剂量,或约0.8mg/kg的剂量,如0.8mg/kg的剂量,或约0.9mg/kg的剂量,如0.9mg/kg的剂量,或约1.0mg/kg的剂量,如1.0mg/kg的剂量,或约1.1mg/kg的剂量,如1.1mg/kg的剂量,或约1.2mg/kg的剂量,如1.2mg/kg的剂量,或约1.3mg/kg的剂量,如1.3mg/kg的剂量,或约1.4mg/kg的剂量,如1.4mg/kg的剂量,或约1.5mg/kg的剂量,如1.5mg/kg的剂量,或约1.6mg/kg的剂量,如1.6mg/kg的剂量,或约1.7mg/kg的剂量,如1.7mg/kg的剂量,或约1.8mg/kg的剂量,如1.8mg/kg的剂量,或约1.9mg/kg的剂量,如1.9mg/kg的剂量,或约2.0mg/kg的剂量,如2.0mg/kg的剂量。

[0331] 关于本文提供的抗体或ADC的用途,其中21天周期的数目或28天周期的数目优选在2和48之间,如2和36之间,如2和24之间,如2和15之间,如2和12之间,如2个周期,3个周期,4个周期,5个周期,6个周期,7个周期,8个周期,9个周期,10个周期,11个周期或12个周期。

[0332] 可以施用如上所示使用的所述抗体或ADC达至少四个28天的治疗周期,其中每个治疗周期中以约0.45mg/kg体重的剂量,如0.45mg/kg体重的剂量,约0.6mg/kg体重的剂量,0.6mg/kg体重的剂量,约0.8mg/kg体重的剂量,如0.8mg/kg体重的剂量,约1.0mg/kg体重的剂量,如1.0mg/kg体重的剂量,约1.2mg/kg体重的剂量,如1.2mg/kg体重的剂量,约1.4mg/kg体重的剂量,如1.4mg/kg体重的剂量,约1.6mg/kg体重的剂量,如1.6mg/kg体重的剂量,约1.8mg/kg体重的剂量,如1.8mg/kg体重的剂量,或约2.0mg/kg体重的剂量,如2.0mg/kg体重的剂量每周施用一次所述抗体或ADC达连续三周,随后是不具有所述抗体或ADC的任何施用的休息周。

[0333] 可以将所述缀合物每三周一次以约2.0-约2.4mg/kg体重,如2.0-2.4mg/kg体重的剂量,或者通过每周给药约0.6-约1.4mg/kg体重,如0.6-1.4mg/kg体重达三周,任选地随后是一个无治疗周施用于所述受试者。

[0334] 可以将所述缀合物每三周一次以约2.2mg/kg体重,如2.2mg/kg体重的剂量,或者通过每周给药约1.0mg/kg体重,如1.0mg/kg体重达三周,任选地随后是一个无治疗周施用于所述受试者。

[0335] 可以通过每周给药约0.4-约1.0mg/kg体重,如通过每周给药0.4-1.0mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

[0336] 可以通过每周给药约0.6-约1.0mg/kg体重,如通过每周给药0.6-1.0mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

[0337] 可以通过每周给药约0.4-约0.8mg/kg体重,如通过每周给药0.4-0.8mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

[0338] 可以通过每周给药约0.5-约0.7mg/kg体重,如通过每周给药0.5-0.7mg/kg体重将

所述缀合物施用于所述受试者。

[0339] 可以通过每周给药约0.6mg/kg体重,如通过每周给药0.6mg/kg体重将所述缀合物施用于所述受试者。

[0340] 施用的途径可以具体地是静脉内。

[0341] 可以继续治疗至少直到所述受试者在施用所述缀合物的第一剂量后已经历无进展存活达至少约1个月,如至少1个月;至少约2个月,如至少2个月;至少约3个月,如至少3个月;至少约4个月,如至少4个月;至少约5个月,如至少5个月;至少约6个月,如至少6个月;至少约7个月,如至少7个月;至少约8个月,如至少8个月;至少约9个月,如至少9个月;至少约10个月,如至少10个月;至少约11个月,如至少11个月;至少约12个月,如至少12个月;至少约18个月,如至少18个月;至少约2年,如至少2年;至少约3年,如至少3年;至少约4年,如至少4年或至少约5年,如至少5年。

[0342] 可以继续治疗直到疾病进展或不可接受的毒性。

[0343] 在第二方面,本发明提供了与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物(ADC),其用于制备用于治疗受试者中癌症的药物,其中

[0344] -所述癌症对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0345] -所述癌症已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0346] -所述受试者已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。

[0347] 应该理解,与本发明的第一方面有关的特征的以上公开也适用于本发明的第二方面。

[0348] 具体而言,抗体或ADC,用于制备药物,其中

[0349] -所述配体如上所定义;

[0350] -所述程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂如上所定义;

[0351] -所述癌症如上所定义;

[0352] -所述受试者如上所定义;

[0353] -抗体或ADC如上所定义;

[0354] -所述配制剂如上所定义;和/或

[0355] -向所述受试者施用所述抗体或ADC的量和频率如上所定义。

[0356] 本发明的第三方面提供了治疗受试者中癌症的方法,其中所述癌症

[0357] -对或者预测对或变得对用程序性细胞死亡-1(PD-1)受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗有抗性;

[0358] -已经不能响应或者预测为不能响应用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗;和/或

[0359] -已经在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发或者预测为在用PD-1受体与其配体之间相互作用的抑制剂的治疗后复发。所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的与人AXL结合的抗体或包含与人AXL结合的抗体的抗体-药物缀合物(ADC)。

- [0360] 具体而言,根据本发明第三方面的治疗癌症的方法是方法,其中
- [0361] -所述配体如上所定义;
- [0362] -所述程序性细胞死亡-1 (PD-1) 受体与其配体之间相互作用的抑制剂如上所定义;
- [0363] -所述癌症如上所定义;
- [0364] -所述受试者如上所定义;
- [0365] -抗体或ADC如上所定义;
- [0366] -所述配制剂如上所定义;和/或
- [0367] -向所述受试者施用所述抗体或ADC的量和频率如上所定义。
- [0368] 序列
- [0369] 表2

[0370]

SEQ ID NO:	名称	氨基酸序列	评论
SEQ ID NO:1	107 VH	<u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSTT</u> <u>SGSGASTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKI</u> <u>WIAFDIWGQGTMTVSS</u>	HCo12-Balb C Ig1 结构域结 合Ab
SEQ ID NO:2	107 VL	<u>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGSSPYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:3	140 VH	<u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAIS</u> <u>ISGASTFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLSLQMNSLRAEDTAVYFCR</u> <u>GYSGYVYDAFDIWGQGTMTVSS</u>	
SEQ ID NO:4	140 VL	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ</u> <u>GISNWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASS</u> <u>LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS</u> <u>SLQPE</u>	

[0371]

SEQ ID NO:5	148 VH	<u>DFATYYCQQYNSYPLTFGGG</u> <u>TKVEIK</u> <u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSAIS</u> <u>ISGGSTFYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTL</u> <u>YLQMNSLRAEDTAVYYCRGYSGYVY</u> <u>DAFDFWGQGMVTVSS</u>	HCo12-Balb C Ig2 结构域结 合Ab
SEQ ID NO:6	148 VL	<u>DIQMTQSPSSLSASVGD</u> <u>RVTITCRASQ</u> <u>GISNWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASS</u> <u>LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI</u> <u>SSLQPE</u> <u>DFATYYCQQYNSYPLTFGGG</u> <u>TKVEIK</u>	
SEQ ID NO:7	154 VH	<u>EVQLD</u> <u>SGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS</u> <u>IGGGNAYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNT</u> <u>LYLQMNSLRAADTAVYYCAKPGFIM</u> <u>VRGPLDYWGQALVTVSS</u>	HCo12-Balb C FN1 结构域 结合Ab
SEQ ID NO:8	154-M103L VH	<u>EVQLD</u> <u>SGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAIS</u> <u>IGGGNAYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNT</u> <u>LYLQMNSLRAADTAVYYCAKPGFILV</u> <u>RGPLDYWGQALVTVSS</u>	
SEQ ID NO:9	154 VL	<u>EIVLTQSPG</u> <u>TLSLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSNSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR</u> <u>LEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGSSPYTFGQGT</u> <u>KLEIK</u>	
SEQ ID NO:10	171 VH	<u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIS</u> <u>VSGGSTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNT</u> <u>LYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYIW</u> <u>FGESLSYAFDIWGQGMVTVSS</u>	HCo17-Balb C Ig2 结构域结 合Ab
SEQ ID NO:11	171 VL	<u>EIVLTQSPG</u> <u>TLSLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR</u> <u>LEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGRSFTFGPGTKVDIK</u>	
SEQ ID NO:12	172 VH	<u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWSDI</u> <u>SVSGGSTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKN</u> <u>TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGYI</u> <u>WFGESLSYAFDIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:13	172 VL	<u>EIVLTQSPG</u> <u>TLSLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR</u> <u>LEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGRSFTFGPGTKVDIK</u>	
SEQ ID NO:14	181 VH	<u>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG</u> <u>FTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSDIS</u> <u>VSGGSTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNT</u> <u>LYLHMNSLRAEDTAVYYCAKEGYIW</u> <u>FGESLSYAFDIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:15	181 VH	<u>EIVLTQSPG</u> <u>TLSLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR</u> <u>LEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGRSFTFGPGTKVDIK</u>	

[0372]

SEQ ID NO:16	183 VH	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC</u> <u>AVY</u> <u>GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE</u> <u>I</u> <u>NQSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF</u> <u>SLKLSSVTAADTSVYYC</u> <u>ASGNWDHFF</u> <u>DYWGQGLVTVSS</u>	HCo17-Balb C FN1 结构域 结合Ab
SEQ ID NO:17	183-N52Q VH	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC</u> <u>AVY</u> <u>GGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE</u> <u>I</u> <u>QQSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQF</u> <u>SLKLSSVTAADTSVYYC</u> <u>ASGNWDHFF</u> <u>DYWGQGLVTVSS</u>	
SEQ ID NO:18	183 VL	<u>DIQMTQSPSSVSASVGDRV</u> <u>TITCRASQ</u> <u>GISSWLA</u> <u>WYQHKPGKAPKLLIYA</u> <u>TSS</u> <u>LQSGVTSRFRSGSGSGTDFTL</u> <u>TISSLQPE</u> <u>DFATYYCQQA</u> <u>KSEFPWTFGQGTKVEIK</u>	
SEQ ID NO:19	187 VH	<u>QVPLQQWGAGLLKPSETLSLTC</u> <u>AVY</u> <u>G</u> <u>GSFSGYHWSWIRQPPGKGLEWIGE</u> <u>IS</u> <u>HSGRTNYNPSLKSRVTISIDTSKNQFS</u> <u>LKLSSVTAADTAVYYC</u> <u>ASFITMIRGTII</u> <u>THFDYWGQGLVTVSS</u>	
SEQ ID NO:20	187 VL	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRV</u> <u>TITCRASQ</u> <u>GISSWLA</u> <u>WYQQKPEKAPKSLIYA</u> <u>AASS</u> <u>LQSGVPSRFRSGSGSGTDFTL</u> <u>TISSLQPE</u> <u>DFATYYCQQYHSYPYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:21	608-01 VH	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u> <u>SCKAS</u> <u>GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGR</u> <u>I</u> <u>IPIFGIANVYVQKFQGRVTITADKSTSTA</u> <u>YMELSSLRAEDTAVYYC</u> <u>CARRGDYYG</u> <u>SGSPDVF</u> <u>DIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:22	608-01 VL	<u>EIVLTQSPGTL</u> <u>SLSPGERATL</u> <u>SCRASQS</u> <u>VSSSYLA</u> <u>WYQQKPGQAPRLLIYG</u> <u>GASS</u> <u>RATGIPDRFRSGSGSGTDFTL</u> <u>TISRLEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:23	610-01 VH	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u> <u>SCKAS</u> <u>GGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGR</u> <u>I</u> <u>IPIFGIANVYVQKFQGRVTITADKSTSTA</u> <u>YMELSSLRAEDTAVYYC</u> <u>CARRGNYYG</u> <u>SGSPDVF</u> <u>DIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:24	610-01 VL	<u>EIVLTQSPGTL</u> <u>SLSPGERATL</u> <u>SCRASQS</u> <u>VSSSYLA</u> <u>WYQQKPGQAPRLLIYG</u> <u>GASS</u> <u>RATGIPDRFRSGSGSGTDFTL</u> <u>TISRLEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:25	613 VH	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u> <u>SCKAS</u> <u>GGTFSSYAINWVRQAPGQGLEWMGR</u> <u>IPIFGIVNYA</u> <u>QKFQGRVTLTADKSTST</u> <u>AYMELSSLRSED</u> <u>TAVYYC</u> <u>CARRGNYY</u> <u>GSGSPDVF</u> <u>DIWGQGMVTVSS</u>	HCo20 Ig1 结构域 结合Ab
SEQ ID NO:26	613 VL	<u>EIVLTQSPGTL</u> <u>SLSPGERATL</u> <u>SCRASQS</u> <u>VSSSYLA</u> <u>WYQQKPGQAPRLLIYG</u> <u>GASS</u> <u>RATGIPDRFRSGSGSGTDFTL</u> <u>TISRLEPE</u>	

[0373]

		DFAVYYC <u>QQYGSSYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:27	613-08 VH	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u> <u>SCKAS</u> <u>GGTFSSYA</u> <u>INWMRQAPGQGLEWMGR</u> <u>IPIFGIVNYAQKFQGRVTLTADKSTST</u> <u>AYMELSSLRSEDTAVYYCARRGNYY</u> <u>GSGSPDVFDIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:28	613-08 VL	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR</u> <u>ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED</u> <u>FAVYYCQQRSNWLTFGGGTKVEIK</u>	
SEQ ID NO:29	620-06 VH	<u>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV</u> <u>SCKAS</u> <u>GGTFSSYA</u> <u>ISWVRQAPGQGLEWMGR</u> <u>IPIFGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTA</u> <u>YMELSSLRSEDTAVYYCARRGNYYG</u> <u>SGSPDVFDIWGQGMVTVSS</u>	
SEQ ID NO:30	620-06 VL	<u>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS</u> <u>VSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS</u> <u>RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE</u> <u>DFAVYYCQQYGSSYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:31	726 VH	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAIDG</u> <u>GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIS</u> <u>HSGRTNYNPSLKSRTISIDTSKNQFS</u> <u>LKLSSVAAADTAVYYCARFITMIRGAI</u> <u>ITHFDYWGQALVTVSS</u>	HCo17-Balb C FN2 结构域 结合Ab
SEQ ID NO:32	726-M101L VH	<u>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAIDG</u> <u>GSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIS</u> <u>HSGRTNYNPSLKSRTISIDTSKNQFS</u> <u>LKLSSVAAADTAVYYCARFITLIRGAI</u> <u>ITHFDYWGQALVTVSS</u>	
SEQ ID NO:33	726 VL	<u>DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ</u> <u>GISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASS</u> <u>LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE</u> <u>DFATYYCQQYHSYPYTFGQGTKLEIK</u>	
SEQ ID NO:34	733 VH	<u>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASG</u> <u>FSFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVI</u> <u>SYDGDNKYSADSVKGRFTISRDN SKN</u> <u>TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRKL</u> <u>GIDAFDIWGQGMVTVSS</u>	HCo17-Balb C FN1 结构域 结合Ab
SEQ ID NO:35	733 VL	<u>AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ</u> <u>GISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASS</u> <u>LESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISGLQPE</u> <u>DFATYYCQQFNSYPFTFGPGTKVDIK</u>	
SEQ ID NO:36	107 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:37	107 VH CDR2	TSGSGAST	
SEQ ID NO:38	107 VH CDR3	AKIWIAFDI	
SEQ ID NO:39	107 VL CDR1	QSVSSSY	
	107 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:40	107 VL CDR3	QQYGSSPYT	
SEQ ID NO:41	140 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:42	140 VH CDR2	ISISGAST	

[0374]

SEQ ID NO:43	140 VH CDR3	RGYSGYVYDAFDI	
SEQ ID NO:44	140 VL CDR1	QGISNW	
	140 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:45	140 VL CDR3	QQYNSYPLT	
SEQ ID NO:46	148 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:47	148 VH CDR2	ISISGGST	
SEQ ID NO:48	148 VH CDR3	RGYSGYVYDAFDF	
SEQ ID NO:49	148 VL CDR1	QGISNW	
	148 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:50	148 VL CDR3	QQYNSYPLT	
SEQ ID NO:51	154 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:52	154 VH CDR2	ISIGGGNA	
SEQ ID NO:53	154 VH CDR3	AKPGFIMVRGPLDY	
SEQ ID NO:54	154-M103L VH CDR3	AKPGFILVRGPLDY	
SEQ ID NO:55	154 VL CDR1	QSVSNSY	
	154 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:56	154 VL CDR3	QQYGSSPYT	
SEQ ID NO:57	171 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:58	171 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:59	171 VH CDR3	AKEGYIWFGESLSYAFDI	
SEQ ID NO:60	171 VL CDR1	QSVSSSY	
	171 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:61	171 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:62	172 VH CDR1	GFTFSNYA	
SEQ ID NO:63	172 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:64	172 VH CDR3	AKEGYIWFGESLSYAFDI	
SEQ ID NO:65	172 VL CDR1	QSVSSSY	
	172 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:66	172 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:67	181 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:68	181 VH CDR2	ISVSGGST	
SEQ ID NO:69	181 VH CDR3	AKEGYIWFGESLSYAFDI	
SEQ ID NO:70	181 VL CDR1	QSVSSSY	
	181 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:71	181 VL CDR3	QQYGRSFT	
SEQ ID NO:72	183 VH CDR1	GGSFSGYY	
SEQ ID NO:73	183 VH CDR2	INQSGST	
SEQ ID NO:74	183-N52Q VH CDR2	IQQSGST	
SEQ ID NO:75	183 VH CDR3	ASGNWDHFFDY	
SEQ ID NO:76	183 VL CDR1	QGISSW	
	183 VL CDR2	ATS	
SEQ ID NO:77	183 VL CDR3	QQAKSFPWT	
SEQ ID NO:78	187 VH CDR1	GGSFSGYH	

[0375]

