(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118047872 A
(43)申请公布日 2024.05.17

(21)申请号 202410189800.6
(22)申请日 2022.02.16
(30)优先权数据
63/150,373 2021.02.17 US
(62)分案原申请数据
202280028982.8 2022.02.16
(71)申请人 普罗米修斯生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州
申请人 福尔克博士药物有限责任公司
(72)发明人 杰西-法拉·菲克特奥
马克·伦萧 乔汉·法兰森
奥立维尔·劳伦特 伯顿·巴奈特
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

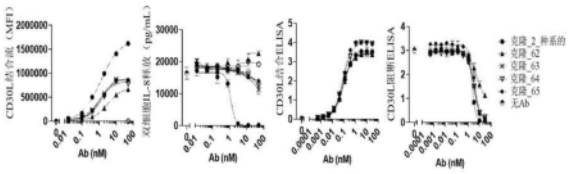
权利要求书4页 说明书238页
序列表（电子公布） 附图14页

(54)发明名称

抗CD30L抗体和其用途

(57)摘要

本文描述了用于治疗如包含克罗恩氏病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)的炎症性肠病(IBD)等自身免疫性疾病和病症的抗CD30L抗体和药物组合物。



CN 118047872 A

1.一种抗体或其抗原结合片段,其与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:712-723;

(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:724-735;

(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:736-743;

(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:744-751;

(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:752-759;和/或

(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:760-765。

2.权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489和628-641;

(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527和642-655;

(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:180-219、250-264、528-552和656-669;

(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577和670-683;

(d)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602和684-697;和/或

(e)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627和698-711。

3.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:720和721;

(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:732和733;

(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:740和741;

(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:748和749;

(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:756和757;和/或

(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:760和761。

4.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115-119和629中的任一者所示的氨基酸序列;

(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155-159和643中的任一者所示的氨基酸序列;

(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195、198-199和657中的任一者所示的氨基酸序列;

(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315、318-319和671中的任一者所示的氨基酸序列;

(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355、358-359和685中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395、398和699中的任一者所示的氨基酸序列。

5.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:197所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:317所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:357所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:397所示的氨基酸序列。

6.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395所示的氨基酸序列。

7.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:316所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:356所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:396所示的氨基酸序列。

8.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:198所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:318所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:358所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:398所示的氨基酸序列。

9.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:319所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:359所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:399所示的氨基酸序列。

10.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包

括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:629所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:643所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:657所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:671所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:685所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:699所示的氨基酸序列。

11.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(i)(a)免疫球蛋白可变区重链(VH),所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1、2、5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)免疫球蛋白可变区轻链(VL),所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3、4、7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;或者

(ii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

12.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(i)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30中的任一者所示的氨基酸序列;

(ii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列;

(iii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列;

(iv)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列;

(v)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列;

(vi)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列;

(vii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列;

(viii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列;

(ix)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列;

(x)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列;

(xi)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ

ID NO:26所示的氨基酸序列;

(xii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列;

(xiii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列;或者

(xiv)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列。

13.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约90%序列同一性的氨基酸序列;和(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约90%序列同一性的氨基酸序列。

14.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;以及

(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。

15.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其进一步包括IgG恒定区,其中任选地,所述IgG恒定区与人IgG相比具有降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)功能和/或与人IgG相比具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)。

16.根据权利要求15所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括(i)与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列或者(ii)SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。

17.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合片段,其中:

(i)所述抗体或其抗原结合片段为IgG抗体,其中任选地,所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4;

(ii)所述抗体或其抗原结合片段是人的、嵌合的或人源化的;或者

(iii)所述抗体或其抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$、单结构域抗体或单链可变片段(scFv)。

18.一种核酸,其编码根据权利要求1至17中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

19.一种细胞,其包括根据权利要求1至17中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

20.根据权利要求19所述的细胞,其中所述细胞是真核细胞或者原核细胞。

21.一种细胞,其包括根据权利要求18所述的核酸。

22.根据权利要求21所述的细胞,其中所述细胞是真核细胞或者原核细胞。

23.根据权利要求1至17中任一项所述的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗有需要的个体的自身免疫性疾病的药物中的用途。

24.根据权利要求23所述的用途,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。

25.根据权利要求24所述的用途,其中所述肠易激性疾病是溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

抗CD30L抗体和其用途

[0001] 本申请是申请日为2022年02月16日、申请号为202280028982.8、发明名称为“抗CD30L抗体和其用途”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2022年02月16日、申请号为(PCT/US2022/016565)的分案申请。

[0002] 相关申请交叉引用

[0003] 本申请要求于2021年2月17日提交的美国临时专利申请序列第63/150,373号的权益,所述美国临时专利申请序列通过引用整体并入本文中。

[0004] 序列表

[0005] 本申请包含序列表,该序列表以ASCII格式以电子方式递交并据此全文以引用方式并入。创建于2022年2月14日的所述ASCII副本命名为56884-786_601_SL.txt并且大小为256,626字节。

背景技术

[0006] 自身免疫性疾病发生在免疫系统攻击自身分子时,这是对自身反应性免疫细胞的免疫耐受性崩溃的结果。许多自身免疫性病症与遗传、感染和/或环境诱发因素密切相关,产生从器官特异性功能障碍到全身性功能障碍的多种病症和症状。炎症性肠病(IBD)是指在胃肠道中引起炎症性病状的一系列肠病症。IBD的主要类型是溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(Crohn’s Disease,CD)。这些疾病很流行,全球约有186万人被诊断患有UC,并且全球有约130万人被诊断患有CD。严重形式的IBD可能导致肠纤维化或以肠纤维化为特征,所述肠纤维化是肠壁中的疤痕组织的积累。IBD的发病机制被认为涉及不受控制的免疫应答,所述免疫应答可能由遗传易感宿主中的某些环境因素触发。疾病发病机制和临床过程的异质性,加上对治疗的不同应答和其相关副作用,表明治疗这些疾病的靶向治疗方法是理想的治疗策略。然而,只有很少的靶向治疗可用于IBD患者,具体地那些对现有IBD疗法无应答或失去应答的患者。

发明内容

[0007] 本文提供了一种抗体,所述抗体与CD30配体(也被称为CD30L、CD153、TNFSF8)结合并且可用于治疗如IBD等自身免疫性病症。通常,一方面,本文所描述的抗体有效抑制CD30L与CD30之间的相互作用,以便有效降低、抑制或预防免疫激活(例如,炎症性应答)。此外,本文所描述的抗CD30L抗体还包括可用于疗法应用的性质,包含例如降低的和/或低免疫原性。本文所描述的抗体还抑制某些炎症性细胞因子(例如,白介素-6和白介素-8)的表达/分泌,所述炎症性细胞因子在如炎症性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎等炎症性和自身免疫性疾病中起关键作用。

[0008] 因此,一方面,本文提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括以下中的任一

者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751;(d)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759;和/或(e)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。

[0009] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-109、628、635和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-149、642、649和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:180-189、656、663和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-309、670、677和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-349、684、691和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:380-389、698、705和760-765。

[0010] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705和760-765。

[0011] 一方面,本文提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的一个或多个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0012] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括:(i)CD30L中的选自由以下组成的组的任何一个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;(ii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何两个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;(iii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何三个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;(iv)CD30L中的选自由以下组成的组的任何四个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;(ii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何五个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;或(ii)CD30L中的K16、S21、R30、K48、R63和Y64;其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0013] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的K16,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。在一些实施例中,所述表位进一步包括CD30L中的S21,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的

CD30L的氨基酸序列编号。在一些实施例中,所述表位进一步包括CD30L中的R30,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。在一些实施例中,所述表位进一步包括CD30L中的K48,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。在一些实施例中,所述表位进一步包括CD30L中的R63,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。在一些实施例中,所述表位进一步包括CD30L中的Y64,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0014] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:110-119、629、636和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:150-159、643、650和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:190-199、657、664和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:310-319、671、678和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:350-359、685、692和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:390-399、699、706和760-765。

[0015] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:115-119、629、636和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:155-159、643、650和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:195-199、657、664和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:315-319、671、678和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:355-359、685、692和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:395-399、699、706和760-765。

[0016] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0017] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0018] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括

SEQ ID NO:210-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0019] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414中的任一者所示的氨基酸序列。

[0020] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0021] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:220-224和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:235-239和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:250-254和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:420-424和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:435-439和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:450-454和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0022] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链(VH)包括与SEQ ID NO:17具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链(VL)包括与SEQ ID NO:18具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0023] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:225-229和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:240-244和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:255-259和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:425-429和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:440-444和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:455-459和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0024] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)VH包括与SEQ ID NO:19具有至少约90%、95%、97%、98%、

99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL包括与SEQ ID NO:20具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0025] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:230-234和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:245-249和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:260-264和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:430-434和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:445-449和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:460-464和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0026] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)VH包括与SEQ ID NO:21具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL包括与SEQ ID NO:22具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0027] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:465-469、631、638和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:490-494、645、652和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:528-532、659、666和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:553-557、673、680和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:578-582、687、694和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:603-607、701、708和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:470-474、632、639和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:495-499、646、653和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:533-537、660、667和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:558-562、674、681和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:583-587、688、695和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:608-612、702、709和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:475-479、633、640和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:513-517、647、654和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:538-542、661、668和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:563-567、675、682和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:588-592、689、696和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:613-617、703、710和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:480-484、630、637和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:518-522、

644、651和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:543-547、658、665和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:568-572、672、679和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:593-597、686、693和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:618-622、700、707和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:485-489、634、641和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:523-527、648、655和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:548-552、662、669和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:573-577、676、683和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:598-602、690、697和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:623-627、704、711和760-765。

[0028] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:712、714、716、718、720和722;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:724、726、728、730、732和734;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:736、738、740和742;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:744、746、748和750;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:752、754、756和758;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:760、762和764。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:713、715、717、719、721和723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:725、727、729、731、733和735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:737、739、741和743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:745、747、749和751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:753、755、757和759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:761、763和765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结

合片段包括:(v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:725所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:714所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:726所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:715所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:727所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:716所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:728所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:717所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:729所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:718所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:738所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:746所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:754所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:762所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结

合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:719所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:739所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:747所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:755所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:763所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:720所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:732所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:740所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:748所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:756所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:721所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:733所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:741所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:749所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:757所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:722所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:734所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:742所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:750所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:758所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:764所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:723所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:735所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:743所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:751所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:759所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:765所示的氨基酸序列。

[0029] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:635所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:649所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:663所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:677所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:691所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:705所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:187所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:307所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:347所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:387所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ IDNO:145所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:185所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所

述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:186所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:306所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:346所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:386所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:188所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:308所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:348所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:388所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:149所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:189所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:309所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:349所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:389所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:628所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:642所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:656所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:670所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:684所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:698所示的氨基酸序列。

[0030] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:636所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:650所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:664所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:678所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:692所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:706所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:197所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:317所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:357所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:397所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:316所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:356所示的氨基酸序列;和/或(f)

CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:396所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:198所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:318所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:358所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:398所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:319所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:359所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:399所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:629所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:643所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:657所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:671所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:685所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:699所示的氨基酸序列。

[0031] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:637所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:651所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:665所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:679所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:693所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:707所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:482所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:520所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:545所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:570所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:595所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:620所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:480所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:518所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:543所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:568所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:593所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:618所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:481所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:519所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:544所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:569所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:594所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:619所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:483所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:521所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:546所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:571所示的氨基

酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:596所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:621所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:484所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:522所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:547所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:572所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:597所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:622所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:630所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:644所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:658所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:672所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:686所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:700所示的氨基酸序列。

[0032] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:638所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:652所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:666所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:680所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:694所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:708所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:467所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:492所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:530所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:555所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:580所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:605所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:465所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:490所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:528所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:553所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:578所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:603所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:466所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:491所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:529所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:554所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:579所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:604所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:468所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:493所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:531所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:556所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:581所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:606所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:469所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:494所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:

532所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:557所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:582所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:607所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:631所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:645所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:659所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:673所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:687所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:701所示的氨基酸序列。

[0033] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:639所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:653所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:667所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:681所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:695所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:709所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:472所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:497所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:535所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:560所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:585所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:610所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:470所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:495所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:533所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:558所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:583所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:608所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:471所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:496所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:534所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:559所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:584所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:473所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:498所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:536所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:561所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:586所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:611所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:474所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:499所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:537所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:562所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:587所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:612所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:632所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2

包括SEQ ID NO:646所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:660所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:674所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:688所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:702所示的氨基酸序列。

[0034] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:640所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:654所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:668所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:682所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:696所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:710所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:477所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:515所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:540所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:565所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:590所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:615所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:475所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:513所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:538所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:563所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:588所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:613所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:476所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:514所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:539所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:564所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:589所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:614所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:478所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:516所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:541所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:566所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:591所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:616所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:479所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:517所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:542所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:567所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:592所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:617所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:633所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:647所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:661所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:675所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:689所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:703所示的氨基酸序列。

[0035] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:641所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:655所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:669所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:683所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:697所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:711所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:487所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:525所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:550所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:575所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:600所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:625所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:485所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:523所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:548所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:573所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:598所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:623所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:486所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:524所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:549所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:574所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:599所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:624所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:488所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:526所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:551所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:576所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:601所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:626所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:489所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:527所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:552所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:577所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:602所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:627所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:634所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:648所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:662所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:676所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:690所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:704所示的氨基酸序列。

[0036] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白可变区重链(VH),所述VH包括与以下中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)免疫球蛋白可变区轻链(VL),所述VL包括与以下中的任一者具有至少约90%、95%、

97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:1具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:3具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:2具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:4具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:5具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:7具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:9具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:11具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:10具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:12具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:13具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:15具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:14具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:16具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:23具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:24具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:25具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:26具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:27具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:28具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:29具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:30具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片

段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:31具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:32具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0037] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)VL,所述VL包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列。

[0038] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包括IgG恒定区。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包括IgG恒定区,所述IgG恒定区与人IgG相比具有降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)功能和/或与人IgG相比具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施例中,所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。

[0039] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括恒定区,所述恒定区具有与根据EU编号的以下相对应的氨基酸序列变体:(a)297A、297Q、297G或297D;(b)279F、279K或

279L;(c)228P;(d)235A、235E、235G、235Q、235R或235S;(e)237A、237E、237K、237N或237R;(f)234A、234V或234F;(g)233P;(h)328A;(i)327Q或327T;(j)329A、329G、329Y或329R;(k)331S;(l)236F或236R;(m)238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W或238Y;(n)248A;(o)254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T或254V;(p)255N;(q)256H、256K、256R或256V;(r)264S;(s)265H、265K、265S、265Y或265A;(t)267G、267H、267I或267K;(u)268K;(v)269N或269Q;(w)270A、270G、270M或270N;(x)271T;(y)272N;(z)292E、292F、292G或292I;(aa)293S;(bb)301W;(cc)304E;(dd)311E、311G或311S;(ee)316F;(ff)328V;(gg)330R;(hh)339E或339L;(ii)343I或343V;(jj)373A、373G或373S;(kk)376E、376W或376Y;(ll)380D;(mm)382D或382P;(nn)385P;(oo)424H、424M或424V;(pp)434I;(qq)438G;(rr)439E、439H或439Q;(ss)440A、440D、440E、440F、440M、440T或440V;(tt)E233P;(uu)L235E;(vv)L234A和L235A、(ww)L234A、L235A和G237A、(xx)L234A、L235A和P329G;(yy)L234F、L235E和P331S;(zz)L234A、L235E和G237A;(aaa)L234A、L235E、G237A和P331S;(bbb)L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S和P331S;(ccc)L234A、L235A和P329A;(ddd)G236R和L328R;(eee)G237A;(fff)F241A;(ggg)V264A;(hhh)D265A;(iii)D265A和N297A;(jjj)D265A和N297G;(kkk)D270A;(lll)A330L;(mmm)P331A或P331S或(nnn)(a)-(mmm)的任何组合。

[0040] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是IgG抗体。在一些实施例中,所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0041] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是人的、嵌合的或人源化的。

[0042] 在一些实施例中,所述其抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$、单结构域抗体或单链可变片段(scFv)。

[0043] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与和CD30相互作用的CD30L的一个或多个氨基酸残基结合。

[0044] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段抑制CD30L与CD30之间的结合相互作用。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段阻断CD30L与CD30之间的结合相互作用。在一些实施例中,所述抑制或阻断是在ELISA测定、利用表达CD30L的细胞的细胞结合测定或表面等离子体共振(SPR)测定中确定的。

[0045] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L特异性结合。

[0046] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段:(i)在基于细胞的测定中抑制白介素-8分泌;(ii)在基于细胞的测定中抑制白介素-6分泌;或者(iii)(i)和(ii)两者。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段:(i)在基于细胞的测定中阻断白介素-8分泌;(ii)在基于细胞的测定中阻断白介素-6分泌;或者(iii)(i)和(ii)两者。在一些实施例中,所述基于细胞的测定是利用表达CD30的细胞和表达CD30L的细胞的双细胞测定。

[0047] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与以下结合:(i)人CD30L;(ii)食蟹猴CD30L;或者(iii)人CD30L和食蟹猴CD30L两者。

[0048] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000pM的解离平衡常数(K_D)与CD30L结合。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段以至少0.1×10^6、0.2×10^6、0.3×10^6、0.4×10^6、0.5×10^6、$0.6\times$

10^6、0.7×10^6、0.8×10^6、0.9×10^6、1.0×10^6、1.1×10^6、1.2×10^6、1.3×10^6、1.4×10^6、1.5×10^6或$1.55\times10^6 M^{-1}S^{-1}$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过1.4×10^{-4}、1.41×10^{-4}、1.5×10^{-4}、1.6×10^{-4}、1.7×10^{-4}、1.8×10^{-4}、1.9×10^{-4}、2.0×10^{-4}、2.1×10^{-4}、2.2×10^{-4}、2.3×10^{-4}、2.4×10^{-4}、2.5×10^{-4}、2.6×10^{-4}、2.7×10^{-4}、2.8×10^{-4}、2.9×10^{-4}、3.0×10^{-4}、3.1×10^{-4}、3.2×10^{-4}、3.3×10^{-4}、3.4×10^{-4}或$3.5\times10^{-4} S^{-1}$的解离速率常数(k_{off})与CD30L结合。

[0049] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是重组抗体或其抗原结合片段。

[0050] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段是分离的抗体或其抗原结合片段。

[0051] 一方面,本文提供了与CD30L结合的重组抗体和/或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-139或220-234中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-179或235-249中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-219或250-264中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-339或420-434中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-379或435-449中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-419或450-464中的任一者所示的氨基酸序列。

[0052] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0053] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-104中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-144中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-184中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-304中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-344中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-384中的任一者所示的氨基酸序列。

[0054] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:145-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重

链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:185-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385-389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0055] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0056] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(e)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0057] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-114中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-154中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-194中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-314中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-354中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(e)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-394中的任一者所示的氨基酸序列。

[0058] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0059] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合

片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0060] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0061] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-124中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-164中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-204中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-324中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-364中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-404中的任一者所示的氨基酸序列。

[0062] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0063] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0064] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合

片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0065] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414中的任一者所示的氨基酸序列。

[0066] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0067] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0068] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:220-224中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:235-239中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:250-254中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:420-424中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:435-439中的任

一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:450-454中的任一者所示的氨基酸序列。

[0069] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:17中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和18中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0070] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:225-229中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:240-244中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:255-259中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:425-429中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:440-444中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:455-459中的任一者所示的氨基酸序列。

[0071] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:19中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和20中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0072] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括SEQ ID NO:230-234中的任一者所示的氨基酸序列;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括SEQ ID NO:245-249中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:260-264中的任一者所示的氨基酸序列;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括SEQ ID NO:430-434中的任一者所示的氨基酸序列;(e)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括SEQ ID NO:445-449中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括SEQ ID NO:460-464中的任一者所示的氨基酸序列。

[0073] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:21中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和22中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0074] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合

片段,所述抗体或其抗原结合片段包括恒定区(例如,片段可结晶(Fc)区),所述恒定区与人IgG1相比具有降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)功能和/或与人IgG1相比具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。

[0075] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括恒定区,所述恒定区具有与根据EU编号的以下相对应的氨基酸序列变体:(a)297A、297Q、297G或297D;(b)279F、279K或279L;(c)228P;(d)235A、235E、235G、235Q、235R或235S;(e)237A、237E、237K、237N或237R;(f)234A、234V或234F;(g)233P;(h)328A;(i)327Q或327T;(j)329A、329G、329Y或329R;(k)331S;(l)236F或236R;(m)238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W或238Y;(n)248A;(o)254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T或254V;(p)255N;(q)256H、256K、256R或256V;(r)264S;(s)265H、265K、265S、265Y或265A;(t)267G、267H、267I或267K;(u)268K;(v)269N或269Q;(w)270A、270G、270M或270N;(x)271T;(y)272N;(z)292E、292F、292G或292I;(aa)293S;(bb)301W;(cc)304E;(dd)311E、311G或311S;(ee)316F;(ff)328V;(gg)330R;(hh)339E或339L;(ii)343I或343V;(jj)373A、373G或373S;(kk)376E、376W或376Y;(ll)380D;(mm)382D或382P;(nn)385P;(oo)424H、424M或424V;(pp)434I;(qq)438G;(rr)439E、439H或439Q;(ss)440A、440D、440E、440F、440M、440T或440V;(tt)E233P;(uu)L235E;(vv)L234A和L235A、(ww)L234A、L235A和G237A、(xx)L234A、L235A和P329G;(yy)L234F、L235E和P331S;(zz)L234A、L235E和G237A;(aaa)L234A、L235E、G237A和P331S;(bbb)L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S和P331S;(ccc)L234A、L235A和P329A;(ddd)G236R和L328R;(eee)G237A;(fff)F241A;(ggg)V264A;(hhh)D265A;(iii)D265A和N297A;(jjj)D265A和N297G;(kkk)D270A;(lll)A330L;(mmm)P331A或P331S或(nnn)(a)-(mmm)的任何组合。