SEQ ID NO:79	187 VH CDR2	ISHSGRT	
SEQ ID NO:80	187 VH CDR3	ASFITMIRGTHIIFHDY	
SEQ ID NO:81	187 VL CDR1	QGISSW	
	187 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:82	187 VL CDR3	QQYHSYPYT	
SEQ ID NO:83	608-01 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:84	608-01 VH CDR2	IPIFGIA	
SEQ ID NO:85	608-01 VH CDR3	ARRGDYYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:86	608-01 VL CDR1	QSVSSSY	
	608-01 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:87	608-01 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:88	610-01 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:89	610-01 VH CDR2	IPIFGIA	
SEQ ID NO:90	610-01 VH CDR3	ARRGNYYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:91	610-01 VL CDR1	QSVSSSY	
	610-01 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:92	610-01 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:93	613 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:94	613 VH CDR2	IPIFGIV	
SEQ ID NO:95	613 VH CDR3	ARRGNYYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:96	613 VL CDR1	QSVSSSY	
	613 VL CDR2	GAS	
SEQ ID NO:97	613 VL CDR3	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:98	613-08 VH CDR1	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:99	613-08 VH CDR2	IPIFGIV	
SEQ ID NO:100	613-08 VH CDR3	ARRGNYYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:101	613-08 VL CDR1	QSVSSY	
	613-08 VL CDR2	DAS	
SEQ ID NO:102	613-08 VL CDR3	QQRSNWLT	

[0376]

SEQ ID NO:103	620-06 CDR1	VH	GGTFSSYA	
SEQ ID NO:104	620-06 CDR2	VH	IIPIFGIA	
SEQ ID NO:105	620-06 CDR3	VH	ARRGNYYGSGSPDVFDI	
SEQ ID NO:106	620-06 CDR1	VL	QSVSSSY	
	620-06 CDR2	VL	GAS	
SEQ ID NO:107	620-06 CDR3	VL	QQYGSSYT	
SEQ ID NO:108	726	VH CDR1	GGSFSGYY	
SEQ ID NO:109	726	VH CDR2	ISHSGRT	
SEQ ID NO:110	726	VH CDR3	ARFITMIRGAIITHFDY	
SEQ ID NO:111	726-M101L VH CDR3		ARFITLIRGAIITHFDY	
SEQ ID NO:112	726	VL CDR1	QGISSW	
	726	VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:113	726	VL CDR3	QQYHSYPYT	
SEQ ID NO:114	733	VH CDR1	GFSFSTYA	
SEQ ID NO:115	733	VH CDR2	ISYDGDNK	
SEQ ID NO:116	733	VH CDR3	ARGRKLGIDAFDI	
SEQ ID NO:117	733	VL CDR1	QGISSA	
	733	VL CDR2	DAS	
SEQ ID NO:118	733	VL CDR3	QQFNSTPFT	
SEQ ID NO:119	Ig2 结构域 VH CDR2		ISISGXST - 其中X是A或G	
SEQ ID NO:120	Ig2 结构域 VH CDR3		RGYSGYVYDAFDX - 其中X是I或F	
SEQ ID NO:121	FN2 结构域 VH CDR1		GGSFSGYX - 其中X是H或Y	
SEQ ID NO:122	FN2 结构域 VH CDR3		AX1FITMIRGX2IITHFDY - 其中X1是S或R; 且X2是T或A	
SEQ ID NO:123	FN1 结构域 VH CDR1		GFTFSXYA - 其中X是S或N	
SEQ ID NO:124	FN1 结构域 VH CDR2		ISVSGGST	
SEQ ID NO:125	FN1 结构域 VH CDR3		AKEGYIWFGESLSYAFDI	
SEQ ID NO:126	Ig1 结构域 VH CDR2		IIPIFGIX - 其中X是A或V	
SEQ ID NO:127	Ig1 结构域 VH CDR3		ARRGXYYGSGSPDVFDI - 其中X是D或N	
SEQ ID NO:128	Ig1 结构域 VL CDR1		QSVXSSY - 其中X是S或del	
	Ig1 结构域 VL CDR2		XAS - 其中X是D或G	
SEQ ID NO:129	Ig1 结构域 VL		QQX1X2X3X4X5T - 其中X1是R或Y;	

[0377]

	CDR3	X2是S或G; X3是N或S; X4是W或S; 且 X5是L或Y
SEQ ID NO:130	人AXL蛋白质 (Swissprot P30530)	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGL TGTLRCQLQVQGEPEVHWLRDQGIL ELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQL RITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQ PGYVGLEGLPYFLEEPEDRTVAANTP FNLSCQAQGPPEVDLLWLQDAVPLA TAPGHGPQRSLHVPGLNKTSSFSCFA HNAKGVTTSRATITVLPQQPRNLHL VSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTL QAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQ ASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENI SATRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLG YRLAYQGQDTPEVLMDIGLRQEVTL LQGDGSVSNLTVCVAAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPST PAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLILA LFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGEL VVRVYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEE LKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGE FGAVMEGQLNQDSSILKVAVKTMKI AICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNV MRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMK HGDLSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLV KFMADIASGMEYLSKRFIHRDLAAR NCMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGD YYRQGRIAKMPVKWIAIESLADRVT SKSDVWSFGVTMWEIATRGQTPYPG VENSEIYDYLRQGNRLKQPADCLDGL YALMSRCWELNPQDRPSFTELREDLE NTLKALPPAQEPDEILYVNMDEGGGY PEPPGAAGGADPPTQPDPKDSCLT AAEVHPAGRYVLCPTSTPSPAQPADR GSPAAPGQEDGA
SEQ ID NO:131	小鼠AXL	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MYPYDVPDYAAHKDTQTEAGSPFVG NPGNITGARGLTGTLRCQLQVQGEPP EVVWLRDQILELADNTQTQVPLGED WQDEWKVVSQRLRISALQLSDAGEYQ CMVHLEGRTFVSQPGFVLEGLPYFL EPEPKAVPANTPFNLSCQAQGPPEP VTLLWLQDAVPLAPVTGHSSQHSLSQT PGLNKTSSFSCFAHNAKGVTTSRATIT TVLPQRPHHLHVSRQPTELEVAWTP GLSGIYPLTHCNLQAVLSDDGVGIWL GKSDPPEDPLTLQVSPPHQLRLEKLL PHTPYHIRISCSSSQGPSPWTHWLPVE TTEGVPLGPPENVSAMRNGSQVLVR

		<p>WQEPRVPLQGTLGTYRLAYRGQDTP EVLMDIGLTREVTLELRGDRPVANLT VSVTAYTSAGDGPWSLPVPLEPWRPG QGQPLHHLVSEPPPRAFSWPWWYVL LGAVVAAACVLILALFLVHRRKKETR YGEVFEPTVERGELVVRVYRVRKSYSR RTTEATLNSLGISEELKEKLRDVMVD RHKVALGKTLGEGEFGAVMEGQLNQ DDSILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLS EAVCMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSER ESFPAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRL GDQPVYLPTQMLVKFMADIASGMEY LSTKRFIHRDLAARNCMLNENMSVCV ADFGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPV KWIAIESLADRVTYTSKSDVWSFGVTM WEIATRQTPYPGVENSEIYDYLROG NRLKQPADCLDGLYALMSRCWELNP QDRPSFTELREDLENTLKAALPPAQEPD EILYVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPP TQPDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLC PSTTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA</p>	
<p>SEQ ID NO:132</p>	<p>智人 AXL - 小鼠 Igl 结构 域</p>	<p>MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGL TGTLCRLQVQGEPEVHWRDGLQIL ELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQL RITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQ PGYVGLLEGLPYFLEEPEDKAVPANTP FNLSCQAQGPPEPVTLWLQDAVPLA PVTGHSSQHSLQTPGLNKTSSFCEAH NAKGVTTSRATITVLPQQPRNLHLV SRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQ AVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQA SVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTSS QGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENIS ATRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLG YRLAYQGQDTPVLMDIGLRQEVTL LQGDGSVSNLTVCAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPST PAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLILA LFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGEL VVRVYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEE LKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGE FGAVMEGQLNQDDS ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAV CMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESF PAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGD QPVYLPTQMLVKFMADIASGMEYLST KRFIHRDLAARNCMLNENMSVCVAD FGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVKWI AIESLADRVTYTSKSDVWSFGVTMWEI ATRGQTPYPGVENSEIYDYLROGNRL KQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDR</p>	

[0378]

[0379]

		PSFTELREDLENTLKALPPAQEPDEIL YVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQ PDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPS TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA	
SEQ ID NO:133	智人 AXL - 小鼠 Ig2 结构 域	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGL TGTLRCQLQVQGEPPEVHWLRDQGIL ELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQL RITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQ PGYVGLEGLPYFLEEPEDKAVPANTP FNLSCQAQGPPEPVTLWLQDAVPLA PVTGHSSQHSLQTPGLNKTSSFSCEAH NAKGVTTSRTATITVLPQQPRNLHLV SRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTLQ AVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQA SVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTSS QGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENIS ATRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLG YRLAYQGQDTPEVLMDIGLRQEVTL LQGDGSVSNLTVCAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPST PAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLILA LFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGEL VVRVYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEE LKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGE FGAVMEGQLNQDDS ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAV CMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESF PAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGD QPVYLPQTQMLVKFMADIASGMEYLST KRFIHRDLAARNCMLNENMSVCVAD FGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVKWI AIESLADR VYTSKSDVWSFGVTMWEI ATRGTQTPYGVENSEIYDYL RQGNRL KQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDR PSFTELREDLENTLKALPPAQEPDEIL YVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQ PDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPS TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA	
SEQ ID NO:134	智人 AXL - 小鼠 FN1 结构 域	MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGL TGTLRCQLQVQGEPPEVHWLRDQGIL ELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQL RITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQ PGYVGLEGLPYFLEEPEDRTVAANTP FNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLA TAPGHGPQRS LHVPGLNKTSSFSCEA HNAKGVTTSRTATITVLPQRPHHLHV VSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCNL QAVLSDDGVGIWLGKSDPPEDPLTLQ VSPPHQLRLEKLLPHTPYHIRISCS QGPSPWTHWLPVETTEGVPLGPPENIS	

[0380]

		<p>ATRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLG YRLAYQGQDTPEVLMDIGLRQEVTL LQGDGSVSNLTVCVAAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKEPST PAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLILA LFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGEL VVRYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEE LKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGE FGAVMEGQLNQDDS ILKVAVKTMKIAICTRSELEDFLSEAV CMKEFDHPNVMRLIGVCFQGSERESF PAPVVILPFMKHGDLSFLLYSRLGD QPVYLPQMLVKFMADIASGMEYLST KRFIHRDLAARNCMLNENMSVCVAD FGLSKKIYNGDYRQGRIAKMPVKWI AIESLADR VYTSKSDVWSFGVTMWEI ATRGQTPYPGVENSEIYDYL RQGNRL KQPADCLDGLYALMSRCWELNPQDR PSFTELREDLTKALPPAQEPDEIL YVNMDEGGGYPEPPGAAGGADPPTQ PDPKDSCSCLTAAEVHPAGRYVLCPS TTPSPAQPADRGSPAAPGQEDGA</p>	
<p>SEQ ID NO:135</p>	<p>智人 AXL - 小鼠 FN2 结构 域</p>	<p>MAWRCPRMGRVPLAWCLALCGWAC MAPRGTQAEESPFVGNPGNITGARGL TGTLCRLQVQGEPEVHWRDGLQIL ELADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQL RITSLQLSDTGQYQCLVFLGHQTFVSQ PGYVGLLEGLPYFLEEPEDRTVAANTP FNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLA TAPGHGPQRS LHVPGLNKTSSFSC HNAKGVTTSRATITVLPQQPRNLHL VSRQPTLEVAWTPGLSGIYPLTHCTL QAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTSQ ASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPEN VSAMRNGSQVLVRWQEPRVPLQGT LGYRLAYRGQDTPEVLMDIGLTREVT LELRGDRPVANLTVSVTAYTSAGDGP WSLPVPLEPWRPGQGQPLHHLVSEPP PRAFSWPWWYVLLGAVVAAACVLIL ALFLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGE LVVRYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISE ELKEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGE EFGAVMEGQLNQDSSILKVAVKTMK IAICTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNV MRLIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMK HGDLSFLLYSRLGDQPVYLPQMLV KFMADIASGMEYLSTKRFIHRDLAAR NCMLNENMSVCVADFGLSKKIYNGD YYRQGRIAKMPVKWIAIESLADR VYT SKSDVWSFGVTMWEIATR GQTPYPG VENSEIYDYL RQGNRLKQPADCLDGL</p>	

[0381]

		YALMSRCWELNPQDRPSFTELREDLE NTLKALPPAQEPDEILYVNMDEGGGY PEPPGAAGGADPPTQDPKDCSCLT AAEVHPAGRYVLCPSSTTPSPAQPADR GSPAAPGQEDGA	
SEQ ID NO:136	511 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSGI SGSGGHTYHADS VKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYD ILTGYYNLLDYWGQGLVTVSS	Ig2 结构域结 合Ab
SEQ ID NO:137	511 VH CDR1	GFTFSSYA	
SEQ ID NO:138	511 VH CDR2	ISGSGGHT	
SEQ ID NO:139	511 VH CDR3	AKDRYDILTGYYNLLDY	
SEQ ID NO:140	511 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQ GISSWLAWYQQKPEEAPKSLIYAASS LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYNSYPLTFGGGAKVEIK	
SEQ ID NO:141	511 VL CDR1	QGISSW	
	511 VL CDR2	AAS	
SEQ ID NO:142	511 VL CDR3	QQYNSYPLT	
SEQ ID NO:143	061 VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKAS GYAFTGYGISWVRQAPGQGLEWIGWI SAYNGNTNYVQNLQDRVTMTTDTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCARDHIS MLRGIIRNYWGQGLVTVSS	Ig1 结构域结 合Ab
SEQ ID NO:144	061 VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNR ATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQQRSSWPRLTFGGGKVEIK	
SEQ ID NO:145	137 VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAS GGTFSRYAISWVRQAPGQGLEWMGR IPIVGIANYAQKFQGRVTLTADKSTST AYMELSSLRSED TAVYYCAREAGYSS SWYAEYFQHWGQGLVTVSS	
SEQ ID NO:146	137 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQS VSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGFPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE DFAVYYCQQYGSSPYTFGQGTKLEIK	
SEQ ID NO:147	食蟹猴AXL (GenBank 号 HB387229.1)	AWRCPRMGRVPLAWCLALCGWVCM APRGTQAEESPFVGNPNITGARGLT GTLRCQLQVQGEPEVHWLRDQILE LADSTQTQVPLGEDEQDDWIVVSQLR IASLQLSDAGQYQCLVFLGHQNFVSQ PGYVGLLEGLPYFLEEPEDRTVAANTP FNLSCQAQGPPEPVDLLWLQDAVPLA TAPGHGPQRNLHVPGLNKTSSFSCEA HNAKGVTTSRTATITVLPQQPRNLHL VSRQPTELEVAWTPGLSGIYPLTHCTL QAVLSDDGMGIQAGEPDPPEEPLTLQ ASVPPHQLRLGSLHPHTPYHIRVACTS SQGPSSWTHWLPVETPEGVPLGPPENI	

[0382]		<p>SATRNGSQAFVHWQEPRAPLQGTLLG YRLAYQGQDTPEVLMDIGLRQEVTL LQGDGSVSNLTVCVAAAYTAAGDGPW SLPVPLEAWRPGQAQPVHQLVKETSA PAFSWPWWYILLGAVVAAACVLILAL FLVHRRKKETRYGEVFEPTVERGELV VRVYRVRKSYSRRTTEATLNSLGISEEL KEKLRDVMVDRHKVALGKTLGEGEF GAVMEGQLNQDDSIKVAVKTMKIAI CTRSELEDFLSEAVCMKEFDHPNVMR LIGVCFQGSERESFPAPVVILPFMKHG DLHSFLLYSRLGDQPVYLPTQMLVKF MADIASGMEYLSKRFIHRDLAARNC MLNENMSVCVADFGLSKKIYNGDYY RQGRIAKMPVKWIAIESLADRVTYTSK SDVWSFGVTMWEIATRGTPTYPGVE NSEIYDYLRQGNRLKQPADCLDGLYA LMSRCWELNPQDRPSFTELREDLENT LKALPPAQEPDEILYVNMDEGGGYPE PPGAAGGADPPTQLDPKDSCSCLTSA EVHPAGRYVLCSTAPSPAQPADGRS PAAPGQEDGA</p>	
--------	--	--	--

[0383] 通过以下实施例进一步阐明本发明,这些实施例不应解释为进一步限制本公开的范围。

实施例

[0384] 实施例1-源自对PD-1或PD-L1靶向疗法有抗性或者从PD-1或PD-L1靶向疗法复发的患者的肿瘤组织中的Ax1表达

[0385] 免疫组织化学

[0386] 在从患有实体瘤的患者获得的刚切好的石蜡包埋和福尔马林固定 (FFPE) 肿瘤组织中评估AXL的表达,所述实体瘤如食管癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、头和颈鳞状细胞癌 (SCCHN)、膀胱癌、前列腺癌、卵巢/输卵管癌、宫颈癌、子宫内膜癌、黑素瘤、结肠直肠癌 (CRC)、胰腺癌、肾细胞癌 (RCC)、小细胞肺癌 (SCLC)、肝癌、胃肠道癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、默克尔细胞癌和肉瘤,所述患者对PD-1或PD-L1靶向疗法有抗性或难治性或者已从PD-1或PD-L1靶向疗法复发。染色可用抗人Ax1兔多克隆抗体H-124 (Santa Cruz, Dallas, TX, USA) 在Sequenza Slide Racks (Ted Pella Inc., Redding, CA, USA; cat.no.36105) 中或Ventana BenchMark Ultra (IHC Autostainer) 上进行。

[0387] 染色前,将FFPE组织玻片于室温在100%二甲苯中脱蜡 (Sigma-Aldrich, cat.no.16446;3次,5分钟),并在96%乙醇中脱水 (Sigma Aldrich,cat.no.32294;2次,5分钟)。之后,进行抗原修复。将IHC玻片在柠檬酸盐缓冲液 (pH6;DAKO;cat.no.S2369) 中温育5分钟,并在室温下在柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液 (0.43M柠檬酸,0.35M Na₂HPO₄·2H₂O;pH5.8) 中封闭内源性过氧化物酶。在与一抗温育之前,将玻片在PBS中的10%正常人血清 (CLB/Sanquin,cat.no.K1146) 中温育。通过与补充有2%正常人血清的PBS中的兔多克隆抗人Ax1抗体H-124于室温温育60分钟来确定Ax1表达。将玻片在补充有0.1%Tween-20的PBS中洗涤 (两次,3分钟),并用未稀释的Bright Vision多HRP-抗兔IgG检测对Ax1特异性的兔抗体的结合。用3-氨基-9-乙基咔唑 (AEC) 生色团 (红色;Sigma,cat.no.A6926-100TAB) 对HRP可视