[0076] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是IgG抗体。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是人的、嵌合的或人源化的。

[0077] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$、单结构域抗体或单链可变片段(scFv)。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是双特异性或多特异性抗体。

[0078] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段抑制CD30L与CD30之间的结合相互作用。

[0079] 一方面,进一步提供了核酸,所述核酸编码根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。还提供了细胞,所述细胞包括根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,所述细胞是真核细胞。在一些实施例中,所述

细胞是原核细胞。

[0080] 一方面,提供了用于抑制CD30L与CD30的结合的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。进一步提供了用于抑制细胞中的CD30信号传导的激活的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。还提供了用于抑制促炎细胞因子蛋白的激活、表达和/或分泌的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。

[0081] 一方面,提供了用于治疗有需要的个体的自身免疫性疾病的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0082] 一方面,提供了治疗或改善有需要的个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此治疗或改善所述自身免疫性疾病。还提供了用于抑制和/或减少患有炎症性或自身免疫性病症的个体的CD30L与CD30的结合的方法,所述方法包括向患有所述炎症性或自身免疫性病症的个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此抑制和/或减少所述CD30L与CD30的结合。进一步提供了减少和/或抑制个体的炎症的方法,所述方法包括向所述个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此减少和/或抑制炎症。

[0083] 在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0084] 在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中减少和/或抑制炎症包括减少所述个体或所述个体的组织中的促炎细胞因子的表达或分泌的量。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述促炎细胞因子包括白介素8和/或白介素6。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

附图说明

[0085] 图1A-1E描绘了在B16-huCD30L细胞结合测定(左侧第1列)、在双细胞测定(B16-huCD30L细胞和K299细胞)中的IL-8释放的抑制/阻断(左侧第2列)、与rhCD30L结合的ELISA测定(左侧第3列)和抗体介导的CD30-Fc与huCD30L的结合的阻断的ELISA测定(左侧第4列)中的各种抗CD30L抗体的剂量依赖性曲线。ELISA的单位是OD 450nm;并且细胞结合测定的单位是平均荧光强度(MFI)。图1A:克隆2_种系的、62、63、64和65的结果;图1B:克隆66、67、68、69、70和71的结果;图1C:克隆72、73、74、75、76和77的结果;图1D:克隆78、79、80和8的结果;图1E:克隆82、83、84和85的结果。

[0086] 图2描绘了由胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、ASP-N、弹性蛋白酶和/或嗜热菌蛋白酶蛋白水解产生的肽的重叠映射,证明肽特征覆盖CD30LECD序列的94.76%。

[0087] 图3描绘了在CD30L ECD序列(SEQ ID NO:34)的部分的上下文中通过交联和质谱法研究确定的表位。

[0088] 图4A-4J描绘了如鉴定的CD30L上的表位的3维结构。CD30LPDB结构在表位位点上被着色为蓝色。深灰色着色的CD30L氨基酸与SEQ ID NO:34的16-30(KGGNCSEDLLCILKR)和48-64(KTKLSWNKDGILHGVRY)相对应。图4A-4E:前视图(4A);后视图(4B)、侧视图1(4C)、侧视图2(4D)和俯视图(4E)的带状/表面表示。图4F-4J:前视图(4F);后视图(4G)、侧视图1(4H)、侧视图2(4I)和俯视图(4J)的带状表示。

[0089] 图5A描绘了用于确定与表达CD30L的细胞结合的抗CD30L和用于确定抗CD30L对与表达CD30L的细胞结合的CD30的阻断/抑制的细胞结合测定。图5B和图5C描绘了来自图5A所示细胞结合测定的种系的克隆2的代表性结合曲线,其中5B示出了与表达人CD30L的B16细胞的结合并且5C示出了与表达cynoCD30L的HEK293细胞的结合。图5D和图5E描绘了来自图5A所示的细胞结合测定的种系的克隆2的代表性阻断曲线,其中5D示出了针对表达人CD30L的B16细胞的阻断曲线并且5E示出了针对表达cynoCD30L的HEK293细胞的阻断曲线。图5F描绘了用于确定与纯化的CD30L结合的抗CD30L的ELISA配置并且图5G描绘了用于确定抗CD30L对CD30L与CD30的阻断/抑制的ELISA配置。图5H描绘了具有图5F所示的ELISA测定的种系的克隆2的代表性结合曲线并且图5I描绘了具有图5G所示的ELISA测定的种系的克隆2的代表性阻断曲线。图5J描绘了双细胞IL-8释放测定,其中表达CD30的细胞在通过CD30-CD30L相互作用与表达CD30L的细胞连接而进行信号传导后释放IL-8。图5K和图5L描绘了来自图5J所示的双细胞测定的种系的克隆2的代表性IL-8释放曲线,其中5K示出了表达人CD30L的B16细胞的IL-8释放曲线并且5L示出了表达cynoCD30L的HEK293细胞的IL-8释放曲线。

[0090] 图6A-6D描绘了抗CD30l在食蟹猴T细胞依赖性抗体应答中的体内作用。图6A描绘了如所指示的各种经处理的动物的血清中的KLH特异性IgM水平的时间进程。图6B描绘了在基于图6A的曲线的各种处理之后的总体抗KLH IgM水平(曲线下面积)。图6C描绘了如所指示的各种经处理的动物的血清中的KLH特异性IgG水平的时间进程。图6D描绘了在基于图6C的曲线的各种处理之后的总体抗KLH IgG水平(曲线下面积)。

具体实施方式

[0091] 可用于如IBD等自身免疫性病症的疗法数量有限,并且新疗法的开发在治疗自身免疫性疾病、病症和与其相关的症状中提出了挑战。显著数量的抗炎症性疗法不会导致有效疗法应答或不能提供持久应答。此外,当患者接受无效的抗炎症性疗法时,疾病会恶化。对于此类无应答的患者,唯一的治疗是手术,通常以狭窄成形术(肠的重塑)或切除术(肠的去除)的形式进行。IBD的手术治疗是侵入性的,估计对三分之一经历手术的患者造成术后风险,如吻合口漏、感染和出血。因此,疾病发病机制和临床过程的异质性,加上对治疗的可变和/或不一致的应答,表明治疗如IBD等自身免疫性病症的靶向治疗方法是理想的治疗策略。然而,在IBD患者,具体地对现有的IBD抗炎症性疗法无应答的那些患者中已经鉴定且有效的靶向疗法很少。因此,需要新型疗法来治疗如IBD等特异性靶向IBD发病机制的自身免疫性疾病。

[0092] 本文描述了靶向CD30配体(CD30L)并与其结合的抗体,并且在某些情况下,提供了

用于治疗如IBD等自身免疫性病症的有效靶向疗法方法。通常,一方面,本文所描述的抗体有效抑制CD30L与CD30之间的相互作用,以便有效降低、抑制或预防免疫激活(例如,炎症性应答)。CD30配体(也称为CD30L、CD153或TNFSF8)是肿瘤坏死因子(TNF)家族的成员。CD30L是在包含激活的T和B细胞的免疫细胞上表达的跨膜蛋白。通常,CD30L与其受体CD30相互作用之后可以通过调节TNF受体相关因子1(TRAF1)、TRAF2、3和5诱导信号转导。CD30-CD30L之间的相互作用导致免疫细胞(例如,T细胞)激活的触发(例如,刺激免疫细胞增殖、细胞因子的释放等)和炎症性应答的激活。因此,本文所描述的靶向CD30L的抗体可用于预防、抑制或减少个体的CD30-CD30L介导的免疫细胞激活和/或炎症性应答的激活。在某些情况下,预防、抑制或减少个体的CD30-CD30L介导的免疫细胞激活和/或炎症性应答的激活可用于治疗如IBD等自身免疫性病症。

[0093] 4.1抗CD30L抗体

[0094] 本文描述了与CD30配体(CD30L)结合的重组抗体或其抗原结合片段。如本文所使用的CD30配体或CD30L或人CD30L(也被称为肿瘤坏死因子配体超家族成员8,CD153;CD30L;CD30LG;

[0095] TNLG3A)是指包括人(智人)CD30L基因的表达和加工形式的任何蛋白质,在某些实施例中,将其命名为UniProtKB/Swiss-Prot P32971(NCBI参考序列:NM_001244.4→NP_001235.1或

[0096] NM_001252290.1→NP_001239219.1)。如本文所使用的术语“CD30L”包含野生型蛋白质和其所有天然存在的变体和/或同种型,以及所有转录变体、翻译后修饰的变体(例如,如UniProtKB/Swiss-Prot P32971中部分记录所描述的)。抗体进一步阻断CD30L与CD30之间的相互作用并抑制促炎细胞因子释放。

[0097] 在具有成员列表的短语中使用的术语“和/或”旨在包含单独的所有成员以及全部或部分成员列表的所有组合。例如,本文中的如“A和/或B”等短语旨在包含A和B两者;A或B;A(单独);以及B(单独)。同样地,如在如“A、B和/或C”等短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施例中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0098] 本公开规定,当在本文中无论何处用术语“包括”来提供实施例时,如果没有明确提供此类类似的实施例,也提供了根据“由…组成”和/或“基本上由…组成”描述的类似的实施例。本公开还规定,当在本文中无论何处用短语“基本上由…组成”来描述实施例时,还提供了根据“由…组成”描述的类似的实施例。本公开还规定,当在本文中无论何处用短语“由…组成”来描述实施例时,还提供了根据“基本上由…组成”描述的类似的实施例。

[0099] 本文引用的所有申请、出版物、专利和其它参考文献、GenBank引用和ATCC引用通过引用整体并入。如有冲突,以本说明书为准(包含定义)。

[0100] 如本文所使用的,数值通常在本文档中以范围格式呈现。范围格式的使用仅为方便和简洁起见,除非上下文另外明确指出,否则不应被解释为对本发明的范围不灵活限制。因此,除非上下文另外明确指出,否则使用范围明确包含所有可能的子范围、该范围内的所有单个数值和所有数值或数值范围,包含在此类范围内的整数和值或范围内的整数的分数。无论范围的广度如何,这种构造都适用于本专利文档的所有上下文。因此,例如,对90-100%范围的提及包含91-99%、92-98%、93-95%、91-98%、91-97%、91-96%、91-95%、

91-94%、91-93%等。对90-100%的范围的提及包含91%、92%、93%、94%、95%、95%、97%等,以及91.1%、91.2%、91.3%、91.4%、91.5%等,92.1%、92.2%、92.3%、92.4%、92.5%等等。

[0101] 另外,对1-3、3-5、5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、80-90、90-100、100-110、110-120、120-130、130-140、140-150、150-160、160-170、170-180、180-190、190-200、200-225、225-250的范围的提及包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20等。在另外的实例中,对25-250、250-500、500-1,000、1,000-2,500、2,500-5,000、5,000-25,000、25,000-50,000的范围的提及包含在此类值内或涵盖此类值的任何数值或范围,例如,25、26、27、28、29…250、251、252、253、254…500、501、502、503、504…等。

[0102] 还如本文所使用的,在文档通篇公开一系列范围。使用一系列范围包含上范围和下范围的组合以提供另一范围。无论范围的广度如何,这种构造都适用于本专利文档的所有上下文。因此,例如,对一系列范围的提及,如5-10、10-20、20-30、30-40、40-50、50-75、75-100、100-150包含如5-20、5-30、5-40、5-50、5-75、5-100、5-150和10-30、10-40、10-50、10-75、10-100、10-150和20-40、20-50、20-75、20-100、20-150等范围。

[0103] 在一些实施例中,术语"约"意指给定值、量或范围的10%内、9%内、8%内、7%内、6%内、5%内、4%内、3%内、2%内、1%内或更小。例如,与参考可变区具有约90%同一性的抗体可变区可以与参考可变区具有82%至98%同一性。

[0104] 当在一个分子与另一个分子结合的上下文中使用时,术语"特异性结合(specifically bind to)"、"特异性结合(specific binding)"和类似术语意指一个分子与另一个分子结合的亲和力显著高于与任何交叉反应性抗原或脱靶抗原(一起作为非靶抗原)结合的亲和力,所述亲和力使用实验技术确定,如表面等离子体共振(SPR)、荧光激活细胞分选(FACS)分析、动力学排除测定(KinExA)、等温滴定量热法(ITC)、放射免疫测定(RIA)和酶联免疫吸附测定(ELISA)。通常,特异性或选择性反应将是非靶结合的非靶信号或噪音的至少两倍,并且可以是非靶结合的10倍以上。关于抗体特异性的讨论,参见例如《基础免疫学(Fundamental Immunology)》332-36(Paul编辑,第2版,1989)。与所关注靶标(例如,靶标CD30L)结合的抗体或抗原结合片段是以足够的亲和力与靶标结合,使得抗体或抗原结合片段可用作靶向表达靶标的细胞或组织的治疗剂,并且不与其它蛋白质显著交叉反应的抗体或抗原结合片段。在此类实施例中,抗体或抗原结合片段与"非靶"蛋白的结合程度将小于抗体或抗原结合片段与其特定靶蛋白的结合程度的约10%,例如,如通过FACS分析、SPR、KinExA、ITC、ELISA或RIA所确定的。特异性结合可以例如通过测定与对照分子的结合相比的分子的结合来测量,所述对照分子通常是不具有结合活性的类似结构的分子。例如,特异性结合可以通过与类似于靶标,例如过量的未标记的靶标的对照分子的竞争来确定。在这种情况下,如果标记的靶标与探针的结合被过量的未标记的靶标竞争性地抑制,则指示特异性结合。因此,如本文所使用的术语"特异性结合"、"与…特异性结合"、"特异性抑制"、"特异性阻断"或"对特定靶标具有特异性"是指在分子结合、阻断或抑制特定靶标而不基本上结合或抑制非靶的情况下的结合、阻断或抑制。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段与CD30L特异性结合。在一些实施例中,与CD30L特异性结合的抗CD30L抗体或抗原结合片段表明与包含不相关蛋白的替代性物质相比,抗体与CD30L的反应或缔

合更频繁、更迅速、具有更长持续时间、具有更大亲和力或具有上述的一些组合。

[0105] 如本文所使用的,术语“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibiting)”或“抑制(inhibition)”在用于涉及CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能时旨在意指降低、减弱、减小、减少或完全消除CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能(如表达CD30的细胞中的CD30L介导的IL-8释放)。例如,CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的此类抑制可以是CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%减少。在其它实例中,CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的此类抑制可以是CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的完全消除。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段抑制CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段抑制CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约99%。在又另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段完全消除CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能。

[0106] 如本文所使用的,术语“阻断(block)”或“阻断(blocking)”在用于涉及CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能时旨在意指降低、减弱、减小、减少或完全消除CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能(如表达CD30的细胞中的CD30L介导的IL-8释放)到这样的程度,即剩余的CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30生物化学或生物学功能不再具有生物学意义。例如,CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的此类阻断可以是CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%减少。在其它实例中,CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的此类阻断可以是CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的完全消除。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段通过降低CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%来阻断CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能,使得剩余的CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30L信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能不再具有生物学意义。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段通过降低CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能的约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约

85％、约90％、约95％或约99％来阻断CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能，使得剩余的CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30L信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能不再具有生物学意义。在又另一个实施例中，本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段完全阻断，例如完全消除CD30-CD30L结合或相互作用、CD30L介导的CD30信号传导或其它CD30L生物化学或生物学功能。

[0107] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞毒性的形式，其中分泌的免疫球蛋白结合到某些细胞毒性细胞(例如，自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上，使这些细胞毒性效应细胞能够与带有抗原的靶细胞特异性结合，并且随后杀伤具有细胞毒性的靶细胞。抗体“武装”细胞毒性细胞并且是此类杀伤所绝对需要的。用于介导ADCC的原代细胞NK细胞仅表达Fcγ RIII，而单核细胞表达Fcγ RI、Fcγ RII和Fcγ RIII。造血细胞上的FcR表达是已知的(参见例如，Ravetch和Kinet，1991，《免疫学年度评论(Annu.Rev.Immunol.)》9:457-92)。为了评估所关注分子的ADCC活性，可以执行体外ADCC测定(参见例如，美国专利第5,500,362号和第5,821,337号)。用于此类测定的有用的效应细胞包含外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。可替代地或另外地，可以在体内，例如在动物模型中评估所关注分子的ADCC活性(参见例如，Clynes等人，1998，《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》95:652-56)。可以选择使用具有很少或不具有ADCC活性的抗体。

[0108] “抗体依赖性细胞吞噬作用”或“ADCP”是指当免疫球蛋白结合到某些吞噬细胞(例如，嗜中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上时，通过单核细胞或巨噬细胞介导的吞噬作用破坏靶细胞，使这些吞噬细胞与带有抗原的靶细胞特异性结合，并且随后杀伤靶细胞。为了评估所关注分子的ADCP活性，可以执行体外ADCP测定(参见例如，Bracher等人，2007，《免疫学方法杂志(J.Immunol.Methods)》323:160-71)。用于此类测定的有用吞噬细胞包含外周血单核细胞(PBMC)、来自PBMC的纯化的单核细胞或分化为单核类型的U937细胞。可替代地或另外地，可以在体内，例如在动物模型中评估所关注分子的ADCP活性(参见例如，Wallace等人，2001，《免疫学方法杂志(J.Immunol.Methods)》248:167-82)。可以选择使用具有很少或不具有ADCP活性的抗体。

[0109] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”是指在存在补体的情况下靶细胞的裂解。经典补体通路的激活是通过补体系统的第一组分(C1q)与(适当亚类的)抗体结合而启动的，所述抗体与其同源抗原结合。为了评定补体激活，可以执行CDC测定(参见例如，Gazzano-Santoro等人，1996，《免疫学方法杂志》202:163)。已经描述了具有改变的Fc区氨基酸序列的多肽变体(具有变体Fc区的多肽)和增加或降低的C1q结合能力(参见例如，美国专利第6,194,551号；WO 1999/51642；Idusogie等人，2000，《免疫学杂志(J.Immunol.)》164:4178-84)。可以选择使用具有很少或不具有CDC活性的抗体。

[0110] 如本文所提供的，术语“抗体”以最广泛的意义使用并且包含多克隆和单克隆抗体，包含完整抗体和其功能(抗原结合)抗体片段，包含片段抗原结合(Fab)片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、Fv片段、重组IgG(rIgG)片段、单链抗体片段，包含单链可变片段(sFv或scFv)和单结构域抗体(例如，sdAb、sdFv、纳米抗体)片段。术语涵盖免疫球蛋白的经基因工程化和/或以其它方式修饰的形式，如胞内抗体、肽体、嵌合抗体、完全人抗体、人源化抗体和异缀合抗体，多特异性，例如双特异性的抗体、双体、三体和四体、串联二聚scFv、串联三聚

scFv。除非另有说明,否则术语“抗体”应理解为涵盖其功能性抗体片段。术语也涵盖完整或全长抗体,包含任何类别或亚类的抗体,包含IgG和其亚类、IgM、IgE、IgA和IgD。所述抗体可以包括人IgG1恒定区。所述抗体可以包括人IgG4恒定区。

[0111] 所提供的抗体可用作单克隆抗体、多克隆抗体组合物、多特异性抗体(例如,双特异性抗体和多反应性抗体)和抗体片段(例如,scFv形式)。本文所提供的抗体还包含抗体缀合物和包括抗体的分子,如嵌合分子。因此,抗体包含但不限于全长和天然抗体,以及保留其结合特异性的片段和部分,如其任何特异性结合部分,包含具有任何数量的免疫球蛋白类别和/或同型的那些(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgE和IgM);以及生物学相关(抗原结合)片段或其特异性结合部分,包含但不限于Fab、F(ab')2、Fv和scFv(单链或相关实体)。单克隆抗体通常是基本上同质抗体组合物中的一种;因此,包括在单克隆抗体组合物中的任何单个抗体是相同的,除了可以少量存在的可能天然存在的突变之外。多克隆抗体是包含通常针对两种或更多种不同决定簇(表位)的不同序列的不同抗体的制剂。所述单克隆抗体可以包括人IgG1恒定区。所述单克隆抗体可以包括人IgG4恒定区。

[0112] 与“高变区”或“HVR”同义的术语“互补决定区”和“CDR”在本领域中已知是指抗体可变区内的非连续氨基酸序列,其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常,每个重链可变区中存在三个CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3),并且每个轻链可变区中存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”在本领域中已知是指重链和轻链的可变区的非CDR部分。通常,每个全长重链可变区中存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4),并且每个全长轻链可变区中存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多熟知的方案中的任一种来容易地确定,包含由以下文献描述的那些方案:Kabat等人(1991)“免疫学上关注的蛋白质序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)”,第5版马里兰州贝塞斯达的国立卫生研究院公共卫生局(Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD)(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)《分子生物学杂志(JMB)》273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等人,《分子生物学杂志》262:732-745(1996);“抗体-抗原相互作用:接触分析和结合部位地形学(Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography)”,《分子生物学杂志》262,732-745。(“Contact”编号方案);Lefranc MP等人,“免疫球蛋白和T细胞受体可变结构域和Ig超家族V样结构域的IMGT独特编号(IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variabledomains and Ig superfamily V-like domains)”,《发展竞争免疫学(Dev Comp Immunol)》,2003年1月;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,“免疫球蛋白可变结构域的又另一种编号方案:自动建模和分析工具(Yet another numbering scheme for immunoglobulin variabledomains:an automatic modeling and analysis tool)”,《分子生物学杂志》,2001年6月8日;309(3):657-70,(“Aho”编号方案);以及Whitelegg NR和Rees AR,“WAM:在WEB上模拟抗体的改进算法(WAM:an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB)”,《蛋白质工程(Protein Eng.)》2000年12月;13(12):819-24(“AbM”编号方案)。本文所描述的抗体的CDR可以由Kabat、IMGT、Chothia、AbM、Aho、contact编号方案或其任何组合来定义。