化;用苏木精(DAKO,cat.no.S3309)对核进行复染。由认证的病理学家对玻片进行分析,病理学家对每个样品中Ax1染色的强度和位置进行评分。

[0388] 实施例2-表达Ax1的同基因小鼠肿瘤模型中小鼠交叉反应性AXL-ADC的抗肿瘤活性

[0389] 与小鼠Ax1交叉反应的Ax1抗体YW327.6S2(Ye et al.,2010(b))根据先前所述的方法(WO 2016/005593)与vcMMAE缀合。在先前用PD1或PD-L1阻断抗体处理后,在B16-F10同基因小鼠肿瘤模型中确定了该小鼠交叉反应性AXL-ADC的体内抗肿瘤活性。用全长小鼠Ax1转染B16-F10细胞(ATCC,cat no.CRL-6475),并且选择并扩增稳定表达Ax1的B16-F10-AXL细胞。

[0390] 通过将 1×10^5 个B16-F10野生型细胞或B16-F10-AXL细胞皮下注射到雌性C57Bl/6小鼠的右侧腹中来进行肿瘤诱导。当平均肿瘤大小 $>100-200\text{mm}^3$ 时开始治疗,并观察到明显的肿瘤生长。每周两次(每3-4天一次),小鼠接受5mg/kg抗小鼠PD-1(Bio X Cell,West Lebanon,NH;克隆RMP1-14;Cat no.BP0146)或5mg/kg抗小鼠PD-L1(Bio X Cell;克隆10F.9G2;Cat no.BP0101)腹膜内注射,直到观察到肿瘤生长的进展。随后,小鼠以静脉内或腹膜内方式在2周内接受单剂量或总共4剂量(每3-4天一次)的小鼠交叉反应性AXL-ADC(4和8mg/kg)、对照ADC(IgG1-b12-MMAE,8mg/kg)或对照抗体(未缀合的IgG1-b12,8mg/kg),如所示。每周至少两次确定肿瘤体积。由卡尺(PLEXX)测量计算肿瘤体积(mm^3)为: $0.52 \times (\text{长度}) \times (\text{宽度})^2$ 。

[0391] 实施例3-抗体产生

[0392] AXL特异性抗体IgG1-AXL-107(WO 2016/005593)和同种型对照抗体IgG1-b12(Barbas,CF.J Mol Biol.1993Apr 5;230(3):812-23)表示为IgG1, κ 。基本上如Vink等人(Vink et al.,Methods,65(1),5-10 2014)所述,使用293fectin(Life Technologies)将编码抗体的重链和轻链的质粒DNA混合物瞬时转染至Expi293F细胞(Life Technologies,USA)。通过固定化的蛋白G色谱法纯化抗体。通过许多生物分析测定法对蛋白质批次进行分析,包括SDS-PAGE、尺寸排阻色谱法和内毒素水平的测量。将纯化的抗体与含有蛋白酶可切割的缬氨酸-瓜氨酸二肽的马来酰亚胺基己酰基-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苯甲酰氧羰基-一甲基瑞奥西汀E(vcMMAE)缀合,如所述(Doronina,S.O.et al.(2003)Nat.Biotechnol.21,778-784)。平均药物-抗体比为4:1。抗PD1抗体派姆单抗(KEYTRUDA®,MSD)购自SelleckChem(Cat.No.:A2005)。

[0393] 实施例4-人MART-1特异性CD8 T细胞的分离和生成

[0394] 如前所述(Jorritsma et al.(2007)Blood;110,3564-3572),在包装细胞系中产生MART-1(1D3)T细胞受体(TCR)逆转录病毒。通过使用Lymphoprep(Stem Cell Technologies)的密度梯度离心,从健康供体血沉棕黄层(Sanquin,Amsterdam,the Netherlands)中分离外周血单个核细胞。使用CD8 Dynabeads(Thermo Fisher Scientific)纯化CD8+T细胞,在用 αCD3 和 αCD28 抗体预包被过夜的非组织培养处理的24孔板上以每孔 2×10^6 个活化48小时。收获活化的CD8 T细胞,并与TCR逆转录病毒(MART-1T细胞)或模拟逆转录病毒(对照T细胞)混合,并在经Retronectin包被的(Takara,每孔25 μg)非组织培养处理的24孔板上以2000x g旋转感染2小时。24小时后,收获T细胞,并保存在含有10%人血清(One Lambda)、100单位/mL的青霉素、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的链霉素、100单位/mL的IL-2

(Proleukin,Novartis)、10ng/mL的IL-7 (ImmunoTools)和10ng/mL的IL-15 (ImmunoTools)的RPMI (Gibco)中。

[0395] 实施例5-在对PD-1处理有抗性的小鼠的SkMe1-147黑素瘤异种移植物模型中IgG1-AXL-107-vcMMAE的抗肿瘤活性

[0396] 在系统性接受经工程化改造以表达针对MART-1的黑素瘤特异性T细胞受体 (TCR)的人T细胞的小鼠的SkMe1-147人黑素瘤异种移植物模型中,评估了IgG1-AXL-107-vcMMAE (HuMax®-AXL-ADC)与抗PD-1 (派姆单抗)的抗肿瘤活性。在用SkMe1-147细胞接种小鼠之前,用抗原 (MART-1)以及正确的HLA单倍型 (HLA-A2)转导细胞,以使MART-1特异性T细胞识别肿瘤细胞。

[0397] 细胞系和细胞培养条件

[0398] 在标准条件下在具有胎牛血清 (Sigma)、100U/mL青霉素 (Gibco)和0.1mg/mL链霉素 (Gibco)的DMEM (Gibco)中培养黑素瘤细胞系SkMe1-147,并通过PCR定期确认无支原体。

[0399] SkMe1-147中的HLA-A2和MART-1转导

[0400] 使用慢病毒和逆转录病毒构建体引入MART-126-35和HLA-A2。使用HEK293T细胞中的两种辅助质粒 (psPax和MS2G, Addgene)将慢病毒的构建体包装在慢病毒中。在包装细胞系 (F1y细胞)中产生逆转录病毒的构建体。将病毒上清液速冻或立即用于感染。通过流式细胞术对MART-126-35-Katushka和HLA-A2-GFP双阳性细胞进行分选,并以每孔一个细胞接种到96孔板中。当单细胞长出来时,通过FACS确认HLA-A2和MART-Katushka的表达。

[0401] SkMe1-147异种移植物模型和处理

[0402] 对8-14周龄的雄性和雌性NOD-SCID Gamma (NSG)小鼠 (在荷兰癌症研究所 (Netherlands Cancer Institute, NKI), Amsterdam, The Netherlands内部繁殖)在右侧腹中皮下注射 1×10^6 个SkMe1-147肿瘤细胞。每周用卡尺测量三次肿瘤,并当肿瘤为 50mm^3 (9天后)时,将动物随机分为以下处理组:

[0403] 1. 对照T细胞+对照ADC (n=9)

[0404] 2. MART-1T细胞+对照ADC (n=10)

[0405] 3. 对照T细胞+IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=10)

[0406] 4. MART-1T细胞+IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=10)

[0407] 5. MART-1T细胞+对照ADC+抗PD1 (n=9)

[0408] 在第9天,对小鼠i.v.注射单剂量 (2mg/kg)的IgG1-AXL-107-vcMMAE或对照ADC (IgG1-b12-vcMMAE)。同时,以 5×10^6 个细胞/小鼠的剂量对小鼠i.v.注射MART-1或对照T细胞。在PBS中将总注射体积稀释至每小鼠200 μL 。为了支持T细胞,所有小鼠连续3天接受腹膜内 (i.p.)注射100.000IU IL-2 (Proleukin,Novartis;稀释于100 μL PBS中)。

[0409] 以5mg/kg的剂量,从第9天开始经由i.p.注射每周给予一组选定的组 (第5组)抗PD1 (派姆单抗, SelleckChem)。

[0410] 每周由独立的动物技术人员以盲法测量3次肿瘤体积。如下计算肿瘤体积:长 (mm) \times 宽 (mm) / 2。当肿瘤达到 1000mm^3 时收获。

[0411] SkMe1-147序贯处理

[0412] 对于选定的组 (对照T细胞+对照ADC, MART-1T细胞+对照ADC, MART+1T细胞+对照ADC+抗PD1),序贯用IgG1-AXL-107-vcMMAE处理小鼠的亚组。基于约 650mm^3 的相似肿瘤体积

选择小鼠进行序贯处理。以4mg/kg的剂量每周i.v.注射IgG1-AXL-107-vcMMAE。

[0413] 结果

[0414] 在肿瘤特异性人T细胞应答的背景下,评估了SKMe1-147人异种移植物小鼠模型中IgG1-AXL-107-vcMMAE与抗PD1(派姆单抗)的抗肿瘤作用。因此,首先用抗原(MART-1)和正确的HLA单倍型(HLA-A2)两者转导表达AXL的人黑素瘤细胞系SkMe1-147,以使肿瘤特异性T细胞识别肿瘤细胞。随后,用这些细胞接种小鼠,并在建立异种移植物后,将小鼠随机分为不同的处理组(见上文),并注射单剂量的ADC和T细胞,而一个选定的组则每周接受另外的抗PD1注射。

[0415] 与接受对照非特异性T细胞(Ctrl T细胞)与对照ADC组合的小鼠相比,接受肿瘤抗原特异性T细胞(MART-1T细胞)与对照ADC组合的小鼠在肿瘤生长方面未显示差异作用(图1)。此外,在接受抗PD1处理与抗原特异性T细胞(MART-1T细胞)和对照ADC组合的小鼠中未发现肿瘤控制,表明该模型对PD-1/PDL-1轴抑制有抗性(图1)。相比之下,2mg/kg的单剂量后用IgG1-AXL-107-vcMMAE处理诱导肿瘤消退。在接受对照T细胞的小鼠中观察到了该作用,并且该作用在MART-1T细胞的背景中进一步增强。如存活曲线所示,与所有其他组相比,在MART-1T细胞的背景下IgG1-AXL-107-vcMMAE处理还延长这些小鼠的寿命(图2)。

[0416] 接下来,当平均肿瘤大小达到约650mm³时,对来自第1组(Ctrl T细胞+Ctrl ADC)、第2组(MART-1T细胞+Ctrl ADC)和第5组(MART+1T细胞+Ctrl ADC+抗PD1)的约一半小鼠以每周i.v.注射4mg/kg的剂量用IgG1-AXL-107-vcMMAE进行序贯处理。尽管未接受任何另外处理的肿瘤迅速达到最大肿瘤体积,但经IgG1-AXL-107-vcMMAE处理的小鼠显示出强烈的肿瘤消退,两周内肿瘤体积从900mm³缩小至小于100mm³(图3)。

[0417] 这显示IgG1-AXL-107-vcMMAE在SkMe1-147人黑素瘤模型中诱导抗肿瘤作用和存活益处,该模型在肿瘤特异性T细胞的情况下对PD-1途径抑制有抗性。尽管此模型中在存在肿瘤特异性T细胞的情况下PD-1阻断不影响肿瘤生长和存活,但在存在肿瘤特异性T细胞的情况下IgG1-AXL-107-vcMMAE显示出了有效力的抗肿瘤和存活作用。这些结果还表明,在存在肿瘤特异性T细胞的情况下,用IgG1-AXL-107-vcMMAE进行序贯处理可以作为单一药剂在抗PD-1抗性肿瘤中提供益处,这表明IgG1-AXL-107-vcMMAE可以对在PD-1抑制剂处理下已进展的肿瘤有效。

[0418] 实施例6-在对PD-1处理有抗性的BLM黑素瘤异种移植物模型中IgG1-AXL-107-vcMMAE的抗肿瘤活性

[0419] 在系统性接受经工程化改造以表达针对MART-1的黑素瘤特异性T细胞受体(TCR)的人T细胞的小鼠的BLM人黑素瘤异种移植物模型中,评估了IgG1-AXL-107-vcMMAE与抗PD-1(派姆单抗)的抗肿瘤活性。在用BLM细胞接种小鼠之前,用抗原(MART-1)以及正确的HLA单倍型(HLA-A2)转导细胞,以使MART-1特异性T细胞识别肿瘤细胞。

[0420] 细胞系和细胞培养条件

[0421] 在标准条件下在具有胎牛血清(Sigma)、100U/mL青霉素(Gibco)和0.1mg/mL链霉素(Gibco)的DMEM(Gibco)中培养黑素瘤细胞系BLM,并通过PCR定期确认无支原体。

[0422] BLM中的HLA-A2和MART-1转导

[0423] 使用慢病毒和逆转录病毒构建体引入MART-126-35和HLA-A2。使用HEK293T细胞中的两种辅助质粒(psPax和MS2G, Addgene)将慢病毒的构建体包装在慢病毒中。在包装细胞

系 (Fly细胞) 中产生逆转录病毒的构建体。将病毒上清液速冻或立即用于感染。通过流式细胞术对MART-126-35-Katushka阳性细胞进行分选,并以每孔一个细胞接种到96孔板中。当单细胞长出来时,通过FACS确认MART-Katushka和HLA-A2的表达。

[0424] BLM异种移植物模型和处理

[0425] 对8-14周龄的雄性和雌性NOD-SCID Gamma (NSG) 小鼠(在荷兰癌症研究所(Netherlands Cancer Institute, NKI), Amsterdam, The Netherlands内部繁殖)在右侧腹中皮下注射 1×10^6 个BLM肿瘤细胞。每周用卡尺测量三次肿瘤,并当肿瘤为 100mm^3 (7天后)时,将动物随机分为以下处理组:

[0426] 1. 对照T细胞+对照ADC (n=7)

[0427] 2. MART-1T细胞+对照ADC (n=8)

[0428] 3. 对照T细胞+IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=8)

[0429] 4. MART-1T细胞+IgG1-AXL-107-vcMMAE (n=8)

[0430] 5. MART-1T细胞+对照ADC+抗PD1 (n=10)

[0431] 在第7天,对小鼠*i.v.*注射单剂量(4mg/kg)的IgG1-AXL-107-vcMMAE或对照ADC(IgG1-b12-vcMMAE)。同时,以 5×10^6 个细胞/小鼠的剂量对小鼠*i.v.*注射MART-1或对照T细胞。在PBS中将总注射体积稀释至每小鼠200 μL 。为了支持T细胞,所有小鼠连续3天接受腹膜内(*i.p.*)注射100.000IU IL-2(Proleukin, Novartis; 稀释于100 μL PBS中)。

[0432] 以5mg/kg的剂量,从第7天开始经由*i.p.*注射每周给予一组选定的组(第5组)抗PD1(派姆单抗, SelleckChem)。

[0433] 每周由独立的动物技术人员以盲法测量3次肿瘤体积。如下计算肿瘤体积:长(mm) \times 宽(mm) / 2。当肿瘤达到 1000mm^3 时收获。

[0434] 结果

[0435] 在肿瘤特异性人T细胞应答的背景下,评估了BLM人异种移植物小鼠模型中IgG1-AXL-107-vcMMAE与抗PD-1(派姆单抗)的抗肿瘤作用。因此,首先用抗原(MART-1)和正确的HLA单倍型(HLA-A2)转导人黑素瘤细胞系BLM,以使肿瘤特异性T细胞识别肿瘤细胞。随后,用这些细胞接种小鼠,并在建立异种移植物后,将小鼠随机分为不同的处理组(见上文),并注射单剂量的ADC和T细胞,而一个选定的组则每周接受另外的抗PD1注射。

[0436] 与接受对照非特异性T细胞(Ctrl T细胞)与对照ADC组合的小鼠相比,接受抗原特异性T细胞(MART-1T细胞)与对照ADC组合的小鼠显示出一定的肿瘤生长抑制(图4)。此外,在接受抗PD1处理与抗原特异性T细胞(MART-1T细胞)和对照ADC组合的小鼠中未发现增强的肿瘤生长抑制,表明该模型对PD-1/PDL-1轴抑制有抗性(图4)。相比之下,4mg/kg的单剂量后用IgG1-AXL-107-vcMMAE处理诱导肿瘤消退。在接受对照T细胞的小鼠中观察到了该作用,并且该作用在MART-1T细胞的背景中进一步增强。在这两种情况下,与肿瘤特异性T细胞单独或与抗PD1组合相比,用IgG1-AXL-107-vcMMAE处理导致更强的抗肿瘤作用。如存活曲线所示,与所有其他组相比,在MART-1T细胞的背景下的IgG1-AXL-107-vcMMAE处理还延长这些小鼠的寿命(图5)。

[0437] 这些结果表明,在肿瘤特异性T细胞的情况下IgG1-AXL-107-vcMMAE处理在对抗PD1处理有抗性的BLM人黑素瘤模型中有效。虽然在存在肿瘤特异性T细胞的情况下抑制PD-1对肿瘤生长和存活没有影响,但IgG1-AXL-107-vcMMAE导致有效力的肿瘤减少和存活获

益,与对抗PD-1/PDL-1轴阻断有抗性的肿瘤中的功效一致。

[0438] 实施例7-具有扩展群体的首次人类开放标签剂量升级试验,以评估Ax1特异性抗体-药物缀合物HuMax[®]-AXL-ADC;Enapotamab vedotin)在患有实体瘤的患者中的安全性。

[0439] 本研究是在患有实体瘤的患者的混合人群中的HuMax AXL ADC的开放标签多中心I/IIa期安全性试验,所述实体瘤根据文献已知其过表达Ax1,并且其中系统性微管蛋白抑制剂的使用是护理标准(SoC)的一部分。试验由两个部分组成:剂量升级部分(I期,首次人类(FIH))和扩展部分(IIa期)。剂量升级部分由两个交错的分支组成,用于确定最佳的给药方案:

[0440] • 1Q3W:每3周给药一次

[0441] • 3Q4W:每周给药持续3周,随后是一个无治疗周。

[0442] 研究的扩展部分的目的是提供有关所选剂量的安全性、耐受性、PK和抗肿瘤活性的进一步数据。该研究的总体设计如图6中所示。

[0443] 纳入标准:

[0444] 患者必须符合以下所有纳入标准,才能被允许参加试验:

[0445] 1.对于剂量升级部分:无法进行可用的标准疗法或不是标准疗法的候选者的患有卵巢、宫颈、子宫内膜、甲状腺、非小细胞肺癌(NSCLC)或黑素瘤(皮肤、粘膜、肢端或葡萄膜黑素瘤)的复发或难治性癌症的患者,并且研究人员认为使用HuMax-AXL-ADC的实验性疗法可能对其有益。

[0446] 2.对于扩展部分:不是标准疗法的候选者的患有复发或难治性、晚期和/或转移性癌症的患者,并且研究人员认为使用HuMax-AXL-ADC的实验性疗法可能对其有益。

[0447] 扩展群体包括患有实体瘤,例如非小细胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤(包括皮肤、肢端和粘膜黑素瘤)的患者。基于以下标准纳入患者:

[0448] • 最后的先前治疗时或之后得到证明的进展性疾病

[0449] • 入组前的最后的治疗是用PD-1/PD-L1抑制剂治疗

[0450] 对于扩展群体中的以下情况,需要主办者医务人员批准入组:

[0451] • 如果得到证明的进展不是关于可衡量的疾病(即症状进展)。

[0452] 要求患者具有根据RECIST(实体瘤反应评估标准)1.1版的可测量的疾病。

[0453] o来自非照射区域至少一个病变的最长直径(LD) $\geq 10\text{mm}$ (或者如果切片不是5mm厚,则为切片厚度的两倍)

[0454] o来自非照射区域的淋巴结病变的最短直径 $\geq 15\text{mm}$ 。

[0455] o如果靶标病变位于先前照射的区域内,则在以下情况下患者可以入组:

[0456] • 在过去的3个月内未对靶标病变进行照射。

[0457] • 在“现场(in field)”靶标病变和主办者接受后已显示进展

[0458] 在剂量升级部分中,根据妇科癌症团体指南(Gynecologic Cancer Intergroup Guideline)(Rustin et al.,2004;Rustin et al.,2011)基于CA 125阳性可以纳入患有卵巢癌的患者;仅当他们具有至少是参考范围上限的两倍且在开始治疗前2周内的预处理样品。

[0459] 如果患者已接受小鼠抗体(除非所使用的测定法未显示受人抗小鼠抗体的影响),

或者先前的28天期间对其腹膜或胸膜进行了医学和/或外科手术干预(例如穿刺),则无法通过CA 125对其进行评估。

[0460] 在剂量升级部分,所有患者均需提供来自在第1周期第1访视之前收集的档案组织或新鲜活检的肿瘤组织样品(福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)块/玻片),优选源自晚期疾病阶段。

[0461] 在扩展部分,所有患者均需在筛查时提供强制性新鲜活检(FFPE组织块/切片)(不接受抽出物),其含有肿瘤组织并在最后的先前治疗失败/停止后取出,除非研究者证明在临床上不可行。新鲜FFPE活检装运的文件必须在施用第一剂enapotamab vedotin前提交给主办方作为资格包的一部分。如果不能满足新鲜肿瘤活检所需的标准,则需要主办方医务人员批准入组。此外,如果可能的话,必须收集在最后的先前治疗失败/停止之前取出的最新可用档案肿瘤组织样品。

[0462] 年龄 ≥ 18 岁。

[0463] 具有可接受的肾功能,定义为:

[0464] • 肾小球滤过率(GFR) $\geq 40\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ -例如,根据简短的肾脏疾病饮食调整(MDRD)公式:

[0465] $\text{GFR} = 186 \times (\text{SCr}^{-1.154}) \times (\text{年龄}^{-0.203})$

[0466] (其中SCr,即血清肌酐水平,以mg/dL表示;如果患者是女性,则乘以0.742;如果患者是非裔美国人,则乘以1.212)。

[0467] • 未正在进行透析

[0468] 具有可接受的肝功能,定义为:

[0469] • 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST) \leq 正常上限(ULN)的3倍;如果存在肝肿瘤/转移,则允许 $\leq 5\text{x ULN}$ 。

[0470] • 胆红素 $\leq 1.5\text{x ULN}$,诊断为吉尔伯特综合征的患者除外,直接胆红素 $\leq 2\text{x ULN}$

[0471] 具有可接受的血液学状态,定义为:

[0472] • 血红蛋白 $\geq 5.6\text{mmol}/\text{L}$ (约9g/dL)。

[0473] • 中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ ($1.5\text{x } 10^9/\text{L}$)。

[0474] • 血小板计数 $\geq 100\text{x } 10^9/\text{L}$ 。

[0475] 具有0或1的美国东部肿瘤协作组(ECOG)表现状态。

[0476] 至少3个月的预期寿命。

[0477] 具有生育/生殖潜力的男女患者必须同意在试验期间和最后一次输注Enapotamab vedotin后6个月内使用适当的避孕。

[0478] 要求患者提供签署的知情同意书(ICF)。

[0479] 排除标准

[0480] 如果以下任何一项适用,则要求患者不要参加试验:

[0481] 血液学

[0482] 1. 急性深静脉血栓形成或临床相关的肺栓塞,在首次enapotamab vedotin施用前至少4周内不稳定。

[0483] 2. 具有血栓栓塞事件史并且不愿意进行血栓栓塞防治的患者。

[0484] 心血管

- [0485] 3. 患有临床上明显的心脏病,包括:
- [0486] • 在签署ICF的6个月内的不稳定型心绞痛发作。
 - [0487] • 在签署ICF的6个月内的急性心肌梗塞。
 - [0488] • 已知的充血性心力衰竭(纽约心脏协会(New York Heart Association)分类为III级或IV级);和/或已知的心脏射血分数降低<45%和/或通过Fridericia的公式校正的基线QT间隔(QTcF)>480毫秒或不受控的心房颤动。
 - [0489] • 尽管进行了最佳医疗管理,但定义为收缩压 ≥ 160 mmHg和/或舒张压 ≥ 100 mmHg的不受控的高血压。
- [0490] 免疫学
- [0491] 4. 正在进行或近期(1年内)的需要用系统性免疫抑制治疗来治疗的重大自身免疫性疾病的证据,其可能提示存在免疫相关不良事件的风险。
- [0492] 5. 排除具有3级或更高免疫相关不良事件史的患者(低于3级的不良事件必须与主办者讨论)。
- [0493] 6. 筛查时患有进行性肺炎或具有需要类固醇的非感染性肺炎史的患者。
- [0494] 排除药物或治疗方案
- [0495] 7. 在首次enapotamab vedotin施用前的3周已接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子支持。
- [0496] 8. 在首次enapotamab vedotin施用前的两周内已接受>150mg泼尼松的累积剂量的皮质类固醇(或等效剂量的皮质类固醇)。
- [0497] 9. 对单克隆抗体治疗 ≥ 3 级过敏反应的历史以及对该试验过程中给予的任何药剂的已知或怀疑的过敏或不耐受。
- [0498] 手术/规程
- [0499] 10. 首次Enapotamab vedotin施用前4周内的大手术。
- [0500] 中枢神经系统
- [0501] 11. 脑动静脉畸形、脑动脉瘤、脑转移或中风的任何病史。
- [0502] • 允许筛查前 ≥ 6 个月的短暂性脑缺血发作。
 - [0503] • 需要具有已知或疑似中枢神经系统转移症状的患者接受脑和/或脊髓的计算机断层摄影术(CT)扫描或磁共振成像以记录基线疾病状态。可接受脊髓转移。但是,排除了有症状的已知脊髓压迫的患者或未经过明确针对脊髓压迫的治疗的患者,且其随后至少28天没有临床稳定疾病(SD)的证据。
 - [0504] • 在扩展群体中,允许患有稳定脑转移的患者入组,即在开始治疗前的最后14天无症状。
 - [0505] • 有症状的不受控的脑或软脑膜转移。(对于被视为“受控的”,中枢神经系统[CNS]疾病需在首次enapotamab vedotin施用前至少2周已进行治疗(例如放疗或化疗)。患者不能有任何与中枢神经系统疾病相关的新的或进展性的体征或症状,并且必须每天服用<10mg的泼尼松或同等物,或不服用任何类固醇)。如果研究者认为未对这些转移进行治疗,则允许具有未经治疗的脑转移且无症状的患者入组。如果患有脊髓压迫的患者已经接受了对此明确的治疗,并且有至少28天的临床稳定疾病(SD)的证据,则可以考虑其入组。
- [0506] 先前疗法

- [0507] 12.任何抗癌疗法,包括:小分子、免疫疗法、化学疗法单克隆抗体或任何其他实验药物,其在5个半衰期但在首次输注前最多4周内。可接受的例外是双膦酸盐、地诺单抗(denosumab)和促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂,其可以在整个试验中继续进行。
- [0508] o认为是慢性的先前的抗癌疗法的毒性作用,如化疗引起的疲劳、脱发或≤2级的厌食症(预计不再解决)不阻止患者参与试验。
- [0509] 13.任何先前的具有缀合或未缀合的澳瑞他汀衍生物/长春花结合位点靶向有效载荷的疗法。(符合纳入标准#1,允许具有长春花生物碱的先前的治疗。)
- [0510] 14.首次enapotamab vedotin施用前14天内的放疗。(允许姑息性放疗。)
- [0511] 其他癌症/转移
- [0512] 15.除纳入诊断外,已知的过去或当前的恶性肿瘤,除了:
- [0513] • 1B期或以下的宫颈癌。
- [0514] • 非侵入性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌。
- [0515] • 非侵入性浅表膀胱癌。
- [0516] • 当前PSA水平<0.1ng/mL的前列腺癌。
- [0517] • BRCA1或BRCA2阳性卵巢癌患者中的乳腺癌。
- [0518] • 完全缓解(CR)持续时间>2年的任何可治愈的癌症。
- [0519] 其他
- [0520] 16.LDH≥3x ULN的黑素瘤患者。
- [0521] 17.持续的重大的不受控的医疗状况,包括:
- [0522] • 严重、无法愈合的伤口、皮肤溃疡(任何等级)或骨折。
- [0523] 18.存在≥2级周围神经病变。
- [0524] 19.具有临床意义的活性病毒、细菌或真菌感染,需要:
- [0525] • 第一剂量前小于两周已施用具有抗感染疗法的i.v.治疗,或
- [0526] • 第一剂量前小于一周已施用具有抗感染疗法的口服治疗。
- [0527] • 允许进行无临床症状情况下给予的防治性抗感染疗法(例如,拔牙前的抗生素防治等)。
- [0528] 20.已知的人类免疫缺陷病毒血清阳性。
- [0529] 21.已知的乙型肝炎的病史/阳性血清学(除非因疫苗接种或已解决自然感染而免疫,或者除非因免疫球蛋白疗法而被动免疫):
- [0530] • 针对乙型肝炎核心抗原(抗HBc)的抗体的阳性测试;和
- [0531] • 针对乙型肝炎核心抗原(抗HBc)的抗体的阴性测试。
- [0532] 22.已知的丙型肝炎的阳性血清学(除非由于免疫球蛋白疗法)
- [0533] 23.可能干扰患者参与试验或试验结果评估的物质滥用、医疗、心理或社会状况
- [0534] 24.器官同种异体移植(角膜移植除外)或者自体或同种异体骨髓移植的历史,或在第一剂enapotamab vedotin前的3个月内的干细胞拯救
- [0535] 25.体重<40kg
- [0536] 26.怀孕或哺乳的妇女。
- [0537] 27.在参加当前试验时,不允许患者参加任何其他介入试验。
- [0538] 特别对于NSCLC

[0539] 28.除非起因已得到解决并且得到医学解决,否则在6周内肺出血或咯血>2.5ml血液。

[0540] 29.急性肺炎病史。

[0541] 剂量升级和施用模式:

[0542] 1Q3W

[0543] 1Q3W剂量升级在7个主要剂量水平:0.3、0.6、1.0、1.5、2.0、2.4和2.8mg/kg,和4个可选的中间剂量水平1.25、1.8、2.2和2.6mg/kg评估HuMax-AXL-ADC。如果尚未在高达2.8mg/kg的剂量水平宣布MTD,则允许以0.4mg/kg的步骤的进一步升级和按0.2mg/kg的降级。

[0544] 在1Q3W剂量升级中,患者每三周接受1次HuMax-AXL-ADC输注,如根据图7。

[0545] 3Q4W

[0546] 当已经对最小8位患者治疗并评估了剂量限制性毒性(DLT),宣布1.5mg/kg分组在1Q3W臂上是安全的,并且在3Q4W臂中起始剂量上的预测AUC低于预定限度时,启动3Q4W臂。

[0547] 将3Q4W剂量升级作为标准3(+3)设计进行,该设计以(0.45)、0.6、0.8、1.0、1.2和1.4mg/kg的剂量评估HuMax-AXL-ADC。如果达到1.4mg/kg而没有明显的安全担忧,并且升高到1.4mg/kg以上被认为是安全的,则允许升级以高达20%的增量继续到更高的剂量水平。预计起始剂量为0.6mg/kg(可以添加0.45mg/kg的剂量水平),并且作为额外的预防措施,独立的数据监控委员会(DMC)可以推荐剂量升级期间任何步骤的中间剂量水平。

[0548] 根据图8,在3Q4W剂量升级中,患者接受每周给药达3周,然后是无治疗的1周。对患者进行治疗,直到观察到疾病进展或不可接受的毒性。

[0549] 剂量频率的依据

[0550] 在剂量升级部分中,在第一个剂量升级臂中1Q3W和在第二个剂量升级臂中3Q4W施用HuMax-AXL-ADC。给药频率基于食蟹猴中获得的毒物动力学和毒理学数据,表明嗜中性粒细胞、血小板和红细胞参数的充分恢复和其它情况下可接受的安全性概况。预测在周期之间没有HuMax-AXL-ADC或MMAE的相关积累。

[0551] 治疗准备

[0552] 通过现场药房使用无菌技术制备供施用的HuMax-AXL-ADC的剂量。HuMax-AXL-ADC作为批量供应纸箱提供给现场/药房。IMP的标记已根据当地标准和法规进行。

[0553] 在以冻干粉末含有40mg HuMax-AXL-ADC的小瓶中提供研究用药品(IMP)。用4mL注射用水将粉末重建,得到10mg/mL溶液。

[0554] 根据分配给患者的剂量,将重建的HuMax-AXL-ADC稀释到0.9%NaCl100mL输注袋中。

[0555] 将HuMax-AXL-ADC(冻干的小瓶)存储在2°C至8°C的冰箱中。

[0556] 在将HuMax-AXL-ADC小瓶重建后,需要在24小时内完成输注。输注必须使用0.2µm的内联过滤器。需要施用来自准备好的输注袋中的全部100mL输注体积,不提供死体积。

[0557] 治疗施用

[0558] HuMax-AXL-ADC以静脉内输注的方式施用。根据四舍五入至最接近的千克的患者的体重计算每位患者的剂量,即以mg/kg x kg体重分配分组剂量。对于体重指数(BMI)大于30kg/m²的患者,需要研究人员根据患者的身高使用对应于BMI为30的重量。

- [0559] 如果BMI大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$,则根据以下公式计算剂量:
- [0560] 剂量 (mg) = $x (\text{mg}/\text{kg}) * 30 (\text{kg}/\text{m}^2) * \text{高度} (\text{m}) * \text{高度} (\text{m})$ (其中x表示剂量水平)
- [0561] HuMax-AXL-ADC在最小30分钟内施用,并且输注必须在4小时内完成。当输注线已用盐水冲洗时,输注完成。
- [0562] 在剂量升级部分中,每个剂量分组中的第一名患者和第二名患者之间至少有2个晚上,以考虑每个新剂量中的安全性问题。
- [0563] 治疗持续时间:
- [0564] 根据患者被招募到哪个剂量升级分组,以1Q3W或3Q4W施用HuMax AXL ADC。患者接受用HuMax-AXL-ADC的治疗,直至疾病进展或不可接受的毒性。治疗结束后随访患者52周。在试验的扩展部分中,患者接受如DMC推荐并经内部主办方安全委员会确认的1Q3W或3Q4W日常表中发现的 最大耐受剂量 (MTD) 的HuMax AXL ADC。
- [0565] 评估标准:
- [0566] 主要终点
- [0567] • 剂量限制毒性 (DLT)
- [0568] • 不良事件 (AE):在试验过程中AE发生、严重不良事件 (SAE),与输注相关的AE, ≥ 3 级AE和与IMP相关的AE。
- [0569] 次要终点
- [0570] • 安全实验室参数 (血液学和生物化学)。
- [0571] • PK参数 (清除率、分布体积和浓度时间曲线下面积 [$\text{AUC}_{0-\text{Clast}}$ 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$]、最大浓度 [C_{max}]、 C_{max} 时间 [T_{max}]、预剂量值和HuMax-AXL-ADC和游离毒素一甲基瑞奥西汀E [MMAE] 半衰期)。
- [0572] • HuMax-AXL-ADC (抗药物抗体) 的免疫原性。
- [0573] • 通过肿瘤收缩 (基于计算机断层摄影术 [CT] 扫描评估) 测量的抗肿瘤活性,以及卵巢癌患者中CA 125的变化和去势抗性前列腺癌 (CRPC) 患者中前列腺特异性抗原 (PSA) 的变化。
- [0574] • 客观响应、无进展存活 (PFS)、响应持续时间 (DoR) 和总体存活 (OS)。
- [0575] • 肿瘤生检中的Ax1表达。
- [0576] 响应
- [0577] 根据RECIST标准版本1.1评估实体瘤癌症中的响应,并且根据RECIST1.1结合由妇科癌症小组间定义的CA 125 (Rustin et al.,2011) 评估卵巢癌患者的响应。
- [0578] 表5.响应的定义 (RECIST标准v1.1)

	类别	标准
[0579]	基于靶损伤 完全响应(CR)	所有靶损伤消失。任何病理学淋巴结必须具有短轴降低至 < 10 mm.
	部分响应(PR)	靶损伤的LD总和的 $\geq 30\%$ 降低,采用基线总和LD作为参考。
	稳定疾病 (SD)	收缩既不足以符合PR,增加也不足以符合PD,采用从治疗开始起LD的最小总和作为参考。
	进行性疾病 (PD)	靶损伤的LD总和的 $\geq 20\%$ 增加,采用从治疗开始起记录的LD的最小总和或一种或多个新损伤的出现作为参考。
基于非靶损伤	CR	所有非靶损伤的消失和肿瘤标志物水平的标准化。所有淋巴结必须是大小上非病理学的(< 10 mm短轴)。
	SD	一种或多种非靶损伤的持续或/和高于正常限度的肿瘤标志物水平的维持。
	PD	一种或多种新损伤的出现和/或现有非靶损伤的明确进展。

[0580] 响应评估和结果报告

[0581] 在剂量升级中,研究人员和主办方进行响应评估。在扩展中,研究人员和主办方以及一组外部医学专家进行了响应评估。每个患者被分配以下类别之一:

[0582] 1) CR,

[0583] 2) PR,

[0584] 3) SD,

[0585] 4) PD,或

[0586] 5) 无法评估

[0587] 响应类别1和2中的患者被认为是响应者,并且响应类别4和5中的患者被认为不能响应治疗(疾病进展)。响应类别1、2和3中的患者被认为处于疾病控制中。

[0588] 呈现客观响应、最佳总体肿瘤响应(主要基于确认但也基于未确认的响应)和疾病控制的个别患者数据列表和汇总。

[0589] 对于卵巢癌患者,应根据RECIST 1.1(Eisenhauer et al.,2009),CA 125以及根据妇科癌症组间定义(Rustin et al.,2011)的两组响应标准的组合评估和报告响应。

[0590] 对于前列腺癌患者,应按照RECIST 1.1(Eisenhauer et al.,2009)和PSA根据前列腺癌临床试验工作组3(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3)的更新建议(Scher et al,2016)评估和报告响应。

[0591] 无进展存活

[0592] PFS定义为从第1周期的第1次访视到第一次PD或死亡的天数。分析中仅考虑在最后一次进展评估的30天内发生的死亡。如果在此期间未观察到死亡,则应在最后一次进展评估中对PFS进行检查。PFS是针对所有患者得出的,并使用存活分析方法进行图形化表示和汇总:使用Kaplan-Meier技术估算分布函数,并根据FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics (2007) 附录3中的表A检查时间。

[0593] 响应持续时间

[0594] DoR定义为从首次记录客观肿瘤响应(CR或PR)至第一次PD或死亡之日的天数。使用与PFS相同的统计方法对DoR进行分析。

[0595] 总体存活

[0596] 总体存活(OS)定义为从第1周期第1次访视至死亡的天数。使用与PFS和DoR相同的统计方法对OS进行了分析,只是检查并不既非在跳过访视时也非在给予新的抗癌治疗时应用。

[0597] 肿瘤收缩

[0598] 列出并总结了每个来源的肿瘤收缩(基于CT扫描评估)(放射线学者,集中阅读)。

[0599] 结果:[0600] 剂量升级

[0601] 结果:47例NSCLC (n=8)、黑素瘤 (n=9)、卵巢癌 (n=22)、宫颈癌 (n=3) 和子宫内膜癌 (n=5) 的患者在1期中登记 (1Q3W n=32; 3Q4W n=15)。大多数患者为女性 (87%), 白人 (94%) 和年龄 < 65 岁 (66%)。1Q3W 臂的最大耐受剂量 (MTD) 为 2.2 mg/kg, 并且 3Q4W 臂的最大耐受剂量为 1.0 mg/kg; 对于 1Q3W 给药方案, 推荐的 2 期剂量 (RP2D) 为 2.2 mg/kg。Enapotamab Vedotin 中值消除半衰期在剂量/时间表间为 0.9-2.2 天。在登记的 47 位患者中, 有 6 位 DLT (表)。最常见的不良反应 (任何等级; 在 ≥ 40% 的患者中) 是疲劳 (64%)、恶心 (57%)、便秘 (57%)、腹泻 (47%)、呕吐 (45%) 和食欲下降 (43%)。1Q3W 臂中的三名患者具有部分响应 (1 例 NSCLC [2.2 mg/kg 剂量]; 2 例卵巢癌 [1.5 和 2.4 mg/kg 剂量水平])。

[0602] 结论: 在预治疗的实体瘤患者中, 单一药剂 Enapotamab Vedotin 的 RP2D 为 2.2 mg/kg 1Q3W。Enapotamab Vedotin 显示令人鼓舞的初步抗肿瘤活性。

[0603]

DLT	剂量, mg/kg (n)
1Q3W	
便秘	2 (1); 2.2 (1)
呕吐	2.2 (1)
GGT 增加	2.4 (1)
3Q4W	
发热性中性粒细胞减少	1.2 (1)
腹泻	1.2 (1)

[0604] NSCLC 患者, 受试者实例:

[0605] 受试者 401

[0606] 这位 71 岁龄的白人女性患者在研究 GEN1021 中登记, 并于 2018 年 4 月 11 日在英国的

一个地点签署了知情同意书。

[0607] 该患者于2016年8月5日被诊断为IIIA期非小细胞肺腺癌(ALK重排阴性)。

[0608] 过去的癌症治疗包括2016年8月至9月的顺铂加长春瑞滨(vinorelbine),报告了治疗过程中进展和进展性疾病(PD)的最佳响应。该患者于2016年10月至2016年11月接受顺铂加培美曲塞,具有部分响应(PR)的最佳响应,但由于毒性而停止治疗。患者于2017年6月至2017年8月接受厄洛替尼,具有PD的最佳响应,在GEN 1021登记前的最后一次先前治疗是从2018年9月至2018年1月的帕姆单抗,具有稳定疾病(SD)的最佳响应。由于疾病的进展,停止使用派姆单抗治疗。

[0609] 医学史包括儿童脊髓灰质炎和硬脑膜下血肿,登记时这两种状况均消退。另外,患者患有周围神经病、咳嗽和右眼白内障,所有状况在登记时持续。患者为非吸烟者,并且登记时报告ECOG为1。

[0610] 患者在C1D1(20-04-2018)时接受第一剂enapotamab vendotin。

[0611] 出现的治疗事件包括尿路感染(G2,无关)、肌酐激酶增加(在G1和G2之间波动,可能有关)、肌肉痉挛(G1,可能有关)、咳嗽恶化(G2,无关)和ALT升高和AST升高(两者G1和无关)。对于这些事件,均未改变研究药物施用。此外,患者经历了发声困难和左腿无力的事件,这两个事件均报告为G1并可能相关,并且由于这些事件,研究药物的给药被中断。

[0612] 筛查时,在肺中鉴定出两个靶损伤(TL),左下叶中的一个报告为最长直径11mm,右上叶中的一个报告为最长直径15mm。筛查时的直径总和为26mm。此外,在肺部(未指定部位)鉴定出一个非靶损伤(NTL)。

[0613] 在C2D15(25-05-2018),进行了首次基线后扫描。那时,左下叶的TL报告为直径10mm,并且右上肺中的TL直径为12mm,因此直径的总和为22mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少15%。NTL报告为存在(SD),并且未检测到新损伤。根据RECIST 1.1,总体响应评估报告为SD。

[0614] 在C4D15(06-07-2018),进行了第二次基线后扫描。那时,左下叶中的TL报告直径8mm,并且右上肺中的TL直径为9mm,因此直径的总和为17mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少34.6%。NTL报告为存在(SD),并且未检测到新损伤。根据RECIST 1.1,总体响应评估报告为PR。

[0615] 在C6D15(17-08-2018),进行了第三次基线后扫描。那时,左下叶中的TL报告直径5mm,并且右上肺中的TL直径为6mm,因此直径的总和为11mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少57.6%。NTL报告为存在(SD),并且未检测到新损伤。根据RECIST 1.1,总体响应评估报告为PR。

[0616] 受试者403

[0617] 这位63岁龄的白人女性患者在GEN1021中登记,并于2018年5月4日在英国的一个地点签署了知情同意书。

[0618] 该患者于2017年1月19日被诊断为IV期非小细胞肺腺癌(EGFR突变和ALK重排阴性)。

[0619] 过去的癌症治疗包括从2017年2月至2017年3月使用卡铂加培美曲塞治疗,治疗期间报告进展和PD的最佳响应。该患者于2017年4月接受放疗,具有PR的最佳响应。从2017年6月至2017年9月,在GEN 1021上登记之前最后的先前疗法是派姆单抗,具有PD的最

佳响应。

[0620] 病史包括宫颈上皮内新生物、头晕、轻度头痛和便秘，所有这些在登记时均消退。高血压、颈部骨关节炎、胆结石、体位性低血压、疲劳、咳嗽、间歇性左侧胸痛、焦虑、关节痛、厌食症和皮肤干燥在登记时报告为持续医学状况。

[0621] 患者是既往吸烟者(47岁)，但于2017年1月停止吸烟。患者在登记时报告为ECOG为1。

[0622] 患者在C1D1(15-05-2018)时接受第一剂enapotamab vendotin。

[0623] 出现的治疗事件包括两次恶心发作(均为G1,可能相关)、皮肤和皮下组织病症(G1,无关)、便秘(G2,相关)、两次厌食事件(G1,第一次事件无关,第二次事件可能相关)、胃食管反流(G1,无关)、脱发(G1,相关)、AST增加(G1,可能相关)。对于所报告的事件,均未改变研究治疗施用。

[0624] 在筛查时,鉴定出四个TL。损伤如下:左腋淋巴结块报告为直径24mm,右下肺叶损伤为直径15mm,右下肺叶损伤为直径13mm,右髂损伤为直径36mm。筛查时的直径总和为88mm。另外,鉴定出两个NLT,在肺的右中叶中和在锁骨上窝的左淋巴结中的一个。

[0625] 在C2D15(19-06-2018),进行了首次基线后扫描。那时,左腋淋巴结块报告为直径14mm,右下肺叶损伤为直径12mm,右下肺叶损伤为直径9mm,右髂损伤为直径36mm。C2D15时的直径总和为71mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少19.3%。NLT报告为存在(SD),并且未检测到新损伤。根据RECIST 1.1,总体响应评估报告为SD。

[0626] 在C4D15(31-07-2018),进行了第二次基线后扫描。那时,左腋淋巴结块报告为直径10mm,右下肺叶损伤为直径9mm,右下肺叶损伤为直径6mm,右髂损伤为直径32mm。C2D15时的直径总和为57mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少35.2%。两个NLT之一报告为存在,而另一个报告为不存在(SD),并且未检测到新的损伤。迄今为止,尚未在eCRF中报告总体响应评估。

[0627] 在C6D15(11-09-2018),进行了第三次基线后扫描。那时,左腋淋巴结块报告为直径10mm,右下肺叶损伤为直径9mm,右下肺叶损伤为直径7mm,右髂损伤为直径30mm。C2D15时的直径总和为56mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少36.4%。迄今为止,eCRF中尚未报告两个NLT的状态,并且未检测到新的损伤。总体TL评估已报告为PR,NLT的总体状况已报告为“不可评估”,但尚未报告该时间点的总体响应评估。

[0628] 图9中提供了损伤快照。

[0629] 受试者406

[0630] 这位64岁龄的白人男性患者在研究GEN1021中登记,并于2018年6月11日在美国的一个地点签署了知情同意书。

[0631] 该患者于2016年12月20日被诊断为IV期非小细胞肺腺癌(EGFR突变和ALK重排阴性)。

[0632] 过去的癌症治疗包括从2016年12月至2017年2月使用卡铂加培美曲塞,在治疗期间报告进展和PD的最佳响应。该患者于2017年3月至2017年5月用durvalumab加IPH-2201(抗NKG2A)治疗,具有PD的最佳响应。该患者随后于2017年5月至2017年9月用多西他赛加雷莫芦单抗(ramucirumab)治疗,具有PD的最佳响应。自2017年10月至2018年1月,患者用吉西他滨治疗,最佳响应未知,但患者因PD停止治疗。患者于2018年3月接受姑息性放射疗法(未

报告对治疗的响应)。

[0633] 病史包括高血压、高脂血症、疲劳、食欲和体重改变、呼吸急促、抑郁和背痛。所有状况在登记时仍然持续。

[0634] 患者是既往吸烟者(32岁),但于2004年1月停止吸烟。患者在登记时报告ECOG为1。

[0635] 患者在C1D1 (20-06-2018)时接受第一剂enapotamab vendotin。

[0636] 出现的治疗事件包括两次背痛事件(G2和G3,两者都无关)、中性粒细胞减少症(G3,可能相关)、疲劳(G2,无关)、低血压(G3,无关)、低钠血症(G3,无关)、瘙痒(puritis)(G1,可能相关)、皮肤干燥(G1,可能相关)、神经病(G1,无关)、厌食(G2,无关)、失眠(G1,无关)和体重减轻(G2,可能相关)。药物因G3背痛而中断,但其他任何事件均未改变施用。

[0637] 筛查时,在肺中鉴定出两个TL,右肺损伤报告为直径18mm,左肺损伤报告为直径为14mm。筛查时的直径总和为32mm。另外,鉴定出一个NTL,即双侧肺损伤。

[0638] 在C2D15 (08-08-2018),进行了首次基线后扫描。那时,右肺损伤报告为直径8mm,左肺损伤报告为直径9mm。C2D15时的直径总和为17mm。与筛查相比,这对应于直径总和减少46.8%。NTL报告为存在(SD),并且未检测到新损伤。根据RECIST 1.1,总体响应评估报告为PR。

[0639] 参考文献

[0640] Bird et al., Science 242, 423-426 (1988)

[0641] Brochet X. Nucl. Acids Res. 36, W503-508 (2008)

[0642] Holt et al; Trends Biotechnol. 2003 Nov; 21 (11): 484-90

[0643] Huston et al., PNAS USA 85, 5879-5883 (1988)

[0644] Korshunov et al, Clinical Science, 2012

[0645] Leconet et al., Oncogene, 1-10 (2013)

[0646] Lefranc MP. et al., Nucleic Acids Research, 27, 209-212, 1999

[0647] Li et al, Oncogene, 28, 3442-3455 (2009)

[0648] Iida et al, Anticancer Research, 34: 1821-1828 (2014)

[0649] Linger et al, Expert Opin. Ther. Targets, 14 (10): 1073-1090 (2010)

[0650] Meyer et al., Sci Signal. 2013 Aug 6; 6 (287): ra66.

[0651] Meyers, E. and Miller, W., (1988) Comput. Appl. Biosci 4, 11-17

[0652] Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48, 444-453 (1970)

[0653] Pacciez et al, Int. J. Cancer: 134, 1024-1033 (2013)

[0654] Revets et al; Expert Opin Biol Ther. 2005 Jan; 5 (1): 111-24

[0655] Ward et al., Nature 341, 544-546 (1989)

[0656] Ye et al., Oncogene, 1-11 (2010) (a)

[0657] Ye et al., Oncogene (2010) 29, 5254-5264 (b)

[0658] Sunshine, J. and Taube, J., Curr. Opin. Pharmacol. (2015) 23, 32-38

[0659] O' Donnell et al., Genome Medicine (2016) 8: 111

[0660] Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989).

[0661] Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, et al., Clinical cancer research: an

official journal of the American Association for Cancer Research. Jun 12004;10 (11):3919-3926.

[0662] Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, et al., International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society. Feb 2011;21 (2):419-423.

[0663] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al., Eur J Cancer. Jan 2009;45 (2):228-247.

[0664] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al., J Clin Oncol. Apr 20 2016;34(12):1402-1418.

[0665] Barbas, CF. J Mol Biol. 1993 Apr 5;230(3):812-23

[0666] Vink et al., Methods, 65(1), 5-10 2014

[0667] Jorritsma et al. (2007) Blood;110, 3564-3572

[0668] Doronina, S.O. et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21, 778-784

[0669] WO 2009/063965, Chugai Pharmaceuticals

[0670] WO 2010/131733

[0671] WO 2011/159980, Genentech

[0672] WO 2012/175691, INSERM

[0673] WO 2012/175692, INSERM

[0674] WO 2013/064685, Pierre Fabré Medicaments

[0675] WO 2013/090776, INSERM

[0676] WO 2014/174111, Pierre Fabré Medicament and Spirogen Sarl

[0677] WO 2016/005593, Genmab

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

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

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

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

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 6

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

<210> 7

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

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

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 10
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 10
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Asp Ile Ser Val Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Tyr Ile Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ser Tyr Ala Phe
 100 105 110
 Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125
 <210> 11
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 11
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Phe

	85	90	95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys			
	100	105	
<210> 12			
<211> 125			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 12			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr			
	20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Asp Ile Ser Val Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Lys Glu Gly Tyr Ile Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ser Tyr Ala Phe			
	100	105	110
Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125
<210> 13			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 13			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser			
	20	25	30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu			
	35	40	45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser			
	50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu			
65	70	75	80

65		70		75		80									
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Arg	Ser	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys					
			100					105							
<210>	16														
<211>	117														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	16														
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Gln	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
		50				55					60				
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
65					70					75				80	
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ser	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85					90					95	
Ser	Gly	Asn	Trp	Asp	His	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												
<210>	17														
<211>	117														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	17														
Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
			20					25					30		
Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Gly	Glu	Ile	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
		50				55					60				

50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
	85	90
Ser Phe Ile Thr Met Ile Arg Gly Thr Ile Ile Thr His Phe Asp Tyr		
	100	105
		110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
	115	120

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 20

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

<210> 21

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 21

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20	25
		30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35	40
		45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Val Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Asp Val Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 22

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

<210> 23

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

	35		40		45												
Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ile	Ala	Asn	Tyr	Val	Gln	Lys	Phe		
	50					55						60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65						70						75			80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90					95			
Ala	Arg	Arg	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Pro	Asp	Val	Phe	Asp		
			100						105					110			
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115						120								

<210> 24

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 24

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

<210> 25

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 25

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser		
1				5						10				15			
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20							25				30			

Ala Ile Asn Trp Met Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Val Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Asp Val Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 26

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

<210> 27

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr

	20		25		30										
Ala	Ile	Asn	Trp	Met	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35		40		45										
Gly	Arg	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ile	Val	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50		55		60										
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65			70		75										80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85		90										95
Ala	Arg	Arg	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Gly	Ser	Pro	Asp	Val	Phe	Asp
			100		105										110
Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
			115		120										

<210> 28

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<400> 28

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

<210> 29

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gly Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Asp Val Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 30

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

<210> 31

<211> 123

<212> PRT

<213> 智人

<400> 31

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

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

<210> 32

<211> 123

<212> PRT

<213> 智人

<400> 32

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

<210> 33

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 33

```

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

```

<210> 34

<211> 120

<212> PRT

<213> 智人

<400> 34

```

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

```

<210> 35

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 35

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

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 37

Thr Ser Gly Ser Gly Ala Ser Thr
 1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 38