[0113] 给定CDR或FR的边界可以根据用于鉴定的方案而变化。例如,Kabat方案基于结构

比对,而Chothia方案基于结构信息。Kabat和Chothia方案两者的编号基于最常见的抗体区序列长度,其中插入由插入字母,例如“30a”和一些抗体中出现的缺失调节。所述两种方案将某些插入和缺失(“缺失”)放置在不同位置,产生不同编号。Contact方案基于对复杂晶体结构的分析,并且在许多方面类似于Chothia编号方案。下表26总结了各种编号方案和根据每个编号方案的CDR边界。

[0114] 表26:根据各种编号方案的CDR边界

[0115]

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact	Aho
CDR-H1 (VH CDR1)	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	25-40

[0116]

CDR-H2 (VH CDR2)	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	58-77
CDR-H3 (VH CDR3)	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101	109-137
CDR-L1 (VL CDR1)	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36	25-40
CDR-L2 (VL CDR2)	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55	58-77
CDR-L3 (VL CDR3)	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96	109-137

[0117] 因此,术语“如Kabat中的可变区残基编号”或“如Kabat中的氨基酸位置编号”和其变体是指用于Kabat等人,同上的抗体的汇编的重链可变区或轻链可变区的编号系统。使用此编号系统,实际线性氨基酸序列可以含有较少或另外的氨基酸,所述氨基酸对应于可变结构域的FR或CDR的缩短或到其中的插入。例如,重链可变结构域可以包含在残基52之后的单个氨基酸插入物(根据Kabat的残基52a)和在残基82之后的三个插入残基(例如,根据Kabat的残基82a、82b和82c等)。通过将抗体序列的同源性的区与“标准”Kabat编号序列比对,可以确定给定抗体的Kabat残基编号。当涉及可变结构域中的残基(大约轻链的残基1-107和重链的残基1-113)时,通常使用Kabat编号系统(例如,Kabat等人,同上)。当提及免疫球蛋白重链恒定区中的残基时,通常使用“EU编号系统”或“EU指数”(例如,Kabat等人,同上中报告的EU指数)。“Kabat的EU指数”是指人IgG 1EU抗体的残基编号。例如,AbM、Chothia、Contact、IMGT和AHo已经描述了其它编号系统。

[0118] 术语“可变区”或“可变结构域”是指抗体与抗原结合所涉及的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体的重链和轻链的可变结构域(分别为VH和VL)通常具有类似的结构,其中每个结构域包括四个保守框架区(FR)和三个CDR(参考例如,Kindt等人《Kuby免疫学(Kuby Immunology)》,第6版,W.H.弗里曼公司(W.H.Freeman and Co.),第91页(2007))。单个VH或VL结构域可以足以赋予抗原结合特异性。此外,可以使用VH或VL结构域从结合抗原的抗体中分离出结合特定抗原的抗体,以分别筛选互补VL或VH结构域的文库(参见例如,Portolano等人,《免疫学杂志》150:880-887(1993);Clarkson等人,《自然(Nature)》352:624-628(1991))。

[0119] 当参考抗体使用时,术语“重链”是指约50-70kDa的多肽链,其中所述氨基末端部分包含约120至130个或更多个氨基酸的可变区,并且羧基末端部分包含恒定区。基于重链恒定区的氨基酸序列,恒定区可以是被称为α(α)、δ(δ)、ε(ε)、γ(γ)和μ(μ)的五种不同类型之一(例如,同型)。不同的重链大小不同:α、δ和γ含有大约450个氨基酸,而μ和ε含有大约550个氨基酸。当与轻链组合时,这些不同类型的重链分别产生五个众所周知的抗体类别(例如,同型),IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,包含IgG的四个亚类,即IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。重链可以是人重链。

[0120] 当参考抗体使用时,术语“轻链”是指约25kDa的多肽链,其中所述氨基末端部分包含约100至约110个或更多个氨基酸的可变区,并且羧基末端部分包含恒定区。轻链的大致长度为211至217个氨基酸。存在基于恒定结构域的氨基酸序列的两种不同类型,称为卡帕(κ)或拉姆达(λ)。轻链氨基酸序列是本领域众所周知的。轻链可以是人轻链。

[0121] 在所提供的抗体中有抗体片段。“抗体片段”、“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”、“抗原结合区”、“抗原结合片段”、“抗原结合结构域”、“抗原结合区”和类似术语是指除完整抗体以外的分子,所述完整抗体包括完整抗体的一部分,所述完整抗体与抗原结合,完整抗体与所述抗原结合。抗体片段的实例包含但不限于Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如,scFv或sFv);以及由抗体片段形成的多特异性抗体。在特定实施例中,抗体是包括可变重链区和/或可变轻链区的单链抗体片段,如scFv。通常,抗体片段或抗原结合片段将包括足以赋予结合特异性的来自亲本抗体的一个或多个CDR。

[0122] 如本文所使用的,术语“接触”或“接触”在提及结合或被结合到特定靶标的抗体时是指可变区的氨基酸残基或CDR,其位于所述接触残基的5、4、3或更少埃内。接触包含抗体的可变区或CDR的氨基酸残基与所述残基之间的氢键结合、范德华相互作用(Van der Waal’sinteraction)和盐桥形成。

[0123] 抗体片段可以通过各种技术制备,所述技术包含但不限于完整抗体的蛋白水解消化以及通过重组宿主细胞产生。在一些实施例中,所述抗体是重组产生的片段,如包括非天然存在的排列的片段,如具有由合成连接子,例如多肽连接子连接的两个或更多个抗体区或链的片段,和/或不是通过酶消化天然存在的完整抗体产生的片段。在一些方面,所述抗体片段是scFv。

[0124] 通常,人源化抗体是其中所有或基本上所有CDR氨基酸残基源自非人CDR并且所有或基本上所有FR氨基酸残基源自人FR的抗体。人源化抗体可以任选地包含源自人抗体的抗体恒定区的至少一部分。非人抗体的“人源化形式”是指非人抗体经过人源化的变体,通常是为了降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。在一些实施例中,人源化抗体中的一些FR残基用来自非人抗体(例如,CDR残基源自的抗体)的对应残基取代,例如以恢复或改进抗体特异性或亲和力。在一些实施例中,人源化抗体是指非人(例如,鼠)或不完全人源化抗体形式,其具有含有最少非人(例如,鼠)序列的特异性免疫球蛋白链、嵌合免疫球蛋白或其片段。在一个非限制性实例中,人源化抗体在可变区中包含小于约40%的非人序列。在一些实施例中,人源化抗体在全长抗体序列中包括小于约20%的非人序列。在另一非限制性实例中,人源化抗体在每个重链可变区和轻链可变区的框架区中包含小于约20%的非人序列。例如,人源化抗体在每个重链可变区和轻链可变区的框架区中包含小于约20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、

5%、4%、3%、2%或1%的非人序列。作为另一个实例,人源化抗体在每个重链可变区和轻链可变区的框架区中包含约或小于约15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个非人序列。在一些实施例中,人源化抗体是人免疫球蛋白,其中来自互补决定区(CDR)的残基被来自具有期望的特异性、亲和力和能力的非人物种(例如,小鼠、大鼠、兔、仓鼠)的CDR的残基替代。这些人源化抗体可以含有一个或多个非人物种突变,例如,重链在框架区包括约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个非人物种突变,并且轻链在框架区包括约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个非人物种突变。人源化重链可变结构域可以包括不具有或具有少于约10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸突变的IGHV3-9、IGHV4-59或IGHV3-33框架。在一些实施例中,重链可变结构域包括IGHV3-9框架。在一些实施例中,重链可变结构域包括IGHV4-59框架。在一些实施例中,重链可变结构域包括IGHV3-33框架。人源化轻链可变结构域可以包括不具有或具有少于约10、9、8、7、6、5、4、3、2或1个氨基酸突变的IGKV1-16、IGKV1-6或IGKV2-28框架。

[0125] 在所提供的抗体中有人抗体。“人抗体”是氨基酸序列与由人或人细胞或利用人抗体库或包含人抗体文库的其它人抗体编码序列的非人来源产生的抗体的氨基酸序列相对应的序列。术语不包含包括非人抗原结合区的非人抗体的人源化形式,如其中所有或基本上所有CDR是非人的抗体。

[0126] 可以通过向转基因动物施用免疫原来制备人抗体,所述转基因动物已经被修饰为应答于抗原攻击产生完整的人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有人免疫球蛋白基因座的全部或一部分,所述人免疫球蛋白基因座替代内源性免疫球蛋白基因座或者是染色体外存在的或随机整合到动物的染色体中。在此类转基因动物中,内源性免疫球蛋白基因座通常已经失活。人抗体也可以源自或选自包含含有源自人库的编码抗体的序列的人抗体文库的噬菌体展示和无细胞文库。在某些实施例中,通过用如噬菌体展示等方法进行连续几轮选择,人抗体可以去除序列缺陷或提高其亲和力。

[0127] 术语“多肽”和“蛋白质”可互换使用以指氨基酸残基的聚合物并且不限于最小长度。包含所提供的抗体和抗体链以及其它肽,例如连接子和结合肽的多肽可以包含包括天然和/或非天然氨基酸残基的氨基酸残基。所述术语还包含多肽的表达后修饰,例如,糖基化、唾液酸化、乙酰化、磷酸化等。在一些方面,多肽可以含有相对于天然或天然序列的修饰,只要蛋白质维持期望的活性。这些修饰可能是故意的,如通过定点诱变,或者可能是偶然的,如通过产生蛋白质的宿主突变或由于PCR扩增而产生的错误。

[0128] 相对于参考多肽序列的序列同一性百分比(%)为在比对序列并引入缺口(如果必要的话)以实现最大序列同一性百分比之后并且在不将任何保守取代视为序列同一性的一部分的情况下,候选序列中的与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。出于确定氨基酸序列同一性百分比的目的的比对可以以已知的各种方式实现,例如使用可开获得的计算机软件,如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。能够测定用于比对序列的适当参数,包括在被比较的序列的全长上实现最大比对所需的算法。然而,出于本文的目的,使用序列比较计算机程序ALIGN-2产生氨基酸序列同一性%值。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech,Inc.编写,并且源代码已经在美国版权局,Washington D.C.,20559申请用户文档,在美国版权局其注册在美国版权注册第TXU510087号下。ALIGN-2程序可从Genentech,Inc.,South San Francisco,Calif.公开获得或可以从源代码编译。

ALIGN-2程序应被编译以用于UNIX操作系统,包括数字UNIX V4.0D。所有序列比较参数都由ALIGN-2程序设定并且不发生变化。

[0129] 在采用ALIGN-2进行氨基酸序列比较的情况下,给定氨基酸序列A对、与或针对给定氨基酸序列B的氨基酸序列同一性百分比(其可以另选地表述为具有或包含对、与或针对给定氨基酸序列B的一定氨基酸序列同一性%的给定氨基酸序列A)计算如下:100乘以分数X/Y,其中X是在A和B的该程序的比对中通过序列比对程序ALIGN-2以相同匹配得到的氨基酸残基的数量,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解,在氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的氨基酸序列同一性%将不等于B与A的氨基酸序列同一性%。除非另有具体说明,否则本文所用的所有氨基酸序列同一性%值如前一段落中刚刚所述使用ALIGN-2计算机程序获得。

[0130] 在一些实施例中,考虑了本文所提供的抗体的氨基酸序列变体。变体通常在一个或多个取代、缺失、添加和/或插入上不同于本文所具体公开的多肽。此类变体可以是天然存在的或者可以是合成产生的,例如,通过修饰本发明的一种或多种上述多肽序列,并且如本文所描述评估多肽的一种或多种生物活性,和/或使用多种已知技术中的任一种。例如,可能期望改进抗体的结合亲和力和/或其它生物学性质。抗体的氨基酸序列变体可以通过将适当的修饰引入到编码抗体的核苷酸序列中或通过肽合成来制备。此类修饰包含例如抗体的氨基酸序列内的残基的缺失和/或插入和/或取代。可以进行缺失、插入和取代的任何组合以实现最终构建体,其条件为最终构建体具有所期望的特性,例如,抗原结合。

[0131] 在一些实施例中,提供了具有一个或多个氨基酸取代的抗体变体。通过取代进行诱变的所关注位点包含CDR和FR。可以将氨基酸取代引入到所关注抗体中,并且筛选产物的期望活性,例如,保留的/改进的抗原结合、降低的免疫原性,如降低的ADCC或CDC。在一些实施例中,取代、插入或缺失可以发生在一个或多个CDR内,其中所述取代、插入或缺失不会显著降低抗体与抗原的结合。例如,在CDR中可以进行基本上不降低结合亲和力的保守取代。此类改变可以在CDR“热点”之外。在变体VH和VL序列的一些实施例中,每个CDR未改变。

[0132] 可以在CDR中进行变更(例如,取代),例如,以改进抗体亲和力。此类改变可以在体细胞成熟期间具有高突变率的CDR编码密码子中进行(参见例如,Chowdhury,《分子生物学方法(Methods Mol.Biol.)》207:179-196(2008)),并且可以测试所得变体的结合亲和力。亲和力成熟(例如,使用易错PCR、链改组、CDR随机化或寡核苷酸定向诱变)可以用于提高抗体亲和力(参见例如Hoogenboom等人《分子生物学方法》178:1-37(2001))。抗原结合所涉及的CDR残基可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模特异性地鉴别出来(参见例如Cunningham和Wells《科学(Science)》,244:1081-1085(1989))。具体地,CDR-H3和CDR-L3通常是靶向的。可替代地或另外地,抗原-抗体复合物的晶体结构,以鉴别出抗体与抗原之间的接触点。此类接触残基和相邻残基可以作为取代候选项被靶向或消除。可以对变体进行筛选,以确定变体是否含有期望的性质。

[0133] 氨基酸序列插入和缺失包含长度在一个残基至含有一百个或更多个残基的多肽范围内的氨基和/或羧基末端融合,以及单个或多个氨基酸残基的序列内插入和缺失。末端插入的实例包含具有N端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包含抗体的N末端或C末端与酶(例如,用于ADEPT)或增加抗体的血清半衰期的多肽的融合。抗体分子的序列内插入变体的实例包含轻链中的3个氨基酸的插入。末端缺失的实例包含在轻链末端缺

失7个或更少个氨基酸的抗体。

[0134] 在一些实施例中,抗体被改变以增加或减少其糖基化(例如,通过改变氨基酸序列,使得产生或去除一个或多个糖基化位点)。可以改变与抗体Fc区连接的碳水化合物。来自哺乳动物细胞的天然抗体通常包括通过N键与Fc区的CH2结构域的Asn297连接的支链双触角寡糖(参见例如,Wright等人《生物技术趋势(TIBTECH)》15:26-32(1997))。寡糖可以是各种碳水化合物,例如甘露糖、N-乙酰基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖、唾液酸、在双触角寡糖结构的干中与GlcNAc连接的岩藻糖。例如,可以对抗体中的寡糖进行修饰,以产生具有某些改进性质的抗体变体。抗体糖基化变体可以改变ADCC和/或CDC功能。细胞系,例如敲除细胞系和其使用方法可以用于产生去岩藻糖基化抗体,例如缺乏蛋白岩藻糖基化的Lec13 CHO细胞和α-1,6-岩藻糖基转移酶基因(FUT8)敲除CHO细胞(参见例如,Ripka等人《生物化学与生物物理学集刊(Arch.Biochem.Biophys.)》249:533-545(1986);Yamane-Ohnuki等人《生物技术与生物工程(Biotech.Bioeng.》87:614(2004);Kanda,Y.等人,《生物技术与生物工程》,94(4):680-688(2006))。还包含其它抗体糖基化变体(参见例如,美国专利第6,602,684号)。

[0135] 在一些实施例中,可以将一种或多种氨基酸修饰引入到本文所提供的抗体的Fc区中,由此产生Fc区变体。本文中的Fc区是免疫球蛋白重链的含有恒定区的至少一部分的C端区。Fc区包含天然序列Fc区和变体Fc区。Fc区变体可以包括在一个或多个氨基酸位置处包括氨基酸修饰(例如,取代)的人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0136] 在一些实施例中,本公开的抗体是具有一些但不是全部效应子功能的变体,这使得抗体成为应用需要的候选物,在应用中,体内抗体半衰期是重要的,但某些效应子功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定以确认CDC和/或ADCC活性的降低/损耗。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏FcγR结合(因此可能缺乏ADCC活性)。用于评估所关注分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例描述于美国专利第5,500,362号和第5,821,337号中。可替代地,可以采用非放射性测定方法(例如,ACTITM和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定)。用于此类测定的有用的效应细胞包含外周血单核细胞(PBMC)、单核细胞、巨噬细胞和自然杀伤(NK)细胞。

[0137] 抗体可以具有增加的半衰期和改进的与新生儿Fc受体(FcRn)的结合(参见例如,US2005/0014934)。此类抗体可以包括其中具有一种或多种取代的Fc区,所述取代提高了Fc区与FcRn的结合,并且包含在以下Fc区残基中的一个或多个残基处具有取代的抗体:根据EU编号系统的238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424或434(参见例如,美国专利第7,371,826号)。也考虑了Fc区变体的其它实例(参见例如,Duncan和Winter,《自然》322:738-40(1988);美国专利第5,648,260号和第5,624,821号;以及WO94/29351)。

[0138] 反应性基团可以定位于与其它部分(如药物部分或连接子药物部分)缀合的位点,以产生免疫缀合物。在某些实施例中,可以进一步修饰本文所提供的重组抗CD30L抗体以含有已知和可获得的另外的非蛋白质部分。适合于抗体的衍生化的部分包含但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性实例包含但不限于聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚-1,3-二氧戊环、聚-1,3,6-三氧杂环己烷、乙烯/马来酸酐共聚物、聚氨基酸(均聚物或无规共聚物)和葡聚糖或聚(N-乙

烯基吡咯烷酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚环氧丙烷/环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如,甘油)、聚乙烯醇以及其混合物。聚乙二醇丙醛由于其在水中的稳定性而可以在制造中具有优势。聚合物可以具有任何分子量并且可以是支链或非支链的。与抗体连接的聚合物的数量可以变化,并且如果连接两种或更多种聚合物,则所述聚合物可以是相同或不同的分子。

[0139] 本文所描述的抗体可以由核酸编码。核酸是包括两个或更多个核苷酸碱基的多核苷酸类型。在某些实施例中,核酸是可以用于将编码多肽的多核苷酸转移到细胞中的载体的组分。如本文所使用的,术语“载体”是指能够转运其已经连接的另一个核酸的核酸分子。一种类型的载体是可以整合到宿主细胞的染色体DNA中的基因组整合载体或“整合载体”。另一种类型的载体是“附加型”载体,例如能够进行染色体外复制的核酸。能够指导与其可操作地连接的基因的表达的载体在本文中被称为“表达载体”。合适的载体包括质粒、细菌人工染色体、酵母人工染色体、病毒载体等。在表达载体中,用于控制转录的如启动子、增强子、聚腺苷酸化信号等调控元件可以源自哺乳动物、微生物、病毒或昆虫基因。可以另外并入通常由复制起点和选择基因赋予的在宿主中进行复制以促进识别转化体的能力。可以采用源自如慢病毒、逆转录病毒、腺病毒、腺相关病毒等病毒的载体。质粒载体可以线性化以整合到染色体位置中。载体可以包括指导位点特异性整合到基因组中的限定位置或受限位点集合(例如,AttP-AttB重组)中的序列。另外地,载体可以包括源自可转座元件的序列。

[0140] 如本文所使用的,术语“同源”、“同源性”或“同源性百分比”在本文中用于描述氨基酸序列或核酸序列时,相对于参考序列,可以使用由Karlin和Altschul描述的等式来确定(《美国国家科学院院刊》87:2264-2268,1990,如在《美国国家科学院院刊》90:5873-5877,1993中所修改)。将此类等式并入Altschul等人的基本局部比对搜索工具(BLAST)程序中(《分子生物学杂志》215:403-410,1990)。截至本申请提交之日,可以使用最新版本的BLAST确定序列的同源性百分比。

[0141] 编码本文所描述的抗体的核酸可以用于感染、转染、转化或以其它方式使合适的细胞转基因用于核酸,由此能够产生用于商业或治疗用途的抗体。从大规模细胞培养物中产生抗体的标准细胞系和方法是本领域已知的。参见例如,Li等人,“单克隆抗体产生的细胞培养过程(Cell culture processes for monoclonal antibody production)”《单克隆抗体(Mabs.)》2010年9月-10月;2(5):466-477。在某些实施例中,所述细胞是真核细胞。在某些实施例中,所述真核细胞是哺乳动物细胞。在某些实施例中,哺乳动物细胞是中国仓鼠卵巢细胞(CHO)细胞、NS0鼠骨髓瘤细胞、HEK293(人胚胎肾293)细胞或PER.C6®细胞。在某些实施例中,将编码抗体的核酸整合到用于产生抗体的细胞的基因组基因座中。在某些实施例中,本文描述了制备抗体的方法,所述方法包括在足以允许产生和分泌所述抗体的体外条件下培养包括编码抗体的核酸的细胞。