Ala Lys Ile Trp Ile Ala Phe Asp Ile
 1 5

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 39

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 40

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 41

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 42

Ile Ser Ile Ser Gly Ala Ser Thr

1 5

<210> 43

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 43

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

1 5 10

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 44

Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 45

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 46

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 47

Ile Ser Ile Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 48

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

1 5 10

<210> 49

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 49

Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 50

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 51

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 51

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 52

Ile Ser Ile Gly Gly Gly Asn Ala

1 5

<210> 53

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 53

Ala Lys Pro Gly Phe Ile Met Val Arg Gly Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<400> 54

Ala Lys Pro Gly Phe Ile Leu Val Arg Gly Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 55

Gln Ser Val Ser Asn Ser Tyr

1 5
 <210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 56
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 57
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 57
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5
 <210> 58
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 58
 Ile Ser Val Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5
 <210> 59
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 59
 Ala Lys Glu Gly Tyr Ile Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ser Tyr Ala Phe
 1 5 10 15
 Asp Ile
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 60
 Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 61
 <211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 61

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Phe Thr

1 5

<210> 62

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 63

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 63

Ile Ser Val Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 64

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<400> 64

Ala Lys Glu Gly Tyr Ile Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ser Tyr Ala Phe

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 65

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 65

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 66

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Phe Thr

1 5

<210> 67

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 67

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 68

Ile Ser Val Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 69

<211> 18

<212> PRT

<213> 智人

<400> 69

Ala Lys Glu Gly Tyr Ile Trp Phe Gly Glu Ser Leu Ser Tyr Ala Phe

1 5 10 15

Asp Ile

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 70

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 71

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 71

Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Phe Thr

1 5

<210> 72

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 78

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 78

Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr His

1 5

<210> 79

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 79

Ile Ser His Ser Gly Arg Thr

1 5

<210> 80

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 80

Ala Ser Phe Ile Thr Met Ile Arg Gly Thr Ile Ile Thr His Phe Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 81

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 81

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 82

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 83

<400> 88

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 89

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 89

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala

1 5

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 90

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

1 5 10 15

Ile

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 91

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 92

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 93

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 93

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 94

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 94

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Val

1 5

<210> 95

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 95

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

1 5 10 15

Ile

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<400> 96

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 97

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Tyr Thr

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 98

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 99

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 99

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Val

1 5

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 100

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

1 5 10 15

Ile

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 101

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 102

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Leu Thr

1 5

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 103

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 104

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala

1 5
 <210> 105
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 105
 Ala Arg Arg Gly Asn Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Pro Asp Val Phe Asp
 1 5 10 15
 Ile Ser
 <210> 106
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 106
 Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 107
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 107
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Tyr Thr
 1 5
 <210> 108
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 108
 Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr Tyr
 1 5
 <210> 109
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 109
 Ile Ser His Ser Gly Arg Thr
 1 5
 <210> 110
 <211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 110

Ala Arg Phe Ile Thr Met Ile Arg Gly Ala Ile Ile Thr His Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 111

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 111

Ala Arg Phe Ile Thr Leu Ile Arg Gly Ala Ile Ile Thr His Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 112

<211> 6

<212> PRT

<213> 智人

<400> 112

Gln Gly Ile Ser Ser Trp

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<400> 113

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 114

Gly Phe Ser Phe Ser Thr Tyr Ala

1 5

<210> 115

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<223> 其中X是D或N

<400> 127

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

1 5 10 15

Ile

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4) .. (4)

<223> 其中X是S或缺失

<400> 128

Gln Ser Val Xaa Ser Ser Tyr

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3) .. (3)

<223> 其中X是R或Y

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4) .. (4)

<223> 其中X是S或G

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4) .. (4)

<223> 其中X是S或G

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5) .. (5)

<223> 其中X是N或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6) .. (6)

<223> 其中X是W或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6) .. (6)

<223> 其中X是W或S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7) .. (7)

<223> 其中X是L或Y

<400> 129

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 130

<211> 894

<212> PRT

<213> 智人

<400> 130

Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys

1 5 10 15

Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala

20 25 30

Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg

35 40 45

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

50 55 60

Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp

65 70 75 80

Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser

115 120 125

Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp

165 170 175

Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu
 180 185 190
 His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
 210 215 220
 Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
 245 250 255
 His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
 260 265 270
 Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser
 275 280 285
 Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro
 290 295 300
 Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp
 305 310 315 320
 Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
 325 330 335
 Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His
 340 345 350
 Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
 370 375 380
 Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro
 405 410 415
 Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln
 420 425 430
 Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp
 435 440 445
 Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val
 450 455 460
 Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg
 465 470 475 480
 Tyr Gly Glu Val Phe Glu Pro Thr Val Glu Arg Gly Glu Leu Val Val

	485		490		495
Arg Tyr Arg Val Arg Lys Ser Tyr Ser Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr					
	500		505		510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp					
	515		520		525
Val Met Val Asp Arg His Lys Val Ala Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu					
	530		535		540
Gly Glu Phe Gly Ala Val Met Glu Gly Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser					
545		550		555	560
Ile Leu Lys Val Ala Val Lys Thr Met Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg					
	565		570		575
Ser Glu Leu Glu Asp Phe Leu Ser Glu Ala Val Cys Met Lys Glu Phe					
	580		585		590
Asp His Pro Asn Val Met Arg Leu Ile Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser					
	595		600		605
Glu Arg Glu Ser Phe Pro Ala Pro Val Val Ile Leu Pro Phe Met Lys					
	610		615		620
His Gly Asp Leu His Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Arg Leu Gly Asp Gln					
625		630		635	640
Pro Val Tyr Leu Pro Thr Gln Met Leu Val Lys Phe Met Ala Asp Ile					
	645		650		655
Ala Ser Gly Met Glu Tyr Leu Ser Thr Lys Arg Phe Ile His Arg Asp					
	660		665		670
Leu Ala Ala Arg Asn Cys Met Leu Asn Glu Asn Met Ser Val Cys Val					
	675		680		685
Ala Asp Phe Gly Leu Ser Lys Lys Ile Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg					
	690		695		700
Gln Gly Arg Ile Ala Lys Met Pro Val Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser					
705		710		715	720
Leu Ala Asp Arg Val Tyr Thr Ser Lys Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly					
	725		730		735
Val Thr Met Trp Glu Ile Ala Thr Arg Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly					
	740		745		750
Val Glu Asn Ser Glu Ile Tyr Asp Tyr Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu					
	755		760		765
Lys Gln Pro Ala Asp Cys Leu Asp Gly Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg					
	770		775		780
Cys Trp Glu Leu Asn Pro Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg					
785		790		795	800

Glu Pro Val Thr Leu Leu Trp Leu Gln Asp Ala Val Pro Leu Ala Pro
 180 185 190
 Val Thr Gly His Ser Ser Gln His Ser Leu Gln Thr Pro Gly Leu Asn
 195 200 205
 Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His Asn Ala Lys Gly Val Thr
 210 215 220
 Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu Pro Gln Arg Pro His His
 225 230 235 240
 Leu His Val Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu Leu Glu Val Ala Trp Thr
 245 250 255
 Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr His Cys Asn Leu Gln Ala
 260 265 270
 Val Leu Ser Asp Asp Gly Val Gly Ile Trp Leu Gly Lys Ser Asp Pro
 275 280 285
 Pro Glu Asp Pro Leu Thr Leu Gln Val Ser Val Pro Pro His Gln Leu
 290 295 300
 Arg Leu Glu Lys Leu Leu Pro His Thr Pro Tyr His Ile Arg Ile Ser
 305 310 315 320
 Cys Ser Ser Ser Gln Gly Pro Ser Pro Trp Thr His Trp Leu Pro Val
 325 330 335
 Glu Thr Thr Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro Pro Glu Asn Val Ser Ala
 340 345 350
 Met Arg Asn Gly Ser Gln Val Leu Val Arg Trp Gln Glu Pro Arg Val
 355 360 365
 Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg Leu Ala Tyr Arg Gly Gln
 370 375 380
 Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly Leu Thr Arg Glu Val Thr
 385 390 395 400
 Leu Glu Leu Arg Gly Asp Arg Pro Val Ala Asn Leu Thr Val Ser Val
 405 410 415
 Thr Ala Tyr Thr Ser Ala Gly Asp Gly Pro Trp Ser Leu Pro Val Pro
 420 425 430
 Leu Glu Pro Trp Arg Pro Gly Gln Gly Gln Pro Leu His His Leu Val
 435 440 445
 Ser Glu Pro Pro Pro Arg Ala Phe Ser Trp Pro Trp Trp Tyr Val Leu
 450 455 460
 Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu Ile Leu Ala Leu Phe
 465 470 475 480
 Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr Gly Glu Val Phe Glu

	485		490		495
Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu Leu Val	Val Val Arg Tyr Arg Val	Arg Lys		
	500		505		510
Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr	Leu Asn Ser Leu Gly Ile			
	515		520		525
Ser Glu Glu	Leu Lys Glu Lys Leu Arg Asp	Val Met Val Asp Arg His			
	530		535		540
Lys Val Ala	Leu Gly Lys Thr Leu Gly Glu Gly	Glu Phe Gly Ala Val			
545		550		555	560
Met Glu Gly	Gln Leu Asn Gln Asp Asp Ser Ile	Leu Lys Val Ala Val			
	565		570		575
Lys Thr Met	Lys Ile Ala Ile Cys Thr Arg Ser	Glu Leu Glu Asp Phe			
	580		585		590
Leu Ser Glu	Ala Val Cys Met Lys Glu Phe Asp	His Pro Asn Val Met			
	595		600		605
Arg Leu Ile	Gly Val Cys Phe Gln Gly Ser Glu Arg	Glu Ser Phe Pro			
610		615		620	
Ala Pro Val	Val Ile Leu Pro Phe Met Lys His Gly	Asp Leu His Ser			
625		630		635	640
Phe Leu Leu	Tyr Ser Arg Leu Gly Asp Gln Pro Val	Tyr Leu Pro Thr			
	645		650		655
Gln Met Leu	Val Lys Phe Met Ala Asp Ile Ala Ser	Gly Met Glu Tyr			
	660		665		670
Leu Ser Thr	Lys Arg Phe Ile His Arg Asp Leu Ala	Ala Arg Asn Cys			
	675		680		685
Met Leu Asn	Glu Asn Met Ser Val Cys Val Ala Asp	Phe Gly Leu Ser			
	690		695		700
Lys Lys Ile	Tyr Asn Gly Asp Tyr Tyr Arg Gln Gly	Arg Ile Ala Lys			
705		710		715	720
Met Pro Val	Lys Trp Ile Ala Ile Glu Ser Leu Ala	Asp Arg Val Tyr			
	725		730		735
Thr Ser Lys	Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Thr	Met Trp Glu Ile			
	740		745		750
Ala Thr Arg	Gly Gln Thr Pro Tyr Pro Gly Val Glu	Asn Ser Glu Ile			
	755		760		765
Tyr Asp Tyr	Leu Arg Gln Gly Asn Arg Leu Lys Gln	Pro Ala Asp Cys			
	770		775		780
Leu Asp Gly	Leu Tyr Ala Leu Met Ser Arg Cys Trp	Glu Leu Asn Pro			
785		790		795	800

Gln Asp Arg Pro Ser Phe Thr Glu Leu Arg Glu Asp Leu Glu Asn Thr
 805 810 815
 Leu Lys Ala Leu Pro Pro Ala Gln Glu Pro Asp Glu Ile Leu Tyr Val
 820 825 830
 Asn Met Asp Glu Gly Gly Gly Tyr Pro Glu Pro Pro Gly Ala Ala Gly
 835 840 845
 Gly Ala Asp Pro Pro Thr Gln Pro Asp Pro Lys Asp Ser Cys Ser Cys
 850 855 860
 Leu Thr Ala Ala Glu Val His Pro Ala Gly Arg Tyr Val Leu Cys Pro
 865 870 875 880
 Ser Thr Thr Pro Ser Pro Ala Gln Pro Ala Asp Arg Gly Ser Pro Ala
 885 890 895
 Ala Pro Gly Gln Glu Asp Gly Ala
 900
 <210> 132
 <211> 894
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 132
 Met Ala Trp Arg Cys Pro Arg Met Gly Arg Val Pro Leu Ala Trp Cys
 1 5 10 15
 Leu Ala Leu Cys Gly Trp Ala Cys Met Ala Pro Arg Gly Thr Gln Ala
 20 25 30
 Glu Glu Ser Pro Phe Val Gly Asn Pro Gly Asn Ile Thr Gly Ala Arg
 35 40 45
 Gly Leu Thr Gly Thr Leu Arg Cys Gln Leu Gln Val Gln Gly Glu Pro
 50 55 60
 Pro Glu Val His Trp Leu Arg Asp Gly Gln Ile Leu Glu Leu Ala Asp
 65 70 75 80
 Ser Thr Gln Thr Gln Val Pro Leu Gly Glu Asp Glu Gln Asp Asp Trp
 85 90 95
 Ile Val Val Ser Gln Leu Arg Ile Thr Ser Leu Gln Leu Ser Asp Thr
 100 105 110
 Gly Gln Tyr Gln Cys Leu Val Phe Leu Gly His Gln Thr Phe Val Ser
 115 120 125
 Gln Pro Gly Tyr Val Gly Leu Glu Gly Leu Pro Tyr Phe Leu Glu Glu
 130 135 140
 Pro Glu Asp Lys Ala Val Pro Ala Asn Thr Pro Phe Asn Leu Ser Cys
 145 150 155 160

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Thr Leu Leu Trp Leu Gln Asp
 165 170 175
 Ala Val Pro Leu Ala Pro Val Thr Gly His Ser Ser Gln His Ser Leu
 180 185 190
 Gln Thr Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
 210 215 220
 Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
 245 250 255
 His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
 260 265 270
 Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser
 275 280 285
 Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro
 290 295 300
 Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp
 305 310 315 320
 Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
 325 330 335
 Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His
 340 345 350
 Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
 370 375 380
 Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro
 405 410 415
 Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln
 420 425 430
 Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp
 435 440 445
 Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val
 450 455 460
 Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg

465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe	Glu Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu Leu Val Val	
	485	490	495
Arg Tyr Arg Val Arg	Lys Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr	
	500	505	510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile	Ser Glu Glu Leu Lys	Glu Lys Leu Arg Asp	
	515	520	525
Val Met Val Asp Arg His	Lys Val Ala Leu Gly	Lys Thr Leu Gly Glu	
	530	535	540
Gly Glu Phe Gly Ala Val	Met Glu Gly Gln Leu Asn	Gln Asp Asp Ser	
545	550	555	560
Ile Leu Lys Val Ala Val	Lys Thr Met Lys Ile Ala	Ile Cys Thr Arg	
	565	570	575
Ser Glu Leu Glu Asp Phe	Leu Ser Glu Ala Val	Cys Met Lys Glu Phe	
	580	585	590
Asp His Pro Asn Val Met	Arg Leu Ile Gly Val	Cys Phe Gln Gly Ser	
	595	600	605
Glu Arg Glu Ser Phe Pro	Ala Pro Val Val Ile	Leu Pro Phe Met Lys	
	610	615	620
His Gly Asp Leu His Ser	Phe Leu Leu Tyr Ser	Arg Leu Gly Asp Gln	
625	630	635	640
Pro Val Tyr Leu Pro Thr	Gln Met Leu Val Lys	Phe Met Ala Asp Ile	
	645	650	655
Ala Ser Gly Met Glu Tyr	Leu Ser Thr Lys Arg	Phe Ile His Arg Asp	
	660	665	670
Leu Ala Ala Arg Asn Cys	Met Leu Asn Glu Asn	Met Ser Val Cys Val	
	675	680	685
Ala Asp Phe Gly Leu Ser	Lys Lys Ile Tyr Asn	Gly Asp Tyr Tyr Arg	
	690	695	700
Gln Gly Arg Ile Ala Lys	Met Pro Val Lys Trp	Ile Ala Ile Glu Ser	
705	710	715	720
Leu Ala Asp Arg Val Tyr	Thr Ser Lys Ser Asp	Val Trp Ser Phe Gly	
	725	730	735
Val Thr Met Trp Glu Ile	Ala Thr Arg Gly Gln	Thr Pro Tyr Pro Gly	
	740	745	750
Val Glu Asn Ser Glu Ile	Tyr Asp Tyr Leu Arg	Gln Gly Asn Arg Leu	
	755	760	765
Lys Gln Pro Ala Asp Cys	Leu Asp Gly Leu Tyr	Ala Leu Met Ser Arg	
	770	775	780

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Thr Leu Leu Trp Leu Gln Asp
 165 170 175
 Ala Val Pro Leu Ala Pro Val Thr Gly His Ser Ser Gln His Ser Leu
 180 185 190
 Gln Thr Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
 210 215 220
 Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
 245 250 255
 His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
 260 265 270
 Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser
 275 280 285
 Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro
 290 295 300
 Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp
 305 310 315 320
 Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
 325 330 335
 Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His
 340 345 350
 Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
 370 375 380
 Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro
 405 410 415
 Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln
 420 425 430
 Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp
 435 440 445
 Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val
 450 455 460
 Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg

465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe	Glu Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu Leu Val Val	
	485	490	495
Arg Tyr Arg Val Arg	Lys Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr	
	500	505	510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile	Ser Glu Glu Leu Lys	Glu Lys Leu Arg Asp	
	515	520	525
Val Met Val Asp Arg His	Lys Val Ala Leu Gly	Lys Thr Leu Gly Glu	
	530	535	540
Gly Glu Phe Gly Ala Val	Met Glu Gly Gln Leu Asn	Gln Asp Asp Ser	
545	550	555	560
Ile Leu Lys Val Ala Val	Lys Thr Met Lys Ile Ala	Ile Cys Thr Arg	
	565	570	575
Ser Glu Leu Glu Asp Phe	Leu Ser Glu Ala Val	Cys Met Lys Glu Phe	
	580	585	590
Asp His Pro Asn Val Met	Arg Leu Ile Gly Val	Cys Phe Gln Gly Ser	
	595	600	605
Glu Arg Glu Ser Phe Pro	Ala Pro Val Val Ile	Leu Pro Phe Met Lys	
	610	615	620
His Gly Asp Leu His Ser	Phe Leu Leu Tyr Ser	Arg Leu Gly Asp Gln	
625	630	635	640
Pro Val Tyr Leu Pro Thr	Gln Met Leu Val Lys	Phe Met Ala Asp Ile	
	645	650	655
Ala Ser Gly Met Glu Tyr	Leu Ser Thr Lys Arg	Phe Ile His Arg Asp	
	660	665	670
Leu Ala Ala Arg Asn Cys	Met Leu Asn Glu Asn	Met Ser Val Cys Val	
	675	680	685
Ala Asp Phe Gly Leu Ser	Lys Lys Ile Tyr Asn	Gly Asp Tyr Tyr Arg	
	690	695	700
Gln Gly Arg Ile Ala Lys	Met Pro Val Lys Trp	Ile Ala Ile Glu Ser	
705	710	715	720
Leu Ala Asp Arg Val Tyr	Thr Ser Lys Ser Asp	Val Trp Ser Phe Gly	
	725	730	735
Val Thr Met Trp Glu Ile	Ala Thr Arg Gly Gln	Thr Pro Tyr Pro Gly	
	740	745	750
Val Glu Asn Ser Glu Ile	Tyr Asp Tyr Leu Arg	Gln Gly Asn Arg Leu	
	755	760	765
Lys Gln Pro Ala Asp Cys	Leu Asp Gly Leu Tyr	Ala Leu Met Ser Arg	
	770	775	780

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp
 165 170 175
 Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu
 180 185 190
 His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
 210 215 220
 Pro Gln Arg Pro His His Leu His Val Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
 245 250 255
 His Cys Asn Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Val Gly Ile Trp
 260 265 270
 Leu Gly Lys Ser Asp Pro Pro Glu Asp Pro Leu Thr Leu Gln Val Ser
 275 280 285
 Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Glu Lys Leu Leu Pro His Thr Pro
 290 295 300
 Tyr His Ile Arg Ile Ser Cys Ser Ser Ser Gln Gly Pro Ser Pro Trp
 305 310 315 320
 Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Thr Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
 325 330 335
 Pro Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His
 340 345 350
 Trp Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
 370 375 380
 Leu Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro
 405 410 415
 Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln
 420 425 430
 Pro Val His Gln Leu Val Lys Glu Pro Ser Thr Pro Ala Phe Ser Trp
 435 440 445
 Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val
 450 455 460
 Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg

465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe	Glu Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu Leu Val Val	
	485	490	495
Arg Tyr Arg Val Arg	Lys Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr	
	500	505	510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile	Ser Glu Glu Leu Lys	Glu Lys Leu Arg Asp	
	515	520	525
Val Met Val Asp Arg His	Lys Val Ala Leu Gly	Lys Thr Leu Gly Glu	
	530	535	540
Gly Glu Phe Gly Ala Val	Met Glu Gly Gln Leu Asn	Gln Asp Asp Ser	
545	550	555	560
Ile Leu Lys Val Ala Val	Lys Thr Met Lys Ile Ala	Ile Cys Thr Arg	
	565	570	575
Ser Glu Leu Glu Asp Phe	Leu Ser Glu Ala Val	Cys Met Lys Glu Phe	
	580	585	590
Asp His Pro Asn Val Met	Arg Leu Ile Gly Val	Cys Phe Gln Gly Ser	
	595	600	605
Glu Arg Glu Ser Phe Pro	Ala Pro Val Val Ile	Leu Pro Phe Met Lys	
	610	615	620
His Gly Asp Leu His Ser	Phe Leu Leu Tyr Ser	Arg Leu Gly Asp Gln	
625	630	635	640
Pro Val Tyr Leu Pro Thr	Gln Met Leu Val Lys	Phe Met Ala Asp Ile	
	645	650	655
Ala Ser Gly Met Glu Tyr	Leu Ser Thr Lys Arg	Phe Ile His Arg Asp	
	660	665	670
Leu Ala Ala Arg Asn Cys	Met Leu Asn Glu Asn	Met Ser Val Cys Val	
	675	680	685
Ala Asp Phe Gly Leu Ser	Lys Lys Ile Tyr Asn	Gly Asp Tyr Tyr Arg	
	690	695	700
Gln Gly Arg Ile Ala Lys	Met Pro Val Lys Trp	Ile Ala Ile Glu Ser	
705	710	715	720
Leu Ala Asp Arg Val Tyr	Thr Ser Lys Ser Asp	Val Trp Ser Phe Gly	
	725	730	735
Val Thr Met Trp Glu Ile	Ala Thr Arg Gly Gln	Thr Pro Tyr Pro Gly	
	740	745	750
Val Glu Asn Ser Glu Ile	Tyr Asp Tyr Leu Arg	Gln Gly Asn Arg Leu	
	755	760	765
Lys Gln Pro Ala Asp Cys	Leu Asp Gly Leu Tyr	Ala Leu Met Ser Arg	
	770	775	780

Gln Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp
 165 170 175
 Ala Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Ser Leu
 180 185 190
 His Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu
 210 215 220
 Pro Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu
 225 230 235 240
 Leu Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr
 245 250 255
 His Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln
 260 265 270
 Ala Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Ser Gln Ala Ser
 275 280 285
 Val Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro
 290 295 300
 Tyr His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp
 305 310 315 320
 Thr His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro
 325 330 335
 Pro Glu Asn Val Ser Ala Met Arg Asn Gly Ser Gln Val Leu Val Arg
 340 345 350
 Trp Gln Glu Pro Arg Val Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg
 355 360 365
 Leu Ala Tyr Arg Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly
 370 375 380
 Leu Thr Arg Glu Val Thr Leu Glu Leu Arg Gly Asp Arg Pro Val Ala
 385 390 395 400
 Asn Leu Thr Val Ser Val Thr Ala Tyr Thr Ser Ala Gly Asp Gly Pro
 405 410 415
 Trp Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Pro Trp Arg Pro Gly Gln Gly Gln
 420 425 430
 Pro Leu His His Leu Val Ser Glu Pro Pro Pro Arg Ala Phe Ser Trp
 435 440 445
 Pro Trp Trp Tyr Val Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val
 450 455 460
 Leu Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg

465	470	475	480
Tyr Gly Glu Val Phe	Glu Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu Leu Val Val	
	485	490	495
Arg Tyr Arg Val Arg	Lys Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr Glu Ala Thr	
	500	505	510
Leu Asn Ser Leu Gly Ile	Ser Glu Glu Leu Lys	Glu Lys Leu Arg Asp	
	515	520	525
Val Met Val Asp Arg	His Lys Val Ala Leu	Gly Lys Thr Leu Gly Glu	
	530	535	540
Gly Glu Phe Gly Ala Val	Met Glu Gly Gln Leu	Asn Gln Asp Asp Ser	
545	550	555	560
Ile Leu Lys Val Ala Val	Lys Thr Met Lys Ile	Ala Ile Cys Thr Arg	
	565	570	575
Ser Glu Leu Glu Asp Phe	Leu Ser Glu Ala Val	Cys Met Lys Glu Phe	
	580	585	590
Asp His Pro Asn Val Met	Arg Leu Ile Gly Val	Cys Phe Gln Gly Ser	
	595	600	605
Glu Arg Glu Ser Phe Pro	Ala Pro Val Val Ile	Leu Pro Phe Met Lys	
	610	615	620
His Gly Asp Leu His Ser	Phe Leu Leu Tyr Ser	Arg Leu Gly Asp Gln	
625	630	635	640
Pro Val Tyr Leu Pro Thr	Gln Met Leu Val Lys	Phe Met Ala Asp Ile	
	645	650	655
Ala Ser Gly Met Glu Tyr	Leu Ser Thr Lys Arg	Phe Ile His Arg Asp	
	660	665	670
Leu Ala Ala Arg Asn Cys	Met Leu Asn Glu Asn	Met Ser Val Cys Val	
	675	680	685
Ala Asp Phe Gly Leu Ser	Lys Lys Ile Tyr Asn	Gly Asp Tyr Tyr Arg	
	690	695	700
Gln Gly Arg Ile Ala Lys	Met Pro Val Lys Trp	Ile Ala Ile Glu Ser	
705	710	715	720
Leu Ala Asp Arg Val Tyr	Thr Ser Lys Ser Asp	Val Trp Ser Phe Gly	
	725	730	735
Val Thr Met Trp Glu Ile	Ala Thr Arg Gly Gln	Thr Pro Tyr Pro Gly	
	740	745	750
Val Glu Asn Ser Glu Ile	Tyr Asp Tyr Leu Arg	Gln Gly Asn Arg Leu	
	755	760	765
Lys Gln Pro Ala Asp Cys	Leu Asp Gly Leu Tyr	Ala Leu Met Ser Arg	
	770	775	780

<400> 137

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 138

Ile Ser Gly Ser Gly Gly His Thr

1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 139

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 140

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Glu Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Ala Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 141

<211> 6

<212> PRT
 <213> 智人
 <400> 141
 Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1 5
 <210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 142
 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 143
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 143
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Val Gln Asn Leu
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp His Ile Ser Met Leu Arg Gly Ile Ile Ile Arg Asn Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 144
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

<210> 145

<211> 124

<212> PRT

<213> 智人

<400> 145

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

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 146

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

<210> 147

<211> 893

<212> PRT

<213> 成束猴 (*Macaca fascicularis*)

<400> 147

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

Ala Gln Gly Pro Pro Glu Pro Val Asp Leu Leu Trp Leu Gln Asp Ala
 165 170 175
 Val Pro Leu Ala Thr Ala Pro Gly His Gly Pro Gln Arg Asn Leu His
 180 185 190
 Val Pro Gly Leu Asn Lys Thr Ser Ser Phe Ser Cys Glu Ala His Asn
 195 200 205
 Ala Lys Gly Val Thr Thr Ser Arg Thr Ala Thr Ile Thr Val Leu Pro
 210 215 220
 Gln Gln Pro Arg Asn Leu His Leu Val Ser Arg Gln Pro Thr Glu Leu
 225 230 235 240
 Glu Val Ala Trp Thr Pro Gly Leu Ser Gly Ile Tyr Pro Leu Thr His
 245 250 255
 Cys Thr Leu Gln Ala Val Leu Ser Asp Asp Gly Met Gly Ile Gln Ala
 260 265 270
 Gly Glu Pro Asp Pro Pro Glu Glu Pro Leu Thr Leu Gln Ala Ser Val
 275 280 285
 Pro Pro His Gln Leu Arg Leu Gly Ser Leu His Pro His Thr Pro Tyr
 290 295 300
 His Ile Arg Val Ala Cys Thr Ser Ser Gln Gly Pro Ser Ser Trp Thr
 305 310 315 320
 His Trp Leu Pro Val Glu Thr Pro Glu Gly Val Pro Leu Gly Pro Pro
 325 330 335
 Glu Asn Ile Ser Ala Thr Arg Asn Gly Ser Gln Ala Phe Val His Trp
 340 345 350
 Gln Glu Pro Arg Ala Pro Leu Gln Gly Thr Leu Leu Gly Tyr Arg Leu
 355 360 365
 Ala Tyr Gln Gly Gln Asp Thr Pro Glu Val Leu Met Asp Ile Gly Leu
 370 375 380
 Arg Gln Glu Val Thr Leu Glu Leu Gln Gly Asp Gly Ser Val Ser Asn
 385 390 395 400
 Leu Thr Val Cys Val Ala Ala Tyr Thr Ala Ala Gly Asp Gly Pro Trp
 405 410 415
 Ser Leu Pro Val Pro Leu Glu Ala Trp Arg Pro Gly Gln Ala Gln Pro
 420 425 430
 Val His Gln Leu Val Lys Glu Thr Ser Ala Pro Ala Phe Ser Trp Pro
 435 440 445
 Trp Trp Tyr Ile Leu Leu Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Cys Val Leu
 450 455 460
 Ile Leu Ala Leu Phe Leu Val His Arg Arg Lys Lys Glu Thr Arg Tyr

465	470	475	480
Gly Glu Val Phe	Glu Pro Thr Val	Glu Arg Gly Glu	Leu Val Val Arg
	485	490	495
Tyr Arg Val Arg	Lys Ser Tyr Ser	Arg Arg Thr Thr	Glu Ala Thr Leu
	500	505	510
Asn Ser Leu Gly	Ile Ser Glu Glu	Leu Lys Glu Lys	Leu Arg Asp Val
	515	520	525
Met Val Asp Arg	His Lys Val Ala	Leu Gly Lys Thr	Leu Gly Glu Gly
	530	535	540
Glu Phe Gly Ala	Val Met Glu Gly	Gln Leu Asn Gln	Asp Asp Ser Ile
545	550	555	560
Leu Lys Val Ala	Val Lys Thr Met	Lys Ile Ala Ile	Cys Thr Arg Ser
	565	570	575
Glu Leu Glu Asp	Phe Leu Ser Glu	Ala Val Cys Met	Lys Glu Phe Asp
	580	585	590
His Pro Asn Val	Met Arg Leu Ile	Gly Val Cys Phe	Gln Gly Ser Glu
	595	600	605
Arg Glu Ser Phe	Pro Ala Pro Val	Val Ile Leu Pro	Phe Met Lys His
	610	615	620
Gly Asp Leu His	Ser Phe Leu Leu	Tyr Ser Arg Leu	Gly Asp Gln Pro
625	630	635	640
Val Tyr Leu Pro	Thr Gln Met Leu	Val Lys Phe Met	Ala Asp Ile Ala
	645	650	655
Ser Gly Met Glu	Tyr Leu Ser Thr	Lys Arg Phe Ile	His Arg Asp Leu
	660	665	670
Ala Ala Arg Asn	Cys Met Leu Asn	Glu Asn Met Ser	Val Cys Val Ala
	675	680	685
Asp Phe Gly Leu	Ser Lys Lys Ile	Tyr Asn Gly Asp	Tyr Tyr Arg Gln
	690	695	700
Gly Arg Ile Ala	Lys Met Pro Val	Lys Trp Ile Ala	Ile Glu Ser Leu
705	710	715	720
Ala Asp Arg Val	Tyr Thr Ser Lys	Ser Asp Val Trp	Ser Phe Gly Val
	725	730	735
Thr Met Trp Glu	Ile Ala Thr Arg	Gly Gln Thr Pro	Tyr Pro Gly Val
	740	745	750
Glu Asn Ser Glu	Ile Tyr Asp Tyr	Leu Arg Gln Gly	Asn Arg Leu Lys
	755	760	765
Gln Pro Ala Asp	Cys Leu Asp Gly	Leu Tyr Ala Leu	Met Ser Arg Cys
	770	775	780

Trp	Glu	Leu	Asn	Pro	Gln	Asp	Arg	Pro	Ser	Phe	Thr	Glu	Leu	Arg	Glu
785					790					795					800
Asp	Leu	Glu	Asn	Thr	Leu	Lys	Ala	Leu	Pro	Pro	Ala	Gln	Glu	Pro	Asp
				805						810					815
Glu	Ile	Leu	Tyr	Val	Asn	Met	Asp	Glu	Gly	Gly	Gly	Tyr	Pro	Glu	Pro
				820						825					830
Pro	Gly	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Asp	Pro	Pro	Thr	Gln	Leu	Asp	Pro	Lys
				835						840					845
Asp	Ser	Cys	Ser	Cys	Leu	Thr	Ser	Ala	Glu	Val	His	Pro	Ala	Gly	Arg
															850
															855
															860
Tyr	Val	Leu	Cys	Pro	Ser	Thr	Ala	Pro	Ser	Pro	Ala	Gln	Pro	Ala	Asp
865															870
															875
															880
Arg	Gly	Ser	Pro	Ala	Ala	Pro	Gly	Gln	Glu	Asp	Gly	Ala			
															885
															890