[0142] 在某些实施例中,本文描述了主细胞库,所述主细胞库包括:(a)包括在基因组位置处整合的一个或多个编码本文所描述的抗体的核酸的哺乳动物细胞系;以及(b)冷冻保护剂。在某些实施例中,冷冻保护剂包括甘油、DMSO或其组合。在某些实施例中,主细胞库包括:(a)CHO细胞系,所述CHO细胞系包括编码抗体的核酸,所述抗体具有整合在基因组位置处的(i)与由以下所示的序列至少90%相同的重链可变区氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29或31;以及(ii)与由以下所示的序列至少90%相同

的轻链氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22,24、26、28、30或32;以及(b)冷冻保护剂。在某些实施例中,冷冻保护剂包括甘油、DMSO或其组合。在某些实施例中,主细胞库包含在能够经受液氮冷冻的合适小瓶或容器中。

[0143] 本文还描述了制备本文所描述的抗体的方法。此类方法包括在足以允许抗体的表达和分泌的条件下,在细胞培养基中温育包括编码抗体的核酸的细胞或细胞系,并进一步从细胞培养基中收获抗体。收获可以进一步包括一个或多个纯化步骤,以去除活细胞、细胞碎片、非抗体蛋白质或多肽、不期望的盐、缓冲液和培养基组分。在某些实施例中,另外的纯化步骤包含离心、超速离心、透析、脱盐、蛋白A、蛋白G、蛋白A/G或蛋白L纯化和/或离子交换色谱法。

[0144] 本文所公开的重组抗体或其抗体片段与CD30L特异性结合并以对CD30L的高亲和力为标志。因此,本文所公开的抗体可用于靶向(即结合)CD30L。在一些实施例中,提供了抗CD30L抗体,所述抗CD30L抗体包括:重链,所述重链包括四个重链框架区(HCFR)和三个重链互补决定区(HCDR):HCFR1、HCDR1、HCFR2、HCDR2、HCFR3、HCDR3和HCFR4;以及轻链,所述轻链包括四个轻链框架区(LCFR)和三个轻链互补决定区(LCDR):LCFR1、LCDR1、LCFR2、LCDR2、LCFR3、LCDR3和LCFR4。

[0145] 一方面,本文提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白重链CDR1(CDR-H1),所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723;(b)免疫球蛋白重链CDR2(CDR-H2),所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ IdNO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743;(d)免疫球蛋白轻链CDR1(CDR-L1),所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751;(d)免疫球蛋白轻链CDR2(CDR-L2),所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759;和/或(e)免疫球蛋白轻链CDR3(CDR-L3),所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。

[0146] 与上述方面一致,在一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L1或由其组成,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L2或由其组成,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在另一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L3或由其组成,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基

酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-H2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在另外的实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743。在一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。

在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在另一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在另一个实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在另外的实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L2或

由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的

氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751。在另外的实施例中,所述抗体或其抗原结合片

段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、

628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在又其它实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在另外的实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在另外的实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L2、CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的

任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在某些实施例

中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任一者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任两者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-

339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任三者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任四者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任五者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的所有六者或由其组成,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759,所述CDR-L3

包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。

[0147] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-109、628、635和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-149、642、649和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:180-189、656、663和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-309、670、677和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-349、684、691和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:380-389、698、705和760-765。

[0148] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-109、628、635和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-149、642、649和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:180-189、656、663和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-309、670、677和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-349、684、691和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:380-389、698、705和760-765。

[0149] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705和760-765。

[0150] 一方面,本文提供了一种抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的一个或多个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0151] 本文所提供的抗CD30L抗体可以与CD30L上的氨基酸的各种组合的表位结合,如本文中所描述的。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的任何一个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组

的任何两个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的任何三个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的任何四个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的任何五个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括K16、S21、R30、K48、R63和Y64。本段落中的氨基酸的位置根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0152] 此外,包含在章节2和本章节(章节4.1)中的本文所提供的抗CD30L抗体可以与如本文所描述的CD30L上的氨基酸的特定组合的某些特定表位结合,并且此类表位在本段落中进一步提供。因此,在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30或由其组成。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K48或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R63或由其组成。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括Y64或由其组成。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16和S21或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16和R30或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16和K48或由其组成。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16和Y64或由其组成。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21和R30或由其组成。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21和K48或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21和R63或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21和Y64或由其组成。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30和K48或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30和Y64或由其组成。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K48和R63或由其组成。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K48和Y64或由其组成。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R63和Y64或由其组成。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21和R30或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21和K48或由其组成。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21和Y64或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30和K48或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30和Y64或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、K48和R63或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括

K16、K48和Y64或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30和K48或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30和Y64或由其组成。在其它实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、K48和R63或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、K48和Y64或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R63和Y64或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30、K48和R63或由其组成。在其它实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括R30、K48和Y64或由其组成。在某些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括R30、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中本文所提供的抗CD30L的表位包括K48、R63和Y64或由其组成。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30和K48或由其组成。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、K48和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、K48和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R63和Y64或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30、K48和R63或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30、K48和Y64或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30、R63和Y64或由其组成。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、K48、R63和Y64或由其组成。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30、K48和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30、K48和Y64或由其组成。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、K48、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括R30、K48、R63和Y64或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、K48和R63或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、K48和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、R63和Y64或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、K48、R63和Y64或由其组成。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、R30、K48、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括S21、R30、K48、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、K48、R63和Y64或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的任一者或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括任何组合或排列的K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的任两者或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括任何组合或排列的K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的任三者或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括任何组合或排列的K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的任四者或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括任何组合或排列的K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的任五者或由其组成。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L的表位包括K16、S21、R30、K48、R63和Y64中的所有六者或由其组成。本段落中的氨基酸的位置

根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0153] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:110-119、629、636和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:150-159、643、650和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:190-199、657、664和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:310-319、671、678和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:350-359、685、692和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:390-399、699、706和760-765。

[0154] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:110-114、629、636和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:150-154、643、650和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:190-194、657、664和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:310-314、671、678和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:350-354、685、692和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:390-394、699、706和760-765。

[0155] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的其它实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:115-119、629、636和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:155-159、643、650和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:195-199、657、664和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:315-319、671、678和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:355-359、685、692和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:395-399、699、706和760-765。

[0156] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0157] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-124和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID

NO:160-164和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-204和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-324和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-364和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-404和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0158] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的其它实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0159] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0160] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0161] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的其它实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0162] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID

NO:220-224和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:235-239和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:250-254和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:420-424和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:435-439和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:450-454和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0163] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:225-229和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:240-244和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:255-259和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:425-429和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:440-444和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:455-459和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0164] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的其它实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:230-234和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:245-249和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:260-264和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:430-434和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:445-449和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:460-464和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0165] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:465-469、631、638和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:490-494、645、652和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:528-532、659、666和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:553-557、673、680和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:578-582、687、694和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:603-607、701、708和760-765;

[0166] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:470-474、632、639和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:495-499、646、653和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:533-537、660、667和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:558-562、674、681和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:583-587、688、695和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中

的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:608-612、702、709和760-765;

[0167] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:475-479、633、640和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:513-517、647、654和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:538-542、661、668和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:563-567、675、682和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:588-592、689、696和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:613-617、703、710和760-765;

[0168] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:480-484、630、637和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:518-522、644、651和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:543-547、658、665和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:568-572、672、679和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:593-597、686、693和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:618-622、700、707和760-765;或

[0169] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:485-489、634、641和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:523-527、648、655和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:548-552、662、669和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:573-577、676、683和744-751;€CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:598-602、690、697和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:623-627、704、711和760-765。

[0170] 本公开进一步提供了抗体共有的CDR序列中的序列和结构特征,所述抗体赋予抗CD30L抗体结合亲和力、特异性和功能性阻断CD30-CD30L相互作用和CD30L介导的CD30信号传导两者和IL-8释放的能力。因此,本文还提供了具有共有CDR序列的抗CD30L抗体,所述抗体赋予抗CD30L抗体结合亲和力、特异性和功能性阻断CD30-CD30L相互作用和CD30L介导的CD30信号传导两者和IL-8释放的能力。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-

765中的任一者所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:712、714、716、718、720和722;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:724、726、728、730、732和734;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:736、738、740和742;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:744、746、748和750;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:752、754、756和758;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:760、762和764。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:713、715、717、719、721和723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:725、727、729、731、733和735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:737、739、741和743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:745、747、749和751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:753、755、757和759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:761、763和765。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:725所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括

SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:714所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:726所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:715所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:727所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:716所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:728所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:717所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:729所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:718所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:738所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:746所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:754所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:762所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:719所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:739所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:747所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:755所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:763所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:720所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:732所示的氨基

酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:740所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:748所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:756所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:721所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:733所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:741所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:749所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:757所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:722所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:734所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:742所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:750所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:758所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:764所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:723所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:735所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:743所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:751所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:759所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:765所示的氨基酸序列。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635、115-119、629、636、480-484、630、637、465-469、631、638、470-474、632、639、475-479、633、640、485-489、634和641。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649、155-159、643、650、518-522、644、651、490-494、645、652、495-499、646、653、513-517、647、654、523-527、648和655。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663、195-199、657、664、543-547、658、665、528-532、659、666、533-537、660、667、538-542、661、668、548-552、662和669。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677、315-319、671、678、568-572、672、679、553-557、673、680、558-562、674、681、563-567、675、682、573-577、676和683。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691、355-359、685、692、593-597、686、693、578-582、687、694、583-587、688、695、588-592、689、696、598-602、690和697。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705、395-399、699、

706、618-622、700、707、603-607、701、708、608-612、702、709、613-617、703、710、623-627、704和711。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635、115-119、629、636、480-484、630和637。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649、155-159、643、650、518-522、644和651。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663、195-199、657、664、543-547、658和665。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677、315-319、671、678、568-572、672和679。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691、355-359、685、692、593-597、686和693。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705、395-399、699、706、618-622、700和707。

[0171] 除了包含在章节2和本章节4.1(如前述段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L抗体,在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L1或由其组成,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L2或由其组成,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L3或由其组成,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-H2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括

SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在另一个实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ

ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,

所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L1或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中

的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在又其它实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在另外的实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一

些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L2或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID

NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任一者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任两者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任三者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任四者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的任五者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在一些实施例中,本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段包括任何组合或排列的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3中的所有六者或由其组成,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列,

所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635、115-119、629、636、480-484、630、637、465-469、631、638、470-474、632、639、475-479、633、640、485-489、634和641。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649、155-159、643、650、518-522、644、651、490-494、645、652、495-499、646、653、513-517、647、654、523-527、648和655。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663、195-199、657、664、543-547、658、665、528-532、659、666、533-537、660、667、538-542、661、668、548-552、662和669。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677、315-319、671、678、568-572、672、679、553-557、673、680、558-562、674、681、563-567、675、682、573-577、676和683。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691、355-359、685、692、593-597、686、693、578-582、687、694、583-587、688、695、588-592、689、696、598-602、690和697。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的一些实施例中,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705、395-399、699、706、618-622、700、707、603-607、701、708、608-612、702、709、613-617、703、710、623-627、704和711。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635、115-119、629、636、480-484、630和637。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649、155-159、643、650、518-522、644和651。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663、195-199、657、664、543-547、658和665。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677、315-319、671、678、568-572、672和679。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691、355-359、685、692、593-597、686和693。在包含在章节2和本章节4.1(如本段落中的那些)中的本文所提供的抗CD30L的某些实施例中,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705、395-399、699、706、618-622、700和707。

[0172] 另外地,本文所提供的抗CD30L抗体,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,可以包括如表10-16中列出的每个抗CD30L克隆的CDR的特异性组合。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:635所示的氨基酸序列;

(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:649所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:663所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:677所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:691所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:705所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:187所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:307所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:347所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:387所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:145所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:185所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:186所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:306所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:346所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:386所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:188所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:308所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:348所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:388所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:149所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:189所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:309所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:349所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:389所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:628所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:642所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:656所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:670所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:684所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:698所示的氨基酸序列。

[0173] 类似地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:636所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:650所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:664所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:678所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:692所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:706所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:197所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:317所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:357所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:397所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:316所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:356所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:396所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:198所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:318所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:358所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:398所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:319所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:359所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:399所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:629所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:643所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:657所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1

包括SEQ ID NO:671所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:685所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:699所示的氨基酸序列。

[0174] 同样,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:637所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:651所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:665所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:679所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:693所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:707所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:482所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:520所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:545所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:570所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:595所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:620所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:480所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:518所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:543所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:568所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:593所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:618所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:481所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:519所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:544所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:569所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:594所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:619所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:483所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:521所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:546所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:571所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:596所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:621所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:484所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:522所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:547所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:572所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:597所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:622所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ

ID NO:630所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:644所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:658所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:672所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:686所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:700所示的氨基酸序列。

[0175] 另外地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:638所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:652所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:666所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:680所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:694所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:708所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:467所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:492所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:530所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:555所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:580所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:605所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:465所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:490所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:528所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:553所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:578所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:603所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:466所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:491所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:529所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:554所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:579所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:604所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:468所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:493所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:531所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:556所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:581所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:606所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:469所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:494所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:532所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:557所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:582所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:607所示

的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:631所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:645所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:659所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:673所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:687所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:701所示的氨基酸序列。

[0176] 类似地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:639所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:653所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:667所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:681所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:695所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:709所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:472所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:497所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:535所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:560所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:585所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:610所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:470所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:495所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:533所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:558所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:583所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:608所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:471所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:496所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:534所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:559所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:584所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:473所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:498所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:536所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:561所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:586所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:611所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:474所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:499所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:537所示的氨基酸序列;(d)

CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:562所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:587所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:612所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:632所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:646所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:660所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:674所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:688所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:702所示的氨基酸序列。

[0177] 同样,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:640所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:654所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:668所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:682所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:696所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:710所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:477所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:515所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:540所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:565所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:590所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:615所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:475所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:513所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:538所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:563所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:588所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:613所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:476所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:514所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:539所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:564所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:589所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:614所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:478所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:516所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:541所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:566所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:591所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:616所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所

述CDR-H1包括SEQ ID NO:479所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:517所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:542所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:567所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:592所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:617所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:633所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:647所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:661所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:675所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:689所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:703所示的氨基酸序列。

[0178] 另外地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:641所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:655所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:669所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:683所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:697所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:711所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:487所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:525所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:550所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:575所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:600所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:625所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:485所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:523所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:548所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:573所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:598所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:623所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:486所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:524所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:549所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:574所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:599所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:624所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:488所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:526所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:551所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:576所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:601所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID

NO:626所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:489所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:527所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:552所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:577所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:602所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:627所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:634所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:648所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:662所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:676所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:690所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:704所示的氨基酸序列。

[0179] 所述抗CD30L抗体可以具有如表10-16中列出的各种CDR序列。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表10中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表10中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表10中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表10中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表10中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表10中列出的任何CDR-L3序列。

[0180] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表11中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表11中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表11中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表11中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表11中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表11中列出的任何CDR-L3序列。

[0181] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表12中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表12中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表12中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表12中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表12中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表12中列出的任何CDR-L3序列。

[0182] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表13中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表13中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表13中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表13中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表13中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表13中列出的任何CDR-L3序列。

[0183] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表14中列

出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表14中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表14中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表14中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表14中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表14中列出的任何CDR-L3序列。

[0184] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表15中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表15中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表15中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表15中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表15中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表15中列出的任何CDR-L3序列。

[0185] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的另外的实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表16中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表16中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表16中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表16中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表16中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表16中列出的任何CDR-L3序列。

[0186] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的又另一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括表10-16中列出的任何CDR-H1序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括表10-16中列出的任何CDR-H2序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括表10-16中列出的任何CDR-H3序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括表10-16中列出的任何CDR-L1序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括表10-16中列出的任何CDR-L2序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括表10-16中列出的任何CDR-L3序列。

[0187] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表10-16和25中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表10中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表11中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表12中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表13中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含

在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表14中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表15中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表16中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表25中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3。

[0188] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表10-16和25中的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表10中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表11中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表12中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表13中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表14中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表15中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表16中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括表25中列出的相同克隆编号的任何抗CD30L的对应的VH和VL的VH和VL。

[0189] 本公开还提供了本文所提供的抗CD30L抗体可以包括免疫球蛋白重链可变区(VH)和免疫球蛋白轻链可变区(VL)的各种组合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白可变区重链(VH),所述VH包括与以下中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、

19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)免疫球蛋白可变区轻链(VL),所述VL包括与以下中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:1具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:3具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:2具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:4具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:5具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:7具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:9具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:11具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:10具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:12具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:13具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:15具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:14具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:16具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:23具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:24具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L

抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:25具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:26具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:27具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:28具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:29具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:30具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:31具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:32具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0190] 另外地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)免疫球蛋白可变区重链(VH),所述VH包括与以下中的任一者具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)免疫球蛋白可变区轻链(VL),所述VL包括与以下中的任一者具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:1具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:3具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:2具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:4具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:5具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序

列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:7具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:9具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:11具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:10具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:12具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:13具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:15具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:14具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:16具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:23具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:24具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包

括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:25具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:26具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:27具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:28具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:29具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:30具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:31具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:32具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。

[0191] 此外,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)VL,所述VL包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID

NO:9所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列。

[0192] 本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的CDR也由本文所描述的针对所提供的VH和VL序列的CDR定义(Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT和Aho)提供。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:1所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:3所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:2所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:4所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:5所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:7所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在

章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:6所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:8所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:9所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:11所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:10所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:12所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:13所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:15所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:14所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:16所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:23所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:24所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:25所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:26所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:27所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:28所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:29所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:30所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由

Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)SEQ ID NO:31所示的VH序列的对应的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3;和/或(a)SEQ ID NO:32所示的VL序列的对应的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3,其中所述CDR由Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT或Aho编号方案确定。

[0193] 从上文和下文的描述中可以清楚地看出,本文所提供的抗CD30L抗体可以进一步包括恒定区。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包括免疫球蛋白重链恒定区。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包括免疫球蛋白轻链恒定区。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段进一步包括免疫球蛋白重链恒定区和免疫球蛋白轻链恒定区。在一个实施例中,所述重链恒定区是IgG重链恒定区。在一个实施例中,所述轻链恒定区是IgG轻链恒定区。在一个实施例中,所述轻链恒定区是卡帕(κ)链恒定区。在一个实施例中,所述轻链恒定区是拉姆达(λ)链恒定区。在一个实施例中,所述重链恒定区是IgG1重链恒定区。在一个实施例中,所述重链恒定区是IgG2重链恒定区。在一个实施例中,所述重链恒定区是IgG3重链恒定区。在一个实施例中,所述重链恒定区是IgG4重链恒定区。在一个实施例中,所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有约80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列同一性的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:500中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:501中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:502中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:503中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:504中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:505中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:506中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:507中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:508中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:509中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:510中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:511中的任一者所示的氨基酸序列。在一个实施例中,所述恒定区包括由SEQ ID NO:512中的任一者所示的氨基酸序列。

[0194] 本文所提供的抗体或其抗原结合片段可以具有如本文,例如章节5(实例)中所描述的各种功能性质。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段阻断CD30L与CD30之间的

结合相互作用。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段抑制CD30L与CD30之间的结合相互作用。在一个实施例中,用于评估阻断或抑制的CD30L与CD30之间的相互作用在ELISA测定、利用表达CD30L的细胞的细胞结合测定、KinExA测定或表面等离子体共振(SPR)测定中确定。在一个实施例中,用于评估阻断或抑制的CD30L与CD30之间的相互作用在ELISA测定中确定。在一个实施例中,用于评估阻断或抑制的CD30L与CD30之间的相互作用在利用表达CD30L的细胞的细胞结合测定中确定。在一个实施例中,用于评估阻断或抑制的CD30L与CD30之间的相互作用在KinExA测定中确定。在一个实施例中,用于评估阻断或抑制的CD30L与CD30之间的相互作用在SPR测定中确定。

[0195] 如实例8所示,本文所提供的抗CD30L或抗原结合片段对CD30L具有高结合特异性,在测试的6,232个靶标中与CD30L特异性结合。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合。在一些实施例中,利用表达CD30L的细胞的ELISA、SPR、KinExA和/或细胞结合测定如章节5(实例)中所描述和所展示(例如图5A、5F和5G)。

[0196] 如本文进一步展示的,例如在章节5(实例)中,本文所提供的抗CD30L抗体可以在基于细胞的测定中阻断或抑制CD30L介导的CD30信号传导。此类细胞测定包含细胞因子释放(例如IL-8释放)双细胞测定。简而言之并且使用IL-8释放作为细胞因子释放的实例,当与表达CD30L的细胞(例如表达人CD30L的B16细胞或表达cynoCD30L的HEK293)共培养时,K299 CD30+细胞在与由共培养的表达CD30L的细胞连接并受其刺激时释放IL-8(图5J)。CD30L-CD30相互作用的阻断可以成比例地减少IL-8的释放并且因此释放的IL-8的量可以用作抗体介导的共培养细胞之间的CD30L-CD30相互作用阻断的有效性的读数。

[0197] 因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中抑制白介素-8分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中抑制白介素-6分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中抑制白介素-8和白介素-6两者分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中阻断白介素-8分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中阻断白介素-6分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段在基于细胞的测定中阻断白介素-8和白介素-6两者分泌。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述基于细胞的测定是利用表达CD30的细胞和表达CD30L的细胞的双细胞测定。

[0198] 本公开在章节5(实例)中证明了抗CD30L抗体或抗原结合片段以强结合亲和力与CD30L结合并以高有效性封闭CD30L。因此,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原

结合片段以不超过60、不超过65、不超过70、不超过75、不超过80、不超过85、不超过90、不超过95、不超过100、不超过105、不超过110、不超过115、不超过120、不超过125、不超过130、不超过135、不超过140、不超过145、不超过150、不超过155、不超过160、不超过165、不超过170、不超过175、不超过180、不超过185、不超过190、不超过195、不超过200、不超过250、不超过300、不超过350、不超过400、不超过450、不超过500、不超过550、不超过600、不超过650、不超过700、不超过750、不超过800、不超过850、不超过900、不超过950或不超过1000pM的解离平衡常数(K_D)与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约60、约65、约70、约75、约80、约85、约90、约95、约100、约105、约110、约115、约120、约125、约130、约135、约140、约145、约150、约155、约160、约165、约170、约175、约180、约185、约190、约195、约200、约250、约300、约350、约400、约450、约500、约550、约600、约650、约700、约750、约800、约850、约900、约950或约1000pM的解离平衡常数(K_D)与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过90.5pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过125pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过65.4pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过122pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过51.3pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过244pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约90.5pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约125pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约64.5pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约122pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约51.3pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约244pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约65至约125pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章

节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约50至约140pM、约55至约135pM、约60至约130pM、约65至约125pM、约70至约120pM、约75至约115pM、约80至约110pM、约85至约105pM、约90至约100pM或约95至约100pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约51至约244pM的K_D与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约50至约250pM、约51至约244pM、约55至约240pM、约60至约235pM、约65至约230pM、约70至约225pM、约75至约220pM、约80至约215pM、约80至约210pM、约85至约205pM、约90至约200pM、约95至约195pM、约100至约190pM、约105至约185pM、约110至约180pM、约115至约175pM、约120至约170pM、约125至约165pM、约130至约160pM、约135至约155pM或约140至约150pM的K_D与CD30L结合。

[0199] 另外地,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以至少0.1×10^6、至少0.2×10^6、至少0.3×10^6、至少0.4×10^6、至少0.5×10^6、至少0.6×10^6、至少0.7×10^6、至少0.8×10^6、至少0.9×10^6、至少1.0×10^6、至少1.1×10^6、至少1.2×10^6、至少1.3×10^6、至少1.4×10^6、至少1.5×10^6、至少1.55×10^6、至少1.56×10^6、至少1.57×10^6、至少1.58×10^6、至少1.59×10^6、至少1.60×10^6、至少1.61×10^6、至少1.62×10^6、至少1.63×10^6、至少1.64×10^6、至少1.65×10^6、至少1.66×10^6、至少1.67×10^6、至少1.68×10^6、至少1.69×10^6、至少1.7×10^6、至少1.8×10^6、至少1.9×10^6、至少2.0×10^6、至少2.1×10^6、至少2.2×10^6、至少2.3×10^6、至少2.4×10^6、至少2.5×10^6、至少2.6×10^6、至少2.7×10^6、至少2.8×10^6、至少2.9×10^6、至少3.0×10^6或至少$3.1\times10^6M^{-1}S^{-1}$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约0.1×10^6、约0.2×10^6、约0.3×10^6、约0.4×10^6、约0.5×10^6、约0.6×10^6、约0.7×10^6、约0.8×10^6、约0.9×10^6、约1.0×10^6、约1.1×10^6、约1.2×10^6、约1.3×10^6、约1.4×10^6、约1.5×10^6、约1.55×10^6、约1.56×10^6、约1.57×10^6、约1.58×10^6、约1.59×10^6、约1.60×10^6、约$1.61\times10^6M^{-1}S^{-1}$、约$1.62\times10^6$、约$1.63\times10^6$、约$1.64\times10^6$、约$1.65\times10^6$、约$1.66\times10^6$、约$1.67\times10^6$、约$1.68\times10^6$、约$1.69\times10^6$、约$1.7\times10^6$、约$1.8\times10^6$、约$1.9\times10^6$、约$2.0\times10^6$、约$2.1\times10^6$、约$2.2\times10^6$、约$2.3\times10^6$、约$2.4\times10^6$、约$2.5\times10^6$、约$2.6\times10^6$、约$2.7\times10^6$、约$2.8\times10^6$、约$2.9\times10^6$、约$3.0\times10^6$或约$3.1\times10^6$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约1.54×10^6至约1.55×10^6、约1.53×10^6至约1.56×10^6、约1.52×10^6至约1.57×10^6、约1.53×10^6至约1.58×10^6、约1.52×10^6至约1.59×10^6、约1.51×10^6至约1.60×10^6或约1.5×10^6至约$1.61\times10^6M^{-1}S^{-1}$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约2.5×10^6至约3.8×10^6、约2.4×10^6至约3.9×10^6、约2.45×10^6至约3.89×10^6、约2.6×10^6至约3.7×10^6、约2.7×10^6至约3.6×10^6、约2.8×10^6至约3.5×10^6、约2.9×10^6至约3.4×10^6、约3.0×10^6至约3.3×10^6或约3.1×10^6至约$3.2\times10^6M^{-1}S^{-1}$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。

[0200] 此外,在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以不超过1.4×10^{-4}、不超过1.41×10^{-4}、不超过1.5×10^{-4}、不超过1.6×10^{-4}、不超过1.7×10^{-4}、不超过1.8×10^{-4}、不超过1.9×10^{-4}、不超过2.0×10^{-4}、不超过2.1×10^{-4}、不超过2.2×10^{-4}、不超过2.3×10^{-4}、不超过2.4×10^{-4}、不超过2.5×10^{-4}、不超过2.6×10^{-4}、不超过2.7×10^{-4}、不超过2.8×10^{-4}、不超过2.9×10^{-4}、不超过3.0×10^{-4}、不超过3.1×10^{-4}、不超过3.2×10^{-4}、不超过3.3×10^{-4}、不超过3.4×10^{-4}、不超过3.5×10^{-4}、不超过3.6×10^{-4}、不超过3.7×10^{-4}、不超过3.78×10^{-4}或不超过$3.8\times10^{-4}S^{-1}$的解离速率常数(k_{off})与CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一个实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1),如本段落中的那些中,所述抗体或其抗原结合片段以约1.4×10^{-4}、约1.41×10^{-4}、约1.5×10^{-4}、约1.6×10^{-4}、约1.7×10^{-4}、约1.8×10^{-4}、约1.9×10^{-4}、约2.0×10^{-4}、约2.1×10^{-4}、约2.2×10^{-4}、约2.3×10^{-4}、约2.4×10^{-4}、约2.5×10^{-4}、约2.6×10^{-4}、约2.7×10^{-4}、约2.8×10^{-4}、约2.9×10^{-4}、约3.0×10^{-4}、约3.1×10^{-4}、约3.2×10^{-4}、约3.3×10^{-4}、约3.4×10^{-4}、约$3.5\times10^{-4}S^{-1}$、约3.6×10^{-4}、约3.7×10^{-4}、约3.78×10^{-4}或约3.8×10^{-4}的解离速率常数(k_{off})与CD30L结合。

[0201] 本公开证明了本文所提供的抗CD30L抗体与人CD30L、cyno CD30L或人和cyno CD30L两者结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与人CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与cyno CD30L结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与人和cyno CD30L两者结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与人CD30L特异性结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与cyno CD30L特异性结合。在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段与人和cyno CD30L两者特异性结合。

[0202] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0203] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-

389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0204] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-104中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-144中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-184中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-304中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-344中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-384中的任一者所示的氨基酸序列。

[0205] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:145-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:185-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385-389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0206] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0207] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至多约100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98%序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97%序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99%序列

同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0208] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0209] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0210] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-114中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-154中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-194中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-314中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-354中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-394中的任一者所示的氨基酸序列。

[0211] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0212] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0213] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至多约100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约95%序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97%序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98%序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99%序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100%序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约95%序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97%序列同一性、与SEQ ID NO:

5和6中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0214] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:

7和8中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0215] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0216] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-124中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-164中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-204中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-324中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-364中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-404中的任一者所示的氨基酸序列。

[0217] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0218] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0219] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中

的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0220] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ IDNO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID

NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0221] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0222] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414中的任一者所示的氨基酸序列。

[0223] 在某些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0224] 在一些实施例中,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90％、95％、

97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0225] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0226] 在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至多约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％

序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性或与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性至与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约90％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约95％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约97％序列同一性、与SEQ IDNO:15和16中的任一者具有约98％序列同一性、与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约99％序列同一性或与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有约100％序列同一性的氨基酸序列。

[0227] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的一些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段是重组抗体或其抗原结合片段。

[0228] 在本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段的某些实施例中,包含在章节2和本章节(章节4.1)中,所述抗体或其抗原结合片段是分离的抗体或其抗原结合片段。

[0229] 在一个另外的方面,本文提供了与由本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段识别的人CD30L的表位结合的抗体或其抗原结合片段,包含在章节2和本章节(章节4.1,如先前段落)中。

[0230] 另一方面,本文提供了与本文所提供的抗CD30L抗体或抗原结合片段竞争与人CD30L的结合的抗体或其抗原结合片段,包含在章节2和本章节(章节4.1,如先前段落)中。

[0231] 4.2种系逆转

[0232] 在一些情况下,种系逆转(例如,回到种系序列的抗体序列的突变)可用于改进抗CD30L抗体的安全性、药效学和/或药代动力学性质。例如,在某些情况下,种系逆转突变降低抗CD30L抗体的免疫原性,同时维持以高亲和力和特异性与CD30L结合的能力。

[0233] 通常,种系抗体基因或种系抗体基因区段是指编码存在于生物体的基因组中的免疫球蛋白的序列,其中基因组不经历或没有经历突变过程,如体细胞高突变(例如,没有经历导致基因重排和表达特异性免疫球蛋白的突变的成熟过程)。因此,在一些情况下,重链种系基因是指编码免疫球蛋白重链的种系抗体基因或基因片段,包含V基因(可变)、D基因

(多样性)和J基因(连接),并且在某些情况下包含C基因(恒定)。类似地,在一些情况下,轻链种系基因是指编码免疫球蛋白轻链的种系抗体基因或基因片段,包含V基因(可变)、J基因(连接),并且在一些情况下包含C基因(恒定)。在一些情况下,由种系抗体基因或种系抗体基因片段编码的氨基酸序列也被称为种系序列。在某些情况下,回到种系氨基酸序列的氨基酸序列突变是指或鉴定种系氨基酸(例如,在种系抗体序列中)的氨基酸的氨基酸突变(例如,在成熟抗体氨基酸序列中)。在某些情况下,鉴定种系抗体基因或种系抗体基因片段和其对应的种系序列可以从专业数据库(例如,IMGT、UNSWIg、NCBI或VBASE2)获得或查询。

[0234] 因此,在一些实施例中,抗CD30L包括回到种系氨基酸序列的一个或多个氨基酸序列突变。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约20个突变。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括回到种系序列的至少约1个突变。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括回到种系序列的至多约20个突变。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约2个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约3个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约4个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约5个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约1个突变至回到种系序列的约20个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约3个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约4个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约5个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约2个突变至回到种系序列的约20个突变、回到种系序列的约3个突变至回到种系序列的约4个突变、回到种系序列的约3个突变至回到种系序列的约5个突变、回到种系序列的约3个突变至回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约3个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约3个突变至回到种系序列的约20个突变、回到种系序列的约4个突变至回到种系序列的约5个突变、回到种系序列的约4个突变至回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约4个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约4个突变至回到种系序列的约20个突变、回到种系序列的约5个突变至回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约5个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约5个突变至回到种系序列的约20个突变、回到种系序列的约10个突变至回到种系序列的约15个突变、回到种系序列的约10个突变至回到种系序列的约20个突变或回到种系序列的约15个突变至回到种系序列的约20个突变。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括回到种系序列的约1个突变、回到种系序列的约2个突变、回到种系序列的约3个突变、回到种系序列的约4个突变、回到种系序列的约5个突变、回到种系序列的约10个突变、回到种系序列的约15个突变或回到种系序列的约20个突变。

[0235] 在一些实施例中,包括如SEQ ID NO:1和3所示的免疫球蛋白可变区重链和免疫球

蛋白可变区轻链的重组抗体或其抗原结合片段包括回到种系氨基酸序列的一个或多个氨基酸序列突变,由此产生种系恢复的或种系的抗CD30L抗体。在某些实施例中,所述种系恢复的或种系的抗CD30L抗体包括如SEQ ID NO:2和4所示的氨基酸序列,或者与如SEQ ID NO:2和4所示的氨基酸序列至少90%、95%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0236] 在一些实施例中,包括如SEQ ID NO:5和7所示的免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链的重组抗体或其抗原结合片段包括回到种系氨基酸序列的一个或多个氨基酸序列突变,由此产生种系恢复的或种系的抗CD30L抗体。在某些实施例中,所述种系恢复的或种系的抗CD30L抗体包括如SEQ ID NO:6和8所示的氨基酸序列,或者与如SEQ ID NO:6和8所示的氨基酸序列至少90%、95%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0237] 在一些实施例中,包括如SEQ ID NO:9和11所示的免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链的重组抗体或其抗原结合片段包括回到种系氨基酸序列的一个或多个氨基酸序列突变,由此产生种系恢复的或种系的抗CD30L抗体。在某些实施例中,所述种系恢复的或种系的抗CD30L抗体包括如SEQ ID NO:10和12所示的氨基酸序列,或者与如SEQ ID NO:10和12所示的氨基酸序列至少90%、95%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0238] 在一些实施例中,包括如SEQ ID NO:13和15所示的免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链的重组抗体或其抗原结合片段包括回到种系氨基酸序列的一个或多个氨基酸序列突变,由此产生种系恢复的或种系的抗CD30L抗体。在某些实施例中,所述种系恢复的或种系的抗CD30L抗体包括如SEQ ID NO:14和16所示的氨基酸序列,或者与如SEQ ID NO:14和16所示的氨基酸序列至少90%、95%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。

[0239] 4.3半胱氨酸工程化

[0240] 在一些情况下,暴露的(例如,溶剂暴露的)硫醇部分(例如,半胱氨酸氨基酸残基的硫醇部分)有助于蛋白质聚集,例如一种或多种蛋白质之间的二硫键可以作为硫醇氧化的结果而形成。在某些情况下,溶剂暴露的半胱氨酸残基的突变(例如,一个或多个溶剂暴露的半胱氨酸残基的突变)有利于减少蛋白质聚集,由此增加蛋白质溶解度。

[0241] 通常,溶解度是指蛋白质在水溶液中保持分散的能力(例如,溶液中单体蛋白质种类的量)。在某些情况下,蛋白质在水性调配物中的溶解度取决于氨基酸残基的适当分布,并且因此,在某些情况下,溶解度可能与正确折叠的蛋白质的产生或蛋白质保留的产生相关。特异性功能(例如,与抗原结合的抗体)。检测蛋白质(例如,抗体)的溶解度增加或减少的方法是本领域已知的(例如,使用常规HPLC技术、动态光散射技术等)。

[0242] 因此,在一些实施例中,抗CD30L抗体的一个或多个半胱氨酸氨基酸残基突变为非半胱氨酸氨基酸残基(例如,丝氨酸)。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括至少1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基。在某些实施例中,重组抗体或其抗

原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括至多5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至2个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至3个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至4个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、2个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至3个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、2个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至4个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、2个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、3个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至4个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、3个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基或4个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基至5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基。在某些实施例中,重组抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和/或轻链可变区,所述重链可变区和/或轻链可变区包括1个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、2个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、3个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基、4个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基或5个突变为非半胱氨酸残基的半胱氨酸残基。在一些实施例中,如SEQ ID NO:1-16所示的抗CD30L抗体的一个或多个半胱氨酸氨基酸残基突变为非半胱氨酸氨基酸残基。

[0243] 4.4Fc恒定区

[0244] 通常,抗体(例如,抗CD30L抗体)的片段可结晶(Fc)区或结构域通过其与免疫细胞(例如,先天免疫细胞)上的Fc受体或补体系统的识别分子补体蛋白C1q的相互作用来介导下游效应子功能。此外,与Fc受体的相互作用可以通过多种免疫效应子机制导致靶向细胞的杀伤,包含抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP),并且抗体介导的补体激活可以导致补体依赖性细胞毒性(CDC)。另外,Fc受体相互作用和补体激活可以发挥广泛的免疫调节功能。

[0245] 因此,在某些情况下,Fc区内减少、抑制、消融和/或消除抗CD30L抗体的Fc介导的功能(例如,ADCC、ADCP、CDC等)的突变有利于减少由抗CD30L抗体与CD30L结合引起的免疫激活。在一些实施例中,可以将一种或多种氨基酸修饰引入到抗CD30L抗体的Fc区中,由此产生Fc区变体。Fc区可包含免疫球蛋白重链的C末端区,该C末端区包含铰链区、CH2结构域、CH3结构域或它们的任何组合。如本文所用,Fc区包括天然序列Fc区和变体Fc区。Fc区变体可包含在一个或多个氨基酸位置处包含氨基酸修饰(例如,取代、添加或缺失)的人Fc区序列(例如,人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc区)。

[0246] 在一些实施例中,本公开的抗CD30L抗体是具有一些但不是全部效应子功能的变体,这使得抗体成为应用需要的候选物,在应用中,体内抗体半衰期是重要的,但某些效应子功能(如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定以确认CDC和/或ADCC活性的降低/损耗。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此可能缺乏ADCC活性),但保留FcRn结合能力。在一些实施例中,通过基于ELISA的测定、流式细胞术、SPR或其它已知询问蛋白质-蛋白质相互作用和亲和力的方法测

试抗体与Fc γ 受体和补体C1q的结合。在一些实施例中,可以测试抗体的效应子功能降低、其在体外激活适当的细胞系或原代人免疫细胞的能力,例如,通过评估其诱导激活标志物的表达、细胞因子/趋化因子分泌、增殖或细胞杀伤的能力(例如,使用标记的靶细胞)。

[0247] 在一些实施例中,本公开的抗CD30L抗体与人IgG相比具有降低的效应子功能。通常,效应子功能是指由抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用产生的生物事件。在某些情况下,非限制性效应子功能包含C1q结合、补体依赖性细胞毒性(CDC)、Fc受体结合、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)、细胞因子分泌、抗原呈递细胞的免疫复合物介导的抗原摄取、细胞表面受体(例如B,细胞受体)的下调和B细胞激活。在一些实施例中,抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)是指细胞介导的反应,其中表达Fc受体的非特异性细胞毒性细胞(例如,自然杀伤细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞)识别靶细胞上的结合抗体,随后使靶细胞裂解。在一些实施例中,补体依赖性细胞毒性(CDC)是指在存在补体的情况下裂解靶细胞,其中补体作用通路由C1q与和靶标结合的抗体的结合启动。

[0248] 一些Fc区天然缺乏效应子功能,并且一些Fc区可包含降低效应子功能的突变。例如,IgG4具有低ADCC和CDC活性,并且IgG2具有低ADCC活性。

[0249] 在一些实施例中,抗CD30L抗体包括特征在于ADCC的Fc区,与如具有相同序列同一性但具有降低ADCC的取代的抗体等包括非变体Fc区的抗体相比,所述Fc区减少至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或更多。本公开提供了包括Fc区的抗体,其特征在于与包括非变体Fc区的抗体,即具有相同序列同一性但具有降低CDC的取代的抗体相比,表现出减少至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或更多的CDC。在某些实施例中,本公开的抗体与人IgG1相比具有降低的效应子功能。

[0250] IgG1中的可降低ADCC和/或CDC的Fc突变的非限制性实例包括以下位置中的一者或多者处的取代:IgG1中的231、232、234、235、236、237、238、239、264、265、267、269、270、297、299、318、320、322、325、327、328、329、330和331,其中恒定区的编号系统是如由Kabat所示的EU索引的编号系统。在某些实施例中,本公开的抗体与人IgG1相比具有降低的效应子功能。

[0251] 在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297D取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含D265A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含S228P取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L235A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L237A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含E233P取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含C236缺失的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P238A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含A327Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P329A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号

系统,重组抗CD30L抗体包括包含P329G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L235E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P331S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含235G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含235Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含235R取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含235S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含236F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含236R取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含237E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含237K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含237N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含237R取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238W取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含238Y取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含248A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254D取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254P取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254T取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含254V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含255N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含256H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含256K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含256R取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含256V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含264S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗

CD30L抗体包括包含265H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含265K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含265S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含265Y取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含267G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含267H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含267I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含267K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含268K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含269N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含269Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含270A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含270G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含270M取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含270N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含271T取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含272N取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含279F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含279K取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含279L取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含292E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含292F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含292G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含292I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含293S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含301W取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含304E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含311E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含311G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含311S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含316F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含327T取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含328V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含329Y取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含330R取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含339E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含339L取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含343I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗
CD30L抗体包括包含343V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗

CD30L抗体包括包含373A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含373G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含373S取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含376E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含376W取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含376Y取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含380D取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含382D取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含382P取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含385P取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含424H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含424M取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含424V取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含434I取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含438G取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含439E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含439H取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含439Q取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440A取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440D取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440E取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440F取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440M取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440T Fc区取代的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含440V取代的IgG1 Fc区。

[0252] 在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括选自表1中所公开的代表性序列的Fc区。

[0253] 表1.消除效应子功能的突变

[0254]