SkMel-147异种移植模型

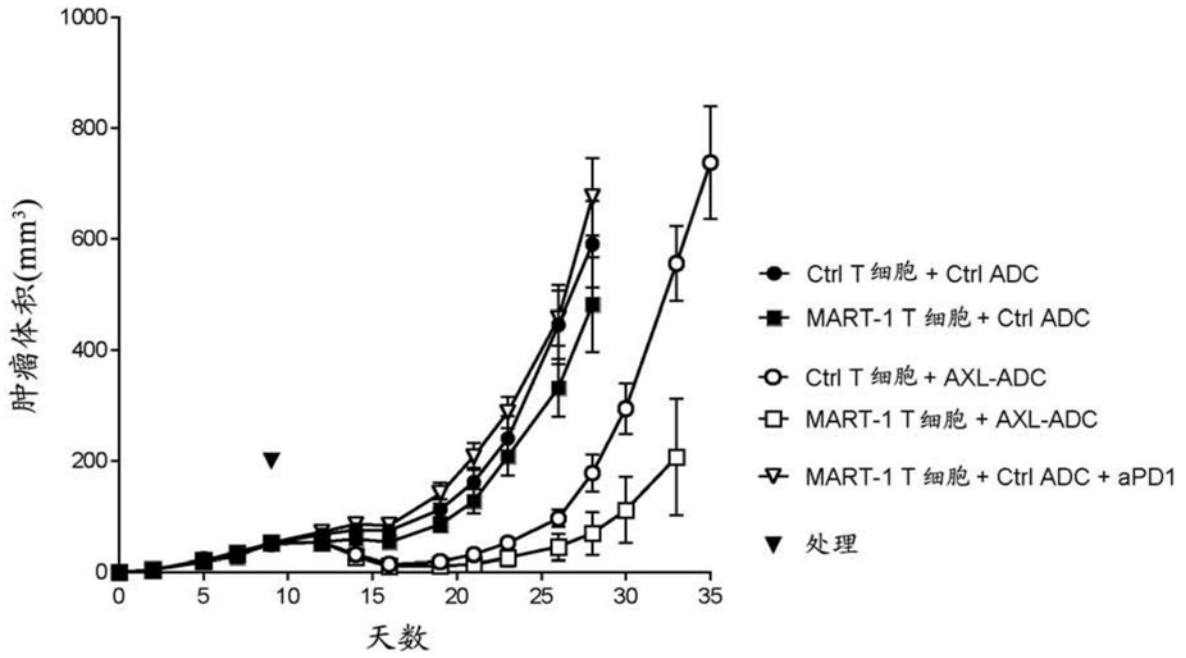


图1

存活

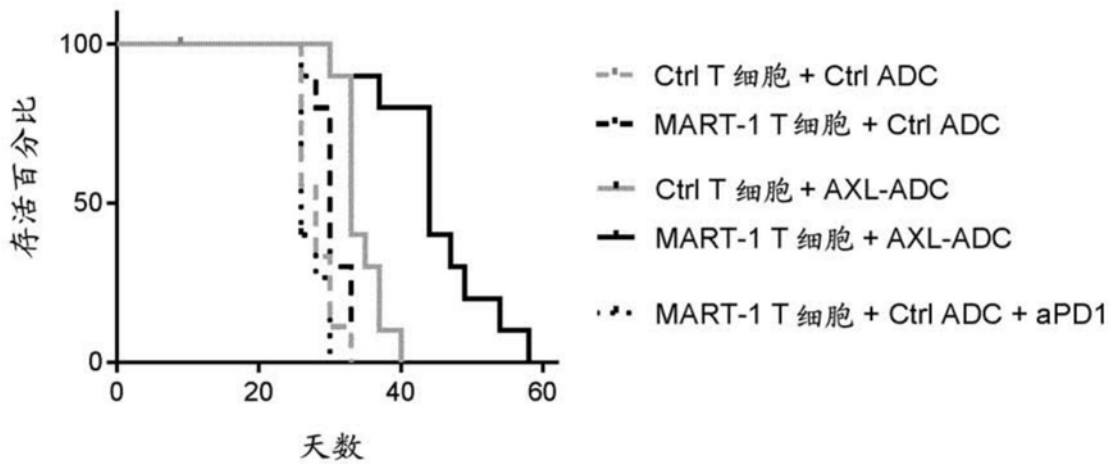


图2

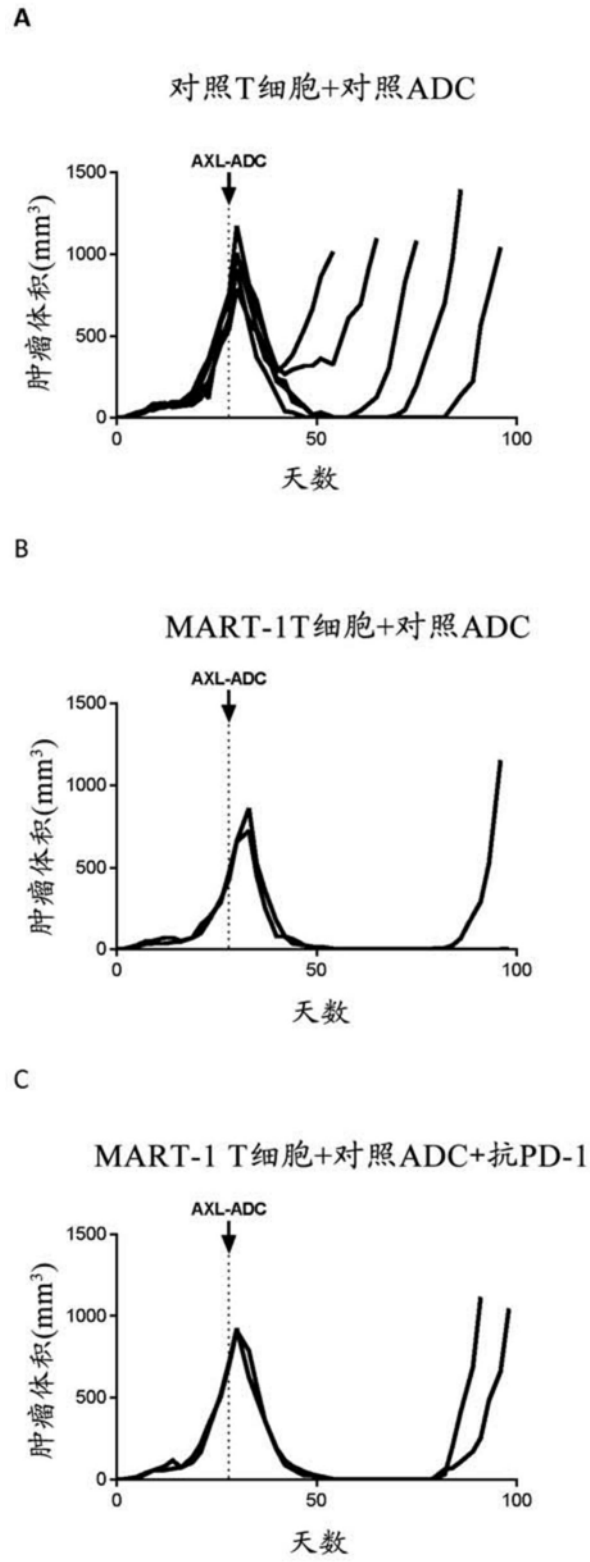


图3

BLM黑素瘤模型

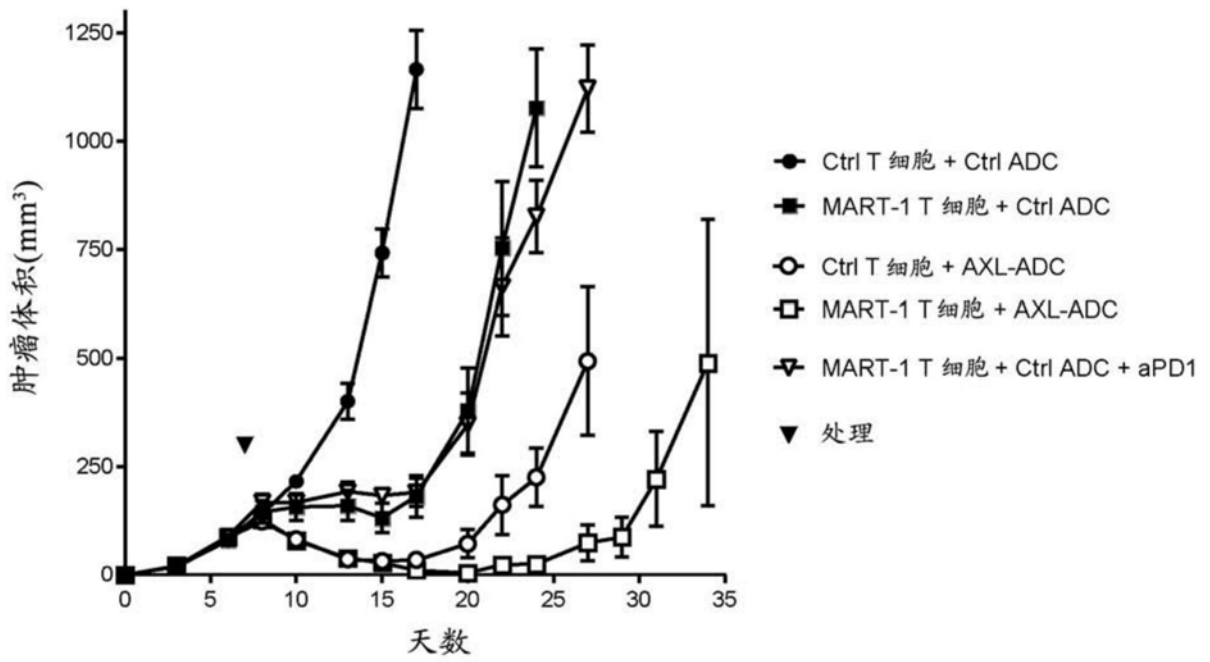


图4

存活

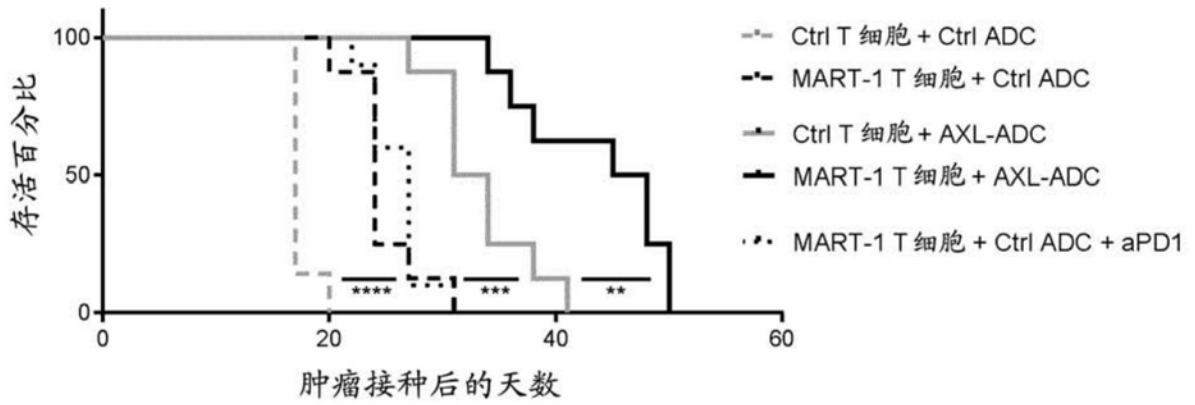


图5

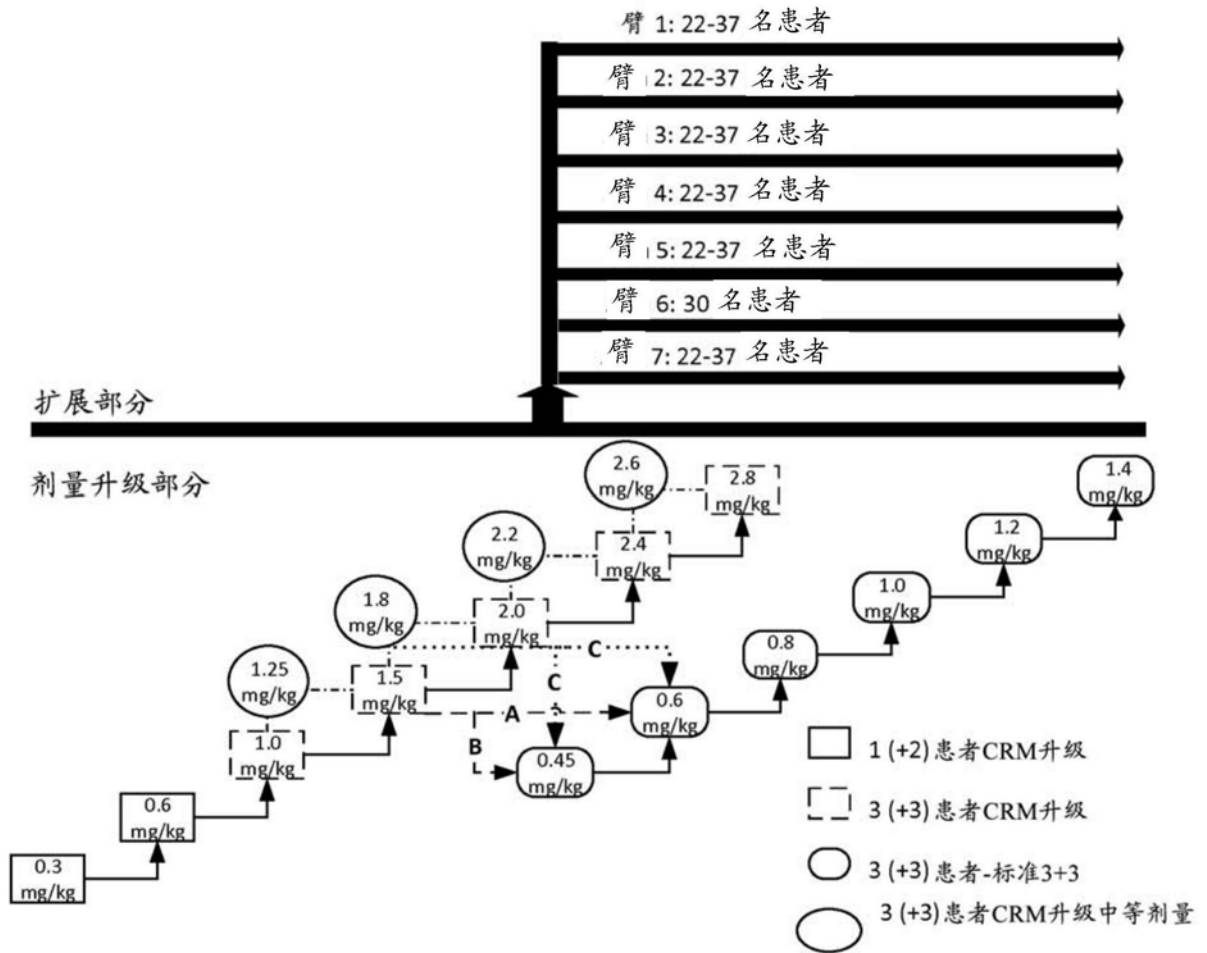


图6

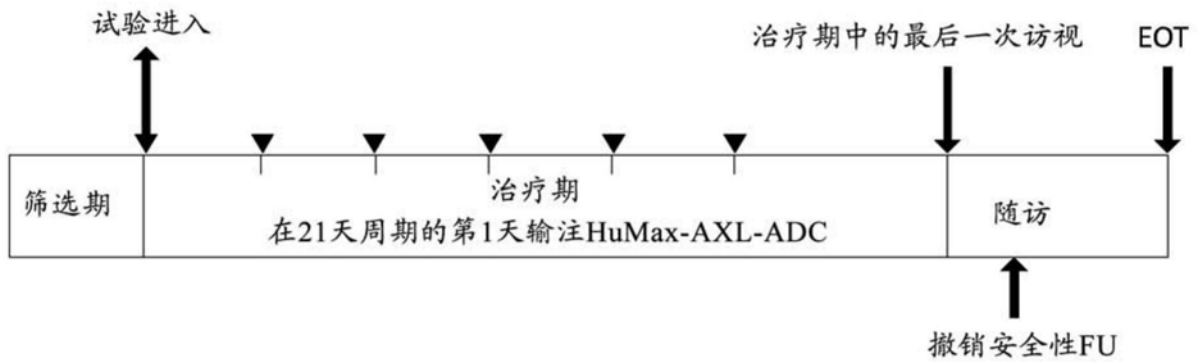


图7

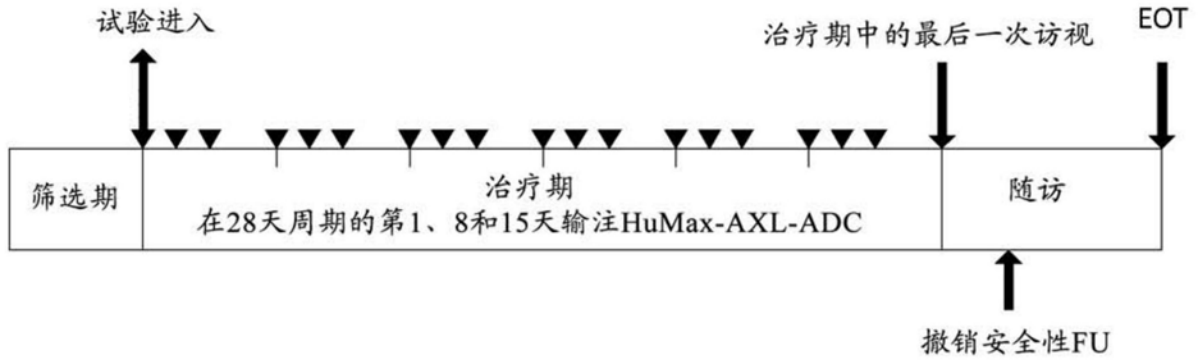


图8

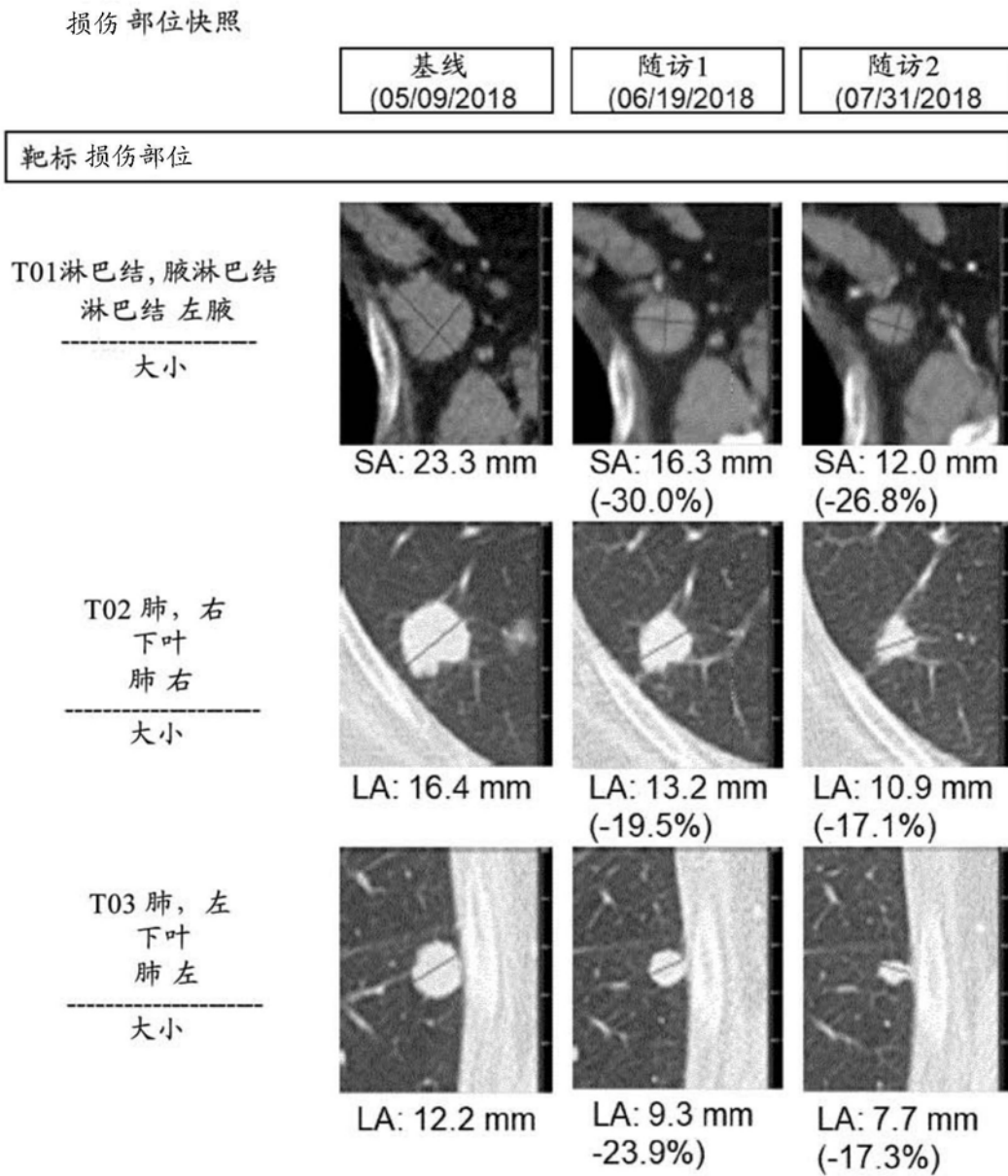


图9