突变	效应
E233P	减少与 FcγRI、II、III 的结合
IgG4 中的 S228P、L235E SPLE	减少与 FcγRI 的结合
L235E	减少与 FcγRs 的结合
L234A, L235A	减少与 FcγRI、II、III 的结合
L234A, L235A, G237A	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
L234A, L235A, P329G	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
L234F, L235E, P331S	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
L234A, L235E, G237A	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
L234A, L235E, G237A, P331S	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S (IgG1σ)	减少与 FcγRI、IIa、IIb、IIIa 的结合
L234A, L235A, P329A	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
G236R, L328R	减少与 FcγRI、II、III 的结合
G237A	减少与 FcγRII 的结合
F241A	减少与 C1q 的结合
V264A	减少与 C1q 的结合

[0255]

D265A	减少与 FcγRI、II、III 的结合
D265A, N297A	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
D265A, N297G	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
D270A	减少与 C1q 的结合
N297A, G, D, Q	消除 N-连接的糖基化 减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
P329A, G, R	减少与 C1q 的结合
A330L	减少与 C1q 的结合
P331A, S	削弱 C1q 结合
IgG2	减少与 FcγRs 的结合
IgG4	减少与 FcγRs 的结合; 不激活补体系统
S228P	预防 IgG4 Fab 臂交换
S228P, F234A, L235A (IgG4)	减少与 FcγRI、IIa、IIIa 的结合
IgG2-IgG4 交叉亚类(IgG2/G4)	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
IgG2-IgG3 交叉亚类	减少与 FcγRs 的结合; 减少与 C1q 的结合
H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4)	减少与 FcγRI、II、III、C1q 的结合
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2σ)	减少与 FcγRI、IIa、IIb、IIIa、C1q 的结合
高甘露糖糖基化	减少与 C1q 的结合

[0256] 在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含E233P的IgG1 Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括包含S228P和L235E的IgG4 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L235E的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A和L235A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235A和G237A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235A、P329G的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234F、L235E和P331S的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235E和G237A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235E、G237A和P331S的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S和P331S(IgG1)的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含L234A、L235A和P329A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含G236R和L328R的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含G237A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编

号系统,重组抗CD30L抗体包括包含F241A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含V264A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含D265A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含D265A和N297A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含D265A和N297G的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含D270A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297G的IgG1Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297D的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含N297Q的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P329A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P329G的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P329R的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含A330L的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P331A的IgG1 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P331S的IgG1 Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括IgG2Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括IgG4 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含S228P的IgG4 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含S228P、F234A和L235A的IgG4 Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括IgG2-IgG4交叉亚类(IgG2/G4)Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括IgG2-IgG3交叉亚类Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含H268Q、V309L、A330S和P331S的IgG2 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含V234A、G237A、P238S、H268A、V309L、A330S和P331S的IgG2 Fc区。在某些实施例中,重组抗CD30L抗体包括包含高甘露糖糖基化的Fc区。

[0257] 在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含S228P取代的IgG4 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含A330S取代的IgG4 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P331S取代的IgG4 Fc区。

[0258] 在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含A330S取代的IgG2 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含P331S取代的IgG2 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含234A取代的IgG2 Fc区。在某些实施例中,根据EU编号系统,重组抗CD30L抗体包括包含237A取代的IgG2 Fc区。

[0259] 在一些实施例中,抗CD30L抗体的ADCC活性的评估包括将抗体添加到靶细胞与免疫效应细胞的组合中,所述免疫效应细胞可以由导致靶细胞的细胞溶解的抗原-抗体复合物激活。可以通过从溶解的细胞中释放标记(例如,放射性底物、荧光染料或天然细胞内蛋白质)来检测细胞溶解。用于此类测定的有用的效应细胞包含外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。体外ADCC测定的具体实例描述于Wisecarver等人,1985 79:277-282;Bruggemann等人,1987,J Exp Med166:1351-1361;Wilkinson等人,2001,J Immunol Methods 258:183-191;Patel等人,1995J Immunol Methods 184:29-38中。另选地,或另外,可以在体内,例如在诸如Clynes等人,1998,PNAS USA 95:652-656中公开的动物模型中评估感兴趣抗体的ADCC活性。

[0260] 在一些实施例中,包含本文的Fc区的抗体与未修饰的抗体(例如,具有人IgG1的抗体)相比表现出降低的ADCC活性。在一些实施例中,本文的抗体表现出的ADCC活性比未修饰的抗体低至少2倍,或至少3倍,或至少5倍,或至少10倍,或至少50倍,或至少100倍。在一些实施例中,本文的抗体相对于未修饰的抗体表现出降低至少10%,或至少20%,或至少30%,或至少40%,或至少50%,或至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少90%,或至少100%,或至少200%,或至少300%,或至少400%,或至少500%的ADCC活性。在某些实施例中,本文的抗体不具有可检测的ADCC活性。在某些实施例中,ADCC活性的降低和/或消融可以归因于本发明的抗体对Fc配体和/或受体的亲和力降低。

[0261] 在一些实施例中,补体激活的评估,CDC测定,可以如Gazzano-Santoro等人,1996,《免疫学方法杂志》,202:163中所描述来进行。在一些实施例中,包含本文所述的Fc区的抗体相对于未修饰的抗体(例如,人IgG1)表现出对C1q的降低的亲和力。在一些实施例中,本文的抗体表现出的针对C1q受体的亲和力比未修饰的抗体低至少2倍,或至少3倍,或至少5倍,或至少7倍,或至少10倍,或至少20倍,或至少30倍,或至少40倍,或至少50倍,或至少60倍,或至少70倍,或至少80倍,或至少90倍,或至少100倍,或至少200倍。在一些实施例中,本文的抗体表现出的针对C1q的亲和力比未修饰的抗体低至少90%、至少80%、至少70%、至少60%、至少50%、至少40%、至少30%、至少20%、至少10%或至少5%。

[0262] 在一些实施例中,包含本文所述Fc区的抗体与未修饰的抗体(例如,人IgG1)相比表现出降低的CDC活性。在一些实施例中,本文的抗体表现出的CDC活性比未修饰的抗体低至少2倍,或至少3倍,或至少5倍,或至少10倍,或至少50倍,或至少100倍。在一些实施例中,本文的抗体相对于未修饰的抗体表现出降低至少10%,或至少20%,或至少30%,或至少40%,或至少50%,或至少60%,或至少70%,或至少80%,或至少90%,或至少100%,或至少200%,或至少300%,或至少400%,或至少500%的CDC活性。在某些实施例中,本文的抗体不表现出可检测的CDC活性。在一些实施例中,CDC活性的降低和/或消融可以归因于本发明的抗体对Fc配体和/或受体的亲和力降低。

[0263] 因此,本文进一步提供和描述了包括变体Fc区(例如,包含突变)的抗CD30L抗体,所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:500或与SEQ ID NO:501至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:501或与SEQ ID NO:501至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:502或与SEQ ID NO:502至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:503或与SEQ ID NO:503至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:504或与SEQ ID NO:504至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:505或与SEQ ID NO:505至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:506

或与SEQ ID NO:506至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:507或与SEQ ID NO:507至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:508或与SEQ ID NO:508至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:509或与SEQ ID NO:509至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:510或与SEQ ID NO:510至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:511或与SEQ ID NO:511至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在一些实施例中,本文所描述的抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括SEQ ID NO:512或与SEQ ID NO:512至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。

[0264] 在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-389中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括如SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:500-512至少约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同的序列。在某些实施例中,抗CD30L抗体包括包含如表1中所示的突变中的一个或多个的Fc区。

[0265] 在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-399中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括如SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:500-512至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在某些实施例中,抗CD30L抗体包括包含如表1中所示的突变中的一个或多个的Fc区。

[0266] 在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括如SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:500-512至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在某些实施例中,抗CD30L抗体包括包含如表1中所示的突变中的一个或多个的Fc区。

[0267] 在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419中的任一者所示的氨基酸序列。在某些实施例中,所述重组抗体或其抗原结合片段包括变体Fc区(例如,包含突变),所述变体Fc区降低由抗CD30L抗体引发的细胞毒性应答(例如,ADCC或CDC)并且其中所述抗CD30L抗体包括

免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,所述抗CD30L抗体包括Fc区,所述Fc区包括如SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:500-512至少约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的序列。在某些实施例中,抗CD30L抗体包括包含如表1中所示的突变中的一个或多个的Fc区。

[0268] 4.5药物组合物

[0269] 包括本公开的抗CD30L重组抗体或其抗原结合片段的组合物包含在包括一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体和稀释剂的药物组合物中。如本文所使用的,术语"药学上可接受的载体"包含如本领域普通技术人员已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、染料等和其组合(参见例如,《雷明顿氏药物科学(Remington'sPharmaceutical Sciences)》,第18版,麦克印刷公司(Mack Printing Company),1990,第1289-1329页)。除了任何常规载剂与所述活性成分不相容的情况之外,设想了其在治疗或药物组合物中的用途。在某些实施例中,本公开的抗体悬浮于无菌溶液中施用。在某些实施例中,溶液包括约0.9% NaCl。在某些实施例中,溶液包括约5.0%右旋糖。在某些实施例中,溶液进一步包括以下中一种或多种:缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐、组氨酸、琥珀酸盐、磷酸盐、碳酸氢盐和羟甲基氨基甲烷(Tris);表面活性剂,例如聚山梨醇酯80(吐温80)、聚山梨醇酯20(吐温20)和泊洛沙姆188;多元醇/二糖/多糖,例如葡萄糖、右旋糖、甘露糖、甘露醇、山梨醇、蔗糖、海藻糖和葡聚糖40;氨基酸,例如甘氨酸或精氨酸;抗氧化剂,例如抗坏血酸、甲硫氨酸;或螯合剂,例如EDTA或EGTA。

[0270] 在某些实施例中,本公开的抗CD30L抗体在施用之前被冻干和重组运输/储存。在某些实施例中,冻干抗体调配物包括填充剂,如甘露醇、山梨醇、蔗糖、海藻糖、葡聚糖40或其组合。冻干调配物可以包含在由玻璃或其它合适的非反应性材料组成的小瓶中。抗体在调配时,无论是否重组,都可以在通常低于8.0的某个pH下缓冲。在某些实施例中,pH可以介于4.5与7.5、4.5与6.0、4.5与5.5、7.5与5.0或5.0与8.0之间。

[0271] 本文还描述了试剂盒,所述试剂盒包括在合适容器中的本文所描述的抗CD30L抗体中的一种或多种和一种或多种选自以下的另外的组分:使用说明书;稀释剂、赋形剂、载体和施用装置。

[0272] 4.6治疗方法

[0273] 本文所描述的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段可用于治疗或改善个体的自身免疫性病症的各种实施例中。例如,在一些实施例中,重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段可用于治疗个体的自身免疫性病症的方法中,其中所述方法包括向所述个体施用重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段。因此,提供了治疗个体的自身免疫性病症的方法,其中所述方法包括向所述个体施用重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段,由此治疗或改善免疫病症。在某些实施例中,所述自身免疫性病症是炎症性肠病(IBD)。在某些实施例中,所述炎症性肠病(IBD)是克罗恩氏病(CD)、溃疡性结肠炎(UC)和/或纤维化。在某些情况下,炎症性肠病

(IBD)是指以胃肠道的炎症为特征的慢性病症。IBD涵盖和/或包含影响大肠和/或直肠的溃疡性结肠炎和可能影响整个胃肠系统或局限于小肠(回肠)和大肠区的克罗恩氏病。

[0274] 术语“患者”、“个体”或“受试者”可互换使用并且是指接受特定治疗的任何动物,包含但不限于人、非人灵长类动物、啮齿动物以及家养动物和狩猎动物。灵长类动物包括黑猩猩、食蟹猴、蜘蛛猴和猕猴,例如恒河猴。啮齿动物包括小鼠、大鼠、旱獭、雪貂、兔和仓鼠。家畜和狩猎动物包括牛、马、猪、鹿、野牛、水牛、猫科物种(例如,家猫)、犬科物种(例如,狗、狐狸、狼)、鸟类物种(例如,鸡、鸸鹋、鸵鸟)和鱼类(例如,鳟鱼、鲶鱼和鲑鱼)。在各种实施例中,受试者可以是先前已经被诊断患有或被鉴定罹患或患有需要治疗的病状的受试者。在某些实施例中,受试者是人。在各种其它实施例中,先前被诊断患有或被鉴定罹患或患有病状的受试者可能经历或可能没有经历病状的治疗。在另外的实施例中,受试者也可以是先前没有被诊断为患有病状的受试者(即,表现出病状的一种或多种风险因素的受试者)。针对特定病状的“需要治疗的个体”可以是患有所述病状、被诊断为患有所述病状或处于发展所述病状的风险中的受试者。在一些实施例中,个体是已经被诊断患有本文所描述的疾病或病状的“患者”。

[0275] 在某些实施例中,施用重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段包括施用治疗有效量的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段。在某些情况下,术语“治疗有效量”是指抗体、多肽、多核苷酸、有机小分子或其它药物有效“治疗”受试者或哺乳动物的疾病或病症的量。在某些情况下,治疗有效量的药物降低了疾病或病症的症状的严重程度。在一些实施例中,所述疾病或病症包括炎症性肠病(IBD)、克罗恩氏病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。在某些实施例中,所述IBD、CD和/或UC是所述IBD、CD和/或UC的严重或医学难治形式。IBD、CD和/或UC的症状的非限制性实例包括但不限于腹泻、发热、疲劳、腹痛、腹部痉挛、炎症、溃疡、恶心、呕吐、出血、便血、食欲下降和体重减轻。

[0276] 在某些情况下,如本文所使用的术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”是指治疗性治疗和防范性或预防性措施(例如,疾病进展)两者,其中目的是预防或减缓(减轻)目标病理病状。在本文所提供的一些实施例中,需要治疗的个体包含已经患有疾病或病状的那些个体,以及易患所述疾病或病状的那些个体。在另外的实施例中,所述疾病或病状包括炎症性疾病或自身免疫性病状。

[0277] 本文所描述的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段在各种实施例中进一步可用于抑制、减少和/或预防个体的炎症性免疫应答或免疫激活,其中所述方法包括施用重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段。在某些情况下,所述炎症性免疫应答或免疫激活包括细胞因子分子和信号传导通路的表达、释放和/或激活。在某些情况下,细胞因子是由一个细胞群体释放的蛋白质的通用术语,所述细胞群体作用于另一个作为细胞间介质的细胞。此类细胞因子的实例是淋巴因子、单核因子和传统的多肽激素。细胞因子包含转化生长因子(TGF),如TGF-α和TGF-β;胰岛素样生长因子-I和胰岛素样生长因子-II;促红细胞生成素(EPO);骨诱导因子;干扰素,如干扰素-α、干扰素-β和干扰素-γ;集落刺激因子(CSF),如巨噬细胞-CSF(M-CSF);粒细胞-巨噬细胞-CSF(GM-CSF);和粒细胞-CSF(G-CSF);白介素(IL),如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-17、IL-21、IL-22、IL-26;肿瘤坏死因子,如TNF-α或TNF-β;以及包含LIF和试剂盒配体(KL)的其它多肽因子。抗CD30L抗体可用于减少促炎细胞因子,例如IL-1、IL-1α、IL-2、IL-

6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-23、干扰素-α、干扰素-β和干扰素-γ以及GM-CSF的表达/分泌。不受理论的束缚,促炎细胞因子由如T_h1或T_h17细胞等炎症性T细胞亚群释放,其在许多免疫介导的病理学中起作用,包含炎症性肠病、溃疡性结肠炎和克罗恩氏病。因此,有效减少或阻断这些促炎细胞因子或白介素解决了许多自身免疫性和炎症性病症的关键病因学。在另一种情况下,炎症性免疫应答或免疫激活包括受自身免疫性病症影响的细胞凋亡。在另一种情况下,炎症性免疫应答或免疫激活包括受自身免疫性病症影响的组织中的免疫细胞(例如巨噬细胞、T细胞、T辅助细胞、自然杀伤细胞等)的存在或激活。在某些实施例中,免疫细胞涵盖在免疫应答中起作用的源自造血干细胞的任何细胞。免疫细胞包含但不限于淋巴细胞,如T细胞和B细胞、抗原呈递细胞(APC)、树突细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞或嗜中性粒细胞,以及此类细胞的任何祖细胞。在某些实施例中,所述免疫细胞是T细胞。在某些实施例中,T细胞包含T细胞谱系内的所有细胞,包含胸腺细胞、未成熟T细胞、成熟T细胞等。因此,T细胞包含$CD4^+$T细胞、$CD8^+$T细胞、T辅助(T_h)细胞(例如,T_h1、T_h2和T_h17细胞)和T调节(T_{reg})细胞。

[0278] 因此,本文提供了抑制、减少和/或预防个体的炎症性免疫应答或免疫激活的方法。在一些实施例中,炎症性免疫应答或免疫激活的特征在于细胞因子信号传导分子的存在或激活、细胞凋亡的存在或激活和/或免疫细胞的存在或激活。在某些实施例中,细胞因子信号传导分子的存在或激活、细胞凋亡的存在或激活和/或免疫细胞的存在或激活是自身免疫性病症的结果。在某些实施例中,细胞因子信号传导分子的存在或激活、细胞凋亡的存在或激活和/或免疫细胞的存在或激活定位于受自身免疫性病症影响的特定组织。在某些实施例中,所述自身免疫性疾病或病症包括炎症性肠病(IBD)、克罗恩氏病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。在某些实施例中,所述IBD、CD和/或UC是所述IBD、CD和/或UC的严重或医学难治形式。

[0279] 此外,本文所描述的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段可用于抑制和/或减少CD30L分子与CD30分子的结合。在一些实施例中,本文所描述的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段可用于预防抑制和/或减少个体的CD30L分子与CD30分子的结合的相互作用。在一些实施例中,抑制和/或减少CD30L分子与CD30分子的结合预防、减少或抑制炎症性免疫应答和/或免疫细胞的激活,如本文所描述的。因此,提供了抑制和/或减少CD30L分子与CD30分子的结合的方法,其中所述方法包括向所述个体施用本文所描述的重组抗CD30L抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中,所述个体包括自身免疫性病症。在某些实施例中,所述自身免疫性病症包括炎症性肠病(IBD)、克罗恩氏病(CD)或溃疡性结肠炎(UC)。在某些实施例中,所述IBD、CD和/或UC是所述IBD、CD和/或UC的严重或医学难治形式。

[0280] 4.7示例性实施例

[0281] 如本文所描述的,提供了与CD30L结合的重组抗体和/或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-139或220-234中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-179或235-249中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-219或250-264中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-339或420-434中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-379或435-449中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括

SEQ ID NO:380-419或450-464中的任一者所示的氨基酸序列。

[0282] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0283] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-104中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-144中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-184中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-304中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-344中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-384中的任一者所示的氨基酸序列。

[0284] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105-109中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:145-149中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:185-189中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305-309中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345-349中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385-389中的任一者所示的氨基酸序列。

[0285] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0286] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(e)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0287] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-114中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-154中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-194中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-314中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-354中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(e)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-394中的任一者所示的氨基酸序列。

[0288] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115-119中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155-159中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195-199中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315-319中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355-359中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:395-399中的任一者所示的氨基酸序列。

[0289] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0290] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0291] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-124中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-164中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-204中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-324中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-364中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-404中的任一者所示的氨基酸序列。

[0292] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合

片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409中的任一者所示的氨基酸序列。

[0293] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0294] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0295] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414中的任一者所示的氨基酸序列。

[0296] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419中的任一者所示的氨基酸序列。

[0297] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,

其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0298] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:220-224中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:235-239中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:250-254中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:420-424中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:435-439中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:450-454中的任一者所示的氨基酸序列。

[0299] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:17中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和18中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0300] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:225-229中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:240-244中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:255-259中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:425-429中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:440-444中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:455-459中的任一者所示的氨基酸序列。

[0301] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:19中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和20中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0302] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:230-234中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:245-249中的任一者所示的氨基酸序列;(c)免疫球蛋白重链CDR3(CDR-H3),所述CDR-H3包括SEQ ID NO:260-264中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:430-434中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:445-449中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:460-464中的任一者所示

的氨基酸序列。

[0303] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:(a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:21中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和22中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0304] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括恒定区(例如,片段可结晶(Fc)区),所述恒定区与人IgG1相比具有降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)功能和/或与人IgG1相比具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。

[0305] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,所述抗体或其抗原结合片段包括恒定区,所述恒定区具有与根据EU编号的以下相对应的氨基酸序列变体:(a)297A、297Q、297G或297D;(b)279F、279K或279L;(c)228P;(d)235A、235E、235G、235Q、235R或235S;(e)237A、237E、237K、237N或237R;(f)234A、234V或234F;(g)233P;(h)328A;(i)327Q或327T;(j)329A、329G、329Y或329R;(k)331S;(l)236F或236R;(m)238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W或238Y;(n)248A;(o)254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T或254V;(p)255N;(q)256H、256K、256R或256V;(r)264S;(s)265H、265K、265S、265Y或265A;(t)267G、267H、267I或267K;(u)268K;(v)269N或269Q;(w)270A、270G、270M或270N;(x)271T;(y)272N;(z)292E、292F、292G或292I;(aa)293S;(bb)301W;(cc)304E;(dd)311E、311G或311S;(ee)316F;(ff)328V;(gg)330R;(hh)339E或339L;(ii)343I或343V;(jj)373A、373G或373S;(kk)376E、376W或376Y;(ll)380D;(mm)382D或382P;(nn)385P;(oo)424H、424M或424V;(pp)434I;(qq)438G;(rr)439E、439H或439Q;(ss)440A、440D、440E、440F、440M、440T或440V;(tt)E233P;(uu)L235E;(vv)L234A和L235A、(ww)L234A、L235A和G237A、(xx)L234A、L235A和P329G;(yy)L234F、L235E和P331S;(zz)L234A、L235E和G237A;(aaa)L234A、L235E、G237A和P331S;(bbb)L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S和P331S;(ccc)L234A、L235A和P329A;(ddd)G236R和L328R;(eee)G237A;(fff)F241A;(ggg)V264A;(hhh)D265A;(iii)D265A和N297A;(jjj)D265A和N297G;(kkk)D270A;(lll)A330L;(mmm)P331A或P331S或(nnn)(a)-(mmm)的任何组合。

[0306] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是IgG抗体。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是人的、嵌合的或人源化的。

[0307] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合

片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是Fab、F(ab)'$_2$、单结构域抗体或单链可变片段(scFv)。在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段是双特异性或多特异性抗体。

[0308] 在一些实施例中,提供了一种根据前述实施例中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述重组抗体或其抗原结合片段抑制CD30L与CD30之间的结合相互作用。

[0309] 一方面,进一步提供了核酸,所述核酸编码根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。还提供了细胞,所述细胞包括根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,所述细胞是真核细胞。在一些实施例中,所述细胞是原核细胞。

[0310] 一方面,提供了用于抑制CD30L与CD30的结合的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。进一步提供了用于抑制细胞中的CD30信号传导的激活的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。还提供了用于抑制促炎细胞因子蛋白的激活、表达和/或分泌的方法中的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。

[0311] 一方面,提供了用于治疗有需要的个体的自身免疫性疾病的根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0312] 一方面,提供了治疗或改善有需要的个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此治疗或改善所述自身免疫性疾病。还提供了用于抑制和/或减少患有炎症性或自身免疫性病症的个体的CD30L与CD30的结合的方法,所述方法包括向患有所述炎症性或自身免疫性病症的个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此抑制和/或减少所述CD30L与CD30的结合。进一步提供了减少和/或抑制个体的炎症的方法,所述方法包括向所述个体施用根据前述实施例中任一项所述的重组抗体或其抗原结合片段,由此减少和/或抑制炎症。

[0313] 在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0314] 在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中减少和/或抑制炎症包括减少所述个体或所述个体的组织中的促炎细胞因子的表达或分泌的量。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述促炎细胞因子包括白介素8和/或白介素6。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。在一些实施例中,提供了根据前述实施例中任一项所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0315] 5.实例

[0316] 以下实例是本文所描述的实施例的说明并且不应解释为限制本公开的范围。在提及特定材料的程度上,其仅出于说明的目的,并且并不旨在限制。本领域的技术人员可以开

发等效的手段或反应物,而无需运用发明能力,也无需脱离本公开的范围。

[0317] 实例1:抗CD30L抗体的产生和鉴定

[0318] 具有人源化免疫球蛋白基因座的小鼠用于抗体产生。用表达人CD30L的细胞(经转染以表达人CD30L的B16细胞系)、编码人CD30L的DNA和重组人CD30L蛋白接种小鼠。在免疫开始后的某些时间点,筛选小鼠的血清对人CD30L和食蟹猴CD30L的反应性并融合来自具有高滴度的小鼠的浆细胞以产生杂交瘤。

[0319] 然后基于杂交瘤与当CD30L通过流式细胞术在细胞上表达时的表达人和cyno CD30L、CD30:CD30L阻断活性的流式细胞术结合、ELISA与重组人CD30L蛋白的结合、ELISA与重组食蟹猴CD30L蛋白的结合以及ELISA结合测定中的CD30:CD30L阻断能力来扩增、筛选和选择杂交瘤。表2、表3和表4示出了杂交瘤筛选测定的数据。表2和表3所示的抗CD30L抗体与重组CD30L、表达CD30L的细胞有效地结合,并抑制CD30L与CD30的结合。克隆1包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:100-104、140-144、180-184、300-304、340-344和380-384;克隆2包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:110-114、150-154、190-194、310-314、350-354和390-394;克隆3包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:120-124、160-164、200-204、320-324、360-364和400-404;并且克隆4包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:130-134、170-174、210-214、330-334、370-374和410-414;克隆59包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:220-224、235-239、250-254、420-424、435-439和450-454;克隆60包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:225-229、240-244、255-259、425-429、440-444和455-459;并且克隆61包括如以下所示的CDR:SEQ ID NO:230-234、245-249、260-264、430-434、445-449和460-464。

[0320]

表 2: 针对 CD30L 的细胞结合和 ELISA 筛选

克隆 ID	细胞结合（MFI）		Elisa 结合（OD）		
	huCD30L（1/50 稀释）	cyCD30L（1/50 稀释）	huCD30L（1/50 稀释）	huCD30L（1/500 稀释）	huCD30L（1/5000 稀释）
1	208	77.3	3.586	3.025	1.283
2	280	57.6	2.147	1.712	0.565
3	153	72.4	3.495	2.54	0.662
4	151	67.8	3.075	2.652	0.68
5	205	79.6	3.166	2.849	1.111

[0321]

6	200	61.9	2.374	1.377	0.503
7	234	77.6	2.17	1.404	0.395
8	186	69.9	2.255	1.074	0.255
9	234	62.8	1.829	1.202	0.358
10	192	74.6	2.14	1.233	0.313
11	176	68.4	2.294	1.274	0.324
12	186	76.7	3.067	2.679	0.822
13	168	69.6	3.244	2.797	0.825
14	168	70.3	2.045	1.129	0.27
15	176	67.1	2.951	2.6	0.754
16	176	76	2.014	1.133	0.284
17	166	68.3	3.184	2.448	0.719
18	171	70.1	3.183	2.571	0.774
19	137	57.5	1.87	0.93	0.221
20	197	79.8	2.085	1.345	0.3
21	160	66.2	2.302	1.239	0.295
22	156	74.6	3.128	2.673	0.82
23	170	64.2	3.482	2.494	0.701
24	170	68.7	3.176	2.618	0.697
25	155	64.2	3.104	2.411	0.621
26	167	66	2.919	2.48	0.658
27	149	68.8	3.206	2.395	0.605
28	144	68	3.046	2.342	0.569
29	139	65.9	3.158	2.306	0.588
30	154	62.9	3.137	2.389	0.645
31	141	68.2	3.043	2.316	0.589
32	149	68.2	3.012	2.397	0.608
33	132	68.5	3.059	2.224	0.536
34	115	57	1.923	0.784	0.177
35	148	57.4	3.18	2.429	0.572
36	146	57.7	3.288	2.308	0.582
37	127	57.2	1.826	0.834	0.193
38	146	63.1	2.864	2.31	0.628
39	135	52.4	2.004	0.846	0.178

[0322]

40	123	50.4	1.198	0.791	0.191
41	120	51.9	0.502	0.349	0.081
42	104	53.1	3.109	1.928	0.408
43	104	51.7	1.772	0.643	0.142
44	76.2	46.4	1.545	0.52	0.114
45	0.54	0.54	0.314	0.085	0.047
46	0.74	0.77	0.454	0.111	0.054
47	0.59	0.76	0.61	0.138	0.053
48	0.86	0.63	0.418	0.108	0.043
49	2.83	2.86	0.143	0.054	0.043
50	0.23	0.16	0.047	0.046	0.047
51	0.23	0.16	0.052	0.048	0.042
52	0.61	0.77	0.499	0.137	0.053
53	18.8	11.4	0.887	0.18	0.059
54	0.58	0.75	0.471	0.128	0.05
55	0.47	0.57	0.331	0.086	0.047
56	0.25	0.17	0.043	0.042	0.043
57	0.26	0.18	0.041	0.041	0.04
58	0.53	0.23	0.033	0.043	0.039

表 3：针对 CD30L 的细胞结合和 ELISA 筛选

克隆 ID	**细胞结合 HuCD30L 流（MFI）**	**ELISA 结合 HuCD30L ELISA（OD）**
59	9785.31	0.06
60	1090.51	0.23
61	361.75	1.42

表 4：针对 CD30L 和 CD30:CD30L 阻断数据的 ELISA 筛选

克隆 ID	**Elisa 结合（OD）**			**Elisa CD30 中和（抑制%）**			
	cyCD30L（1/50 稀释）	**cyCD30L（1/500 稀释）**	**cyCD30L（1/5000 稀释）**	**huCD30L（未稀释）**	**huCD30L（1/10 稀释）**	**huCD30L（1/100 稀释）**	**huCD30L（1/1000 稀释）**

[0323]

1	2.833	2.866	1.155	98%	98%	34%	0%
2	3.762	3.177	1.226	98%	98%	45%	1%
3	3.199	2.348	0.552	98%	95%	17%	3%
4	2.575	2.378	0.583	98%	96%	10%	0%
5	2.899	2.774	0.974	98%	98%	36%	7%
6	3.482	2.574	0.793	98%	98%	25%	0%
7	3.665	2.742	0.837	98%	98%	21%	0%
8	3.443	2.266	0.616	98%	98%	25%	0%
9	3.432	2.539	0.794	98%	98%	29%	0%
10	3.356	2.254	0.655	98%	98%	28%	0%
11	2.99	2.507	0.675	98%	97%	28%	0%
12	2.442	2.636	0.69	98%	97%	16%	0%
13	2.787	2.522	0.699	98%	97%	17%	3%
14	3.228	2.08	0.557	98%	97%	17%	0%
15	2.644	2.48	0.656	98%	97%	22%	7%
16	3.227	2.006	0.582	98%	97%	23%	6%
17	2.689	2.636	0.69	98%	97%	17%	0%
18	2.567	2.559	0.637	98%	96%	20%	4%
19	3.328	1.905	0.453	98%	96%	8%	0%
20	3.349	2.583	0.679	98%	98%	24%	6%
21	3.372	2.008	0.511	98%	96%	16%	1%
22	2.752	2.441	0.631	98%	96%	24%	10%
23	2.845	2.474	0.625	98%	96%	17%	3%
24	2.583	2.416	0.617	98%	96%	17%	6%
25	2.537	2.283	0.534	98%	95%	9%	0%
26	2.303	2.267	0.574	98%	95%	18%	5%
27	2.693	2.293	0.503	98%	94%	16%	4%
28	2.589	2.244	0.516	98%	96%	15%	2%
29	2.85	2.287	0.522	98%	92%	18%	8%
30	2.694	2.314	0.578	98%	96%	12%	0%
31	2.473	2.269	0.493	98%	88%	9%	1%
32	2.461	2.37	0.507	98%	89%	16%	1%
33	2.727	2.154	0.473	98%	91%	9%	4%
34	3.249	1.683	0.366	98%	93%	12%	2%

[0324]

35	2.703	2.218	0.484	98%	92%	19%	5%
36	2.428	2.288	0.525	98%	94%	10%	0%
37	3.065	1.631	0.353	99%	86%	10%	4%
38	2.694	2.352	0.568	98%	92%	16%	5%
39	3.336	1.72	0.358	98%	93%	13%	1%
40	1.192	0.682	0.198	0%	0%	0%	0%
41	2.063	1.382	0.409	64%	52%	13%	18%
42	2.633	1.893	0.36	98%	76%	11%	6%
43	3.064	1.385	0.278	98%	76%	8%	0%
44	2.911	1.185	0.223	98%	66%	5%	0%
45	1.138	0.248	0.067	1%	0%	0%	0%
46	1.388	0.338	0.079	67%	57%	26%	5%
47	1.785	0.447	0.094	0%	0%	28%	0%
48	1.163	0.279	0.071	9%	5%	0%	0%
49	0.064	0.058	0.045	0%	0%	0%	2%
50	0.046	0.048	0.063	3%	4%	2%	0%
51	0.052	0.049	0.043	1%	0%	4%	1%
52	1.713	0.463	0.092	5%	0%	0%	0%
53	1.84	0.397	0.089	83%	7%	0%	3%
54	1.716	0.426	0.102	0%	22%	0%	0%
55	1.253	0.262	0.069	7%	3%	9%	14%
56	0.057	0.045	0.049	0%	0%	0%	0%
57	0.046	0.043	0.046	0%	0%	0%	1%
58	0.052	0.043	0.043	0%	0%	0%	0%

[0325] 实例2:CD30L抗体的功能活性

[0326] 当CD30+Karpas 299(K299)(来自剑桥大学(University of Cambridge)Abraham Karpas博士的细胞)由在细胞表面表达或以重组可溶性形式表达的CD30L接合时,细胞在上清液中释放IL-8。白介素8是由巨噬细胞和如上皮细胞等其它细胞类型产生的趋化因子,并在激活炎症性和/或免疫应答方面起作用。因此,以中和CD30-CD30L相互作用的此类方式与CD30L结合的单克隆抗体可以通过检测IL-8释放的抑制使用这种功能测定来鉴定。用表达人CD30和B16-huCD30L或HEK-cyCD30L的K299细胞开发了双细胞IL-8释放测定。克隆1-2有效地减少、抑制和/或预防IL-8释放。在该测定中,抗CD30L抗体测试制品显示出优于对照测试制品抗CD30L参考1抗体(Ref1,包括SEQ ID NO:768的重链和SEQ ID NO:769的轻链)的显著改善(例如,较低IC50值),与CD30L结合并阻断其与CD30相互作用的抗体。表5示出了测定的结果。

[0327]

表 5：IL-8 释放双细胞测定

	在双细胞测定中抑制 IL-8 释放（B16-huCD30L 细胞+K299 细胞）IC_{50}（nM）		在双细胞测定中抑制 IL-8 释放（HEK293-cyCD30L 细胞+K299 细胞）IC_{50}（nM）	
克隆	小鼠 IgG	人 IgG1	小鼠 IgG	人 IgG1
Ref1		1.74		0.68
1	1.99	1.1	0.55	0.22
2	1.20	0.6	0.46	0.24

[0328] 实例3:与细胞表达的CD30L结合的抗CD30L抗体

[0329] 通过流式细胞术,使用经转染以表达人CD30L的B16细胞(与未经转染的B16相比),以及使用经转染以表达食蟹猴CD30L的HEK293细胞(与未经转染的HEK293相比),来确定与CD30L靶标结合的抗CD30L抗体。简而言之,将细胞系用基于非酶EDTA的药剂分离,在冰上用流式细胞术缓冲液中的浓度增加的抗CD30L抗体(从0.002nM至33.5nM)温育,并洗涤以去除未结合的分子。取决于抗体的Fc部分,使用荧光标记的抗人IgG或抗小鼠IgG检测细胞表面结合的抗体。在与次级抗体温育之后,将细胞洗涤,固定在多聚甲醛溶液中,并通过流式细胞术分析以检测抗体结合。来自该测定的结果如表6所示。

[0330]

表 6：基于细胞的结合和阻断测定的总结

	抗体与 B16-huCD30L 细胞的结合 EC_{50}（nM）		抗体介导的 huCD30 与 B16-huCD30L 细胞结合的阻断 IC_{50}（nM）	
克隆	小鼠 IgG	人 IgG1	小鼠 IgG	人 IgG1
Ref1		1.74		2.77
1	1.95	1.41	3.06	1.35
2	1.21	0.81	1.84	0.86

[0331] 为了评估所公开的抗CD30L抗体抑制CD30与CD30L之间结合的效力,使用表达人CD30L的细胞(B16-huCD30L)和表达cyno CD30L的细胞(HEK-cyCD30L)开发了基于流式细胞术的测定。在该测定中,通过流式细胞术在细胞表面处检测到可溶性荧光标记的CD30-Fc与CD30的结合。这些细胞与浓度增加的阻断抗CD30L抗体的预温育以剂量依赖性方式抑制荧光CD30-Fc与细胞表面的结合。来自该测定的结果如表6所示。在两种测定(结合和阻断)中,抗CD30L抗体测试制品显示出优于对照测试制品抗CD30L参考1抗体(Ref1,包括SEQ ID NO:768的重链和SEQ ID NO:769的轻链)的改善(例如,较低EC50和较低IC50值),与CD30L结合并阻断其与CD30相互作用的抗体。

[0332] 实例4:与人原代细胞结合的抗CD30L抗体

[0333] 通过常规密度梯度离心,从来自溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩氏病(CD)患者的新鲜收集的全血中分离外周血单核细胞(PBMC)。为了诱导CD30L在原代淋巴细胞上的表达,用佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(PMA)和离子霉素刺激分离的细胞过夜。第二天,将刺激的细

胞以及作为对照的未刺激的细胞收集,洗涤并在冰上与浓度增加的荧光标记的抗CD30L抗体或同型对照(从0.001nM至60nM)一起温育。在洗涤以去除未结合的抗体之后,将细胞固定在多聚甲醛溶液中并通过流式细胞术分析以定量细胞表面抗体结合。来自该测定的典型结果如表7所示。

[0334]

表 7: 与来自用 PMA/离子霉素刺激的 UC 和 CD 患者的原代淋巴细胞的结合。

抗体克隆	患者 1 (CD, #04-021) 结合 EC_{50} (nM)	患者 2 (UC, #03-041) 结合 EC_{50} (nM)	患者 3 (UC, #02-180) 结合 EC_{50} (nM)	患者 4 (CD, #01-051) 结合 EC_{50} (nM)
Ref1 (SEQ ID NO: 768 的 HC 和 SEQ ID NO: 769 的 LC)	3.63	3.12	3.07	2.82

[0335]

1	7.45	5.43	5.57	4.53
2	2.40	1.55	1.71	1.72

[0336] 实例5:另外的抗CD30L抗体的产生和鉴定

[0337] 为了鉴定能够与CD30L特异性结合、阻断CD30-CD30L相互作用和阻断CD30L介导的CD30信号传导的包含另外的CDR序列的另外的抗体序列,独立进行了多个另外的抗体活动。三种不同且独立构建和人源化小鼠品系(#1、#2或#3)用于抗体产生。小鼠品系中的两种(#2或#3)被设计成最大化抗体多样性。用表达人CD30L的细胞(经转染以表达人CD30L的B16细胞系)、编码人CD30L的DNA和重组人CD30L蛋白接种所有小鼠。在免疫开始后的某些时间点,筛选小鼠的血清对人CD30L、食蟹猴CD30L和小鼠CD30L的反应性。将来自具有强滴度的小鼠的B细胞导入到BEACON仪器用于单个B细胞筛选。BEACON筛选旨在鉴定表现出人和食蟹猴物种交叉反应性和细胞上的靶结合的CD30L阻断抗体。

[0338] 将来自BEACON筛选的B细胞导入到多孔板,用于VH和VL测序和重组抗体的产生。测试纯化的重组抗体与重组人CD30L、食蟹猴CD30L和小鼠CD30L以及表达人和食蟹猴CD30L的细胞的结合(表8)。另外,测试了每种抗体阻断CD30L与CD30结合的能力。简而言之,将单个抗人生物传感器装载有纯化的IgG(归一化为10μg/mL)并且测量每个生物传感器的基线。用生物素和多克隆huIgG饱和生物传感器并测量基线。然后允许装载的生物传感器与CD30L结合并测量结合的缔合速率。将生物传感器移动到缓冲孔中以测量解离速率。用CD30L重新装载生物传感器并将其移动到装载有CD30的孔中。CD30的缔合导致相对于单位比背景增加(0.15)并指示非阻断抗体克隆。

[0339] 表8.与CD30L结合并与CD30竞争的纯化的重组抗体

[0340]

克隆ID	小鼠品系	rhCD30L（+）ELISA	rcyCD30L（+）ELISA	rmCD30L（+）ELISA	hCD30LB16（+）流	亲本（-）流	rhCD30L:rhCD30 阻断
62	#1	0.555	0.332	0.047	4826784	11596	0.0557
86	#1	1.435	0.748	0.045	4493586	11572	0.0631
87	#1	0.051	0.057	0.045	10958	10992	无结合
88	#1	0.283	0.109	0.045	1052602	10999	0.0547
89	#1	0.449	0.146	0.058	1984901	11095	0.0532
90	#1	1.641	0.798	0.046	5997151	11468	0.068

[0341]

63	#1	1.871	0.724	0.046	6070933	11113	0.0592
91	#1	0.268	0.104	0.044	1051940	10786	0.0547
92	#1	0.251	0.057	0.045	47034	10869	0.0642
93	#1	0.144	0.066	0.045	234134	11002	无结合
94	#1	0.982	0.245	0.059	4535943	11254	0.0551
95	#1	0.866	0.262	0.045	1503954	11012	0.053
96	#1	0.048	0.057	0.046	12183	11785	无结合
97	#1	0.05	0.055	0.055	13077	11219	无结合
64	#1	2.041	0.951	0.049	5667300	11683	0.0633
98	#1	0.049	0.056	0.048	35192	11365	无结合
99	#1	0.048	0.055	0.049	11119	11472	无结合
65	#1	1.966	1.378	0.047	6913949	11367	0.0522
100	#1	0.049	0.055	0.048	10750	11549	无结合
66	#1	2.047	0.056	0.045	19034	11297	0.2575
101	#1	0.052	0.055	0.046	10757	11622	无结合
67	#1	2.352	0.089	0.046	197523	11267	0.2053
68	#2 or #3	1.707	0.867	0.044	5578433	10925	0.055
102	#2 or #3	0.412	0.231	0.045	2417049	11384	0.0697
69	#2 or #3	0.353	0.138	0.047	4929180	11328	0.2273
103	#2 or #3	0.05	0.058	0.049	11442	10952	无结合
70	#2 or #3	1.514	0.709	0.046	6946359	12003	0.0687
104	#2 or #3	0.238	0.065	0.047	774533	11524	0.0394
71	#2 or #3	1.733	0.855	0.046	5382299	11676	0.0529
72	#2 or #3	0.813	0.262	0.046	5242171	11521	0.0696
73	#2 or #3	0.634	0.169	0.045	4377595	11469	0.0646
74	#2 or #3	1.561	0.634	0.047	6843276	12458	0.0807
105	#2 or #3	0.048	0.058	0.048	10970	11632	无结合
106	#2 or #3	0.051	0.056	0.046	11924	11608	无结合
107	#2 or #3	0.049	0.057	0.05	10499	11162	无结合
108	#2 or #3	0.048	0.081	0.051	13882	15347	无结合
75	#2 or #3	1.177	0.349	0.044	5907158	11251	0.0739
76	#1	1.665	0.494	0.045	5656499	11271	0.0684
77	#1	1.74	0.96	0.05	5186725	11680	0.0926

[0342]

78	#1	1.545	0.972	0.049	6565681	11228	0.0959
79	#1	1.464	0.538	0.05	6388847	11415	0.0718
109	#1	1.762	0.703	0.055	6506456	10919	0.0749
80	#1	0.941	0.475	0.048	8301813	12058	0.0635
110	#1	1.952	0.999	0.051	6507107	11209	0.1115
81	#1	1.596	1.412	0.052	7156876	11429	0.2136
82	#1	1.408	0.982	0.048	8422953	11194	0.071
83	#1	1.855	1.214	0.049	6828103	11641	0.0855
84	#1	1.643	0.732	0.052	6810066	12542	0.0638
85	#1	1.03	0.283	0.067	5284859	12331	0.08

[0343] 基于结合和阻断数据以及VH和VL序列考虑,选择具有稳健CD30L结合和CD30阻断活性的抗体克隆子集(克隆62-85)用于大规模生产。使用Carterra仪器确定与人CD30L的亲和力(表9)。克隆的重组阻断活性也以ELISA形式进行评估,其中将CD30L添加到板中,随后添加CD30和抗体克隆的剂量应答。在此类ELISA测定中确定的克隆的IC50在表9中示出。克隆也在功能测定中进行测试。简而言之,当CD30+Karpas 299(K299)由在细胞表面表达或以重组可溶性形式表达的CD30L接合时,细胞在上清液中释放IL-8。白介素8是由巨噬细胞和如上皮细胞等其它细胞类型产生的趋化因子,并在激活炎症性和/或免疫应答方面起作用。因此,以中和CD30-CD30L相互作用的此类方式与CD30L结合的单克隆抗体可以通过检测IL-8释放的抑制使用这种功能测定来鉴定。用内源性表达人CD30和B16-huCD30L的K299细胞开发了双细胞IL-8释放测定(“双细胞测定”)。每个测试的克隆抑制或阻断CD30L介导的CD30信号传导的能力如表9所示,其中“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,并且“-”表示尽管抑制或阻断重组CD30-CD30L结合,但在双细胞测定中不抑制IL-8释放。图1A-1E示出了CD30L抗体在双细胞IL-8释放测定、huCD30L B16流动测定和结合/阻断ELISA中的剂量应答,所述测定是表9的基础。

[0344] 表9.选择的抗CD30L抗体的表征

[0345]

克隆 ID	KD (Carterra)	重组阻断 ELISA (IC50 nM)	双细胞测定
62	8.77E-09	5.936	–

[0346]

63	1.85E-09	3.178	+
64	1.57E-09	3.174	+
65	1.52E-09	3.66	+
66	4.23E-10	12.25	–
67	1.15E-09	12.02	–
68	1.59E-08	3.658	–
69	4.83E-09	3.195	NA
70	2.83E-10	4.192	–
71	2.07E-08	3.576	–
72	4.72E-09	4.045	–
73	7.41E-09	4.791	–
74	3.58E-10	3.712	–
75	3.19E-09	3.394	–
76	5.57E-10	1.669	–
77	4.16E-10	2.716	–
78	3.13E-10	11.76	–
79	8.57E-10	2.023	NA
80	3.54E-09	2.739	++
81	1.37E-07	2.763	NA
82	5.59E-10	3.508	+
83	1.94E-10	3.742	–
84	3.23E-10	4.604	–
85	1.22E-08	6.375	–

[0347] 将上述实例(实例1-5)放在一起,已经免疫了至少三种不同的人源化小鼠品系,已经在不同的时间点进行了多次独立的抗体活动,并且已经产生和测试了至少110种抗体。在测试的110个抗CD30L抗体克隆中,110个克隆中的绝大多数与CD30L结合并且110个克隆中的绝大多数阻断CD30-CD30L重组蛋白结合(参见表2-9)。在110个克隆中,七个克隆(克隆1、2、63-65、80和82)阻断或抑制CD30L介导的CD30信号传导,例如CD30L介导的IL-8释放(参见表5、6和9)。

[0348] 实例6:与CD30L结合并阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导的结构决定簇

[0349] 如上文所示,产生具有至少三种不同小鼠品系的跨多个抗体活动的110个克隆,其中绝大多数表现出与重组CD30L和细胞表面CD30L的稳健结合以及阻断/抑制重组CD30-CD30L结合。尽管如此大量的克隆来自不同的活动和背景,7个抗CD30L(克隆1、2、63-65、80和82)阻断/抑制了CD30-CD30L重组蛋白相互作用,并在双细胞测定中功能性阻断/抑制了CD30L介导的CD30信号传导。因此,确定了特征赋予其结合和功能阻断能力的7个克隆的结构(包含一级结构,例如氨基酸序列)特征。对克隆进行测序并根据Kabat、Chothia、AbM、Contact、IMGT和Aho编号方案鉴定7个克隆的CDR序列。对6个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)中的每一个进行比对,以确定其所有共有的序列和序列特征,这

可能是其在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者的共同能力的决定簇。如表10-16所示,尽管来自不同的小鼠和不同的抗体活动,7个克隆的对应的CDR序列在某些位置处与相同的残基很好地比对并且在其它位置处具有保守的变化,这表明这些保守的序列特征赋予其在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者的共同能力。

[0350] 因此,基于表10-16所示的克隆建立了6个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3)中的每一个的共有序列,以捕获共同序列特征,所述共同序列特征可以是其在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者的共同能力的决定簇。在表10-16中的每一个中,共有_1序列示出了克隆1、2和80的共同序列特征,所述共同序列特征在双细胞测定中完全阻断CD30-CD30L重组蛋白相互作用和CD30L介导的CD30信号传导两者;共有_2序列示出了克隆1、2、63-65、80和82的共同序列特征,所述共同序列特征在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者。

[0351] 表10基于Kabat编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下,在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中,“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0352]

克隆ID/	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻

[0353]

共有							断
1（种系的）	GYYWS (SEQ ID NO: 107)	YI FYSGYTKYNPSLKS (SEQ ID NO: 147)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 187)	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 307)	AESSLQS (SEQ ID NO: 347)	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 387)	++
2（种系的）	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	GI S WRSGNIGYADSVKG (SEQ ID NO: 157)	DKGIGFNW NYEGF DY (SEQ ID NO: 197)	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 317)	AASSLQS (SEQ ID NO: 357)	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 397)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	SI G I GGDTYYPGSVKG (SEQ ID NO: 520)	GEWDLLWY FMDV (SEQ ID NO: 545)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 570)	AASSLQS (SEQ ID NO: 595)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 620)	++
63	SYSMN (SEQ ID NO: 467)	YI S SSSSTIYDADSVKG (SEQ ID NO: 492)	EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 530)	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 555)	KASNLES (SEQ ID NO: 580)	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 605)	+
64	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	AI S GFGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO: 497)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 535)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 560)	AVSSLQS (SEQ ID NO: 585)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 610)	+
65	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	AI S GYGGSTYYAASVKG (SEQ ID NO: 515)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 540)	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 565)	SASSLQS (SEQ ID NO: 590)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 615)	+

[0354]

82	NAWMS (SEQ ID NO: 487)	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG (SEQ ID NO: 525)	DPWNYVNYNY FMDV (SEQ ID NO: 550)	RASQDIRNYLA (SEQ ID NO: 575)	AASTLQS (SEQ ID NO: 600)	QNYFSVPLT (SEQ ID NO: 625)	+
共有_1_基于Kabat	X1-Y-X2-X3-X4，其中X1是G、D或S；X2是Y、A或D；X3是W或M；并且X4是S或H（SEQ ID NO: 712）	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12，其中X1是Y、G或S；X2是S、G或无；X3是F、W或I；X4是Y、R或无；X5是G或S；X6是Y、N或D；X7是T或I；X8是K、G或Y；X9是N、A或P；并且X10是P、D或G；X11是L或V；并且X12是S或G（SEQ ID NO: 724）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中X1是D或无；X2是R、K或G；X3是G、E或无；X4是I、W或无；X5是G、D或无；X6是F、L或无；X7是N、L或无；X8是N、Y或无；X9是Y或无；X10是D、E或无；X11是G或无；X12是M或无；并且	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中X1是R或S；X2是N或S；X3是N、H或W；并且X4是G或A（SEQ ID NO: 744）	A-X1-S-S-L-Q-S，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 752）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y或A；X3是F、V或N；X4是N、T或S；X5是Y或F；X6是Y或L（SEQ ID NO: 760）	

[0355]

			X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）				
共有 2 基于 Kabat	X1-X2-X3-X4-X5，其中 X1 是 G、D、N 或 S；X2 是 Y 或 A；X3 是 Y、A、S、W 或 D；X4 是 W 或 M；并且 X5 是 N、T、S 或 H（SEQ ID NO: 713）	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15，其中 X1 是 Y、G、S、A 或 R；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W、I、S、G 或 T；X4 是 Y、R、S、F 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 G 或 S；X7 是 Y、N、D、T 或 S；X8 是 T 或 I；X9 是 K、G、Y 或 D；X10 是 Y 或 D；X11 是 N、A 或 P；并且 X12 是 P、D、G 或 A；X13 是 S 或 P；X14 是 L 或 V；并且 X15 是 S 或 G（SEQ ID NO: 725）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	

[0356]

			N或无；X12是G或无；X13是F或Y；X14是M或无；并且X15是Y或V（SEQ ID NO: 737）				

[0357] 表11基于Chothia编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下,在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中,“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0358]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1（种系的）	GGSISGY (SEQ ID NO: 105)	FYSGY (SEQ ID NO: 145)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 185)	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 305)	AESSLQS (SEQ ID NO: 345)	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 385)	++
2（种系的）	GFNFDDY (SEQ ID NO: 115)	S WRSGN (SEQ ID NO: 155)	DKGIGFNWNYEGF DY (SEQ ID NO: 195)	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 315)	AASSLQS (SEQ ID NO: 355)	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 395)	++

[0359]

80	GFTFSSY (SEQ ID NO: 480)	G I GGD (SEQ ID NO: 518)	GEWDLLWY FMDV (SEQ ID NO: 543)	RASQGI SSWLA (SEQ ID NO: 568)	AASSL QS (SEQ ID NO: 593)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 618)	++
63	GFMFSSY (SEQ ID NO: 465)	S SSSST (SEQ ID NO: 490)	EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 528)	RASQSI SSRLA (SEQ ID NO: 553)	KASNL ES (SEQ ID NO: 578)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 603)	+
64	GFTFSNY (SEQ ID NO: 470)	S GFGGS (SEQ ID NO: 495)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 533)	RASQSI SSYLN (SEQ ID NO: 558)	AVSSL QS (SEQ ID NO: 583)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 608)	+
65	GFTFSNY (SEQ ID NO: 475)	S GYGGS (SEQ ID NO: 513)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 538)	RASQSI NSYLN (SEQ ID NO: 563)	SASSL QS (SEQ ID NO: 588)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 613)	+
82	GITFSNA (SEQ ID NO: 485)	KSKTYGG T (SEQ ID NO: 523)	DPWNYVNY NY FMDV (SEQ ID NO: 548)	RASQDI RNYLA (SEQ ID NO: 573)	AASTL QS (SEQ ID NO: 598)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 623)	+
共有_1基于Chothia	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y，其中X1是G或F；X2是S、N或T；X3是I或F；X4是	X1-X2-X3-X4-G-X5，其中X1是S、G或无；X2是F、W或I；X3是Y、R或	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中X1是D或无；X2是	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中X1是R或S；X2是N或S；	A-X1-S-S-L-Q-S，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 752）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中X1是L或Q；X2是D、	

[0360]

	S 或 D；并且 X5 是 G、D 或 S（SEQ ID NO: 714）	无；X4 是 S 或 G；并且 X5 是 Y、N 或 D（SEQ ID NO: 726）	R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）	X3 是 N、H 或 W；并且 X4 是 G 或 A（SEQ ID NO: 744）		Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	
共有_2_基于 Chothia	G-X1-X2-X3-X4-X5- X6，其中 X1 是 G、F 或 I；X2 是 S、N、T 或 M；X3 是 I 或 F；	X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W、G、S、I 或 T；X3 是	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、	R-A-S-Q-X1-I-X2- X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A	

[0361]

	X4 是 S 或 D；X5 是 G、D、S 或 N；并且 X6 是 Y 或 A（SEQ ID NO: 715）	Y、R、S、F 或无；X4 是 S 或 G；X5 是 G 或 S；并且 X6 是 Y、N、D、T 或 S（SEQ ID NO: 727）	G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）	X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	

[0362] 表12基于AbM编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下，在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中，“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放，“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0363]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1（种系的）	GGSISGYYWS (SEQ ID NO: 106)	YIFYSGYTK (SEQ ID NO: 146)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 186)	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 306)	AESSLQS (SEQ ID NO: 346)	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 386)	++
2（种系的）	GFNFDDYAMH (SEQ ID NO: 116)	GI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 156)	DKGIGFNWNYEGFDY (SEQ ID NO: 196)	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 316)	AASSLQS (SEQ ID NO: 356)	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 396)	++
80	GFTFSSYDMH (SEQ ID NO: 481)	SI G I GGDTY (SEQ ID NO: 519)	GEWDLLWY FMDV (SEQ ID NO: 544)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 569)	AASSLQS (SEQ ID NO: 594)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 619)	++
63	GFMFSSYSMN (SEQ ID NO: 466)	YI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 491)	EAYPGYY YN YMDV (SEQ ID NO: 529)	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 554)	KASNLES (SEQ ID NO: 579)	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 604)	+
64	GFTFSNYAMT (SEQ ID NO: 471)	AI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 496)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 534)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 559)	AVSSLQS (SEQ ID NO: 584)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 609)	+
65	GFTFSNY	AI S	D	RASQSIN	SASSLQ	QQSYST	+

	AMT (SEQ ID NO: 476)	GYGGSTY (SEQ ID NO: 514)	HDYYA F DY (SEQ ID NO: 539)	SYLN (SEQ ID NO: 564)	S (SEQ ID NO: 589)	PYT (SEQ ID NO: 614)	
82	GITFSNA WMS (SEQ ID NO: 486)	RIKSKTY GGTTD (SEQ ID NO: 524)	DPWNYVN YNY FMDV (SEQ ID NO: 549)	RASQDIR NYLA (SEQ ID NO: 574)	AASTLQ S (SEQ ID NO: 599)	QNYFSV PLT (SEQ ID NO: 624)	+
共有_1基于AbM	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8，其中X1是G或F；X2是S、N或T；X3是I或F；X4是S或D；X5是G、D或S；X6是Y、A或D；X7是W或M；并且X8是S或H（SEQ ID NO: 716）	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8，其中X1是Y、G或S；X2是S、G或无；X3是F、W或I；X4是Y、R或无；X5是G或S；X6是Y、N或D；X7是T或I；X8是K、G或Y（SEQ ID NO: 728）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中X1是D或无；X2是R、K或G；X3是G、E或无；X4是I、W或无；X5是G、D或无；X6是F、L或无；X7是N、L或无；X8是N、Y或无；X9是Y或无；X10	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中X1是R或S；X2是N或S；X3是N、H或W；并且X4是G或A（SEQ ID NO: 744）	A-X1-S-S-L-Q-S，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 752）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y或A；X3是F、V或N；X4是N、T或S；X5是Y或F；X6是Y或L（SEQ ID NO: 760）	

[0364]

[0365]

			是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）				
共有 2 基于 AbM	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9，其中 X1 是 G、F 或 I；X2 是 S、N、T 或 M；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D、S 或 N；X6 是 Y 或 A；X7 是 Y、A、D、S 或 W；X8 是 W 或 M；并且 X9 是 S、H、N 或	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9，其中 X1 是 Y、G、S、A 或 R；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W、I、S、G 或 T；X4 是 Y、R、S、F 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 G 或 S；X7 是 Y、N、D、T 或 S；X8 是	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	X1-X2-S-X3-L-X4- S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID	

[0366]

	T（SEQ ID NO: 717）	T 或 I; X9 是 K、G、Y 或 D（SEQ ID NO: 729）	H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）			NO: 761）	

[0367] 表13基于Contact编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下,在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中,“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0368]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1	SGYYWS	WIGYI	ARDR	RNNLGW	LLIYAE	LQDFN	+

[0369]

(种系的)	(SEQ ID NO: 108)	FYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	W D F D (SEQ ID NO: 188)	Y (SEQ ID NO: 308)	SSLQ (SEQ ID NO: 348)	YPY (SEQ ID NO: 388)	+
2 (种系的)	DDYAMH (SEQ ID NO: 118)	WVSGIS WRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	AKDKGIGF NWNYEGFD (SEQ ID NO: 198)	SNHLAWF (SEQ ID NO: 318)	SLIYAASSLQ (SEQ ID NO: 358)	QQYVTYPL (SEQ ID NO: 398)	++
80	SSYDMH (SEQ ID NO: 483)	WVSSIG I GGDTY (SEQ ID NO: 521)	AR GEWDLLWYFMD (SEQ ID NO: 546)	SSWLAWY (SEQ ID NO: 571)	LLIYAASSLQ (SEQ ID NO: 596)	QQANSFPL (SEQ ID NO: 621)	++
63	SSYSMN (SEQ ID NO: 468)	WVSYIS SSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	TR EAYPGYYYN YMD (SEQ ID NO: 531)	SSRLAWY (SEQ ID NO: 556)	LLIYKASNLE (SEQ ID NO: 581)	QQYNSYSR (SEQ ID NO: 606)	+
64	SNYAMT (SEQ ID NO: 473)	WVSAIS GFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 536)	SSYLNWY (SEQ ID NO: 561)	LLIYAVSSLQ (SEQ ID NO: 586)	QQSYSTPY (SEQ ID NO: 611)	+
65	SNYAMT (SEQ ID NO: 478)	WVSAIS GYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 541)	NSYLNWY (SEQ ID NO: 566)	LLIYSASSLQ (SEQ ID NO: 591)	QQSYSTPY (SEQ ID NO: 616)	+

[0370]

82	SNAWMS (SEQ ID NO: 488)	WVGRIKSKTYGGTTD (SEQ ID NO: 526)	TTDPWNYVNYNY FMD (SEQ ID NO: 551)	RNYLAWY (SEQ ID NO: 576)	LLVYAASTLQ (SEQ ID NO: 601)	QNYFSVPL (SEQ ID NO: 626)	+
共有_1基于Contact	X1-X2-Y-X3-X4-X5，其中X1是S或D；X2是G、D或S；X3是Y、A或D；X4是W或M；并且X5是S或H（SEQ ID NO: 718）	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10，其中X1是I或V；X2是G或S；X3是Y、G或S；X4是S、G或无；X5是F、W或I；X6是Y、R或无；X7是G或S；X8是Y、N或D；X9是T或I；X10是K、G或Y（SEQ ID NO: 730）	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6- X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D，其中X1是K或R；X2是D或无；X3是R、K或G；X4是G、E或无；X5是I、W或无；X6是G、D或无；X7是F、L或无；X8是N、L或无；X9是N、Y或无；X10是Y或无；X11是D、E或无；X12是G或无；并且X13是M或无（SEQ ID NO: 738）	X1-X2-X3-L-X4-W- X5，其中X1是R或S；X2是N或S；X3是N、H或W；X4是G或A；并且X5是Y或F（SEQ ID NO: 746）	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q，其中X1是L或S；并且X2是A或E（SEQ ID NO: 754）	X1-Q-X2-X3-X4- X5-P-X6，其中X1是L或Q；X2是D、Y或A；X3是F、V或N；X4是N、T或S；X5是Y或F；X6是Y或L（SEQ ID NO: 762）	
共有_2	X1-X2-X3-X4-X5-X6,	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-	X1-X2-X3-L-X4-W-X5，其	X1-L-X2-Y-X3-X4-	X1-Q-X2-X3-X4-X5-	

[0371]

基于Contact	其中X1是S或D；X2是G、D、N或S；X3是Y或A；X4是Y、A、S、W或D；X5是W或M；并且X6是N、T、S或H（SEQ ID NO: 719）	X6-X7-X8-X9-X10-X11，其中X1是I或V；X2是G或S；X3是Y、G、S、A或R；X4是S、G或无；X5是F、W、I、S、G或T；X6是Y、R、S、F或无；X7是G或S；X8是G或S；X9是Y、N、D、T或S；X10是T或I；X10是K、G、Y或D（SEQ ID NO: 731）	X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D，其中X1是A或T；X2是K、R或T；X3是D或无；X4是R、K、G、P或无；X5是G、E、W或无；X6是I、W、A、N或无；X7是G、D、Y或无；X8是F、L、P、H、V或无；X9是N、L、G、D或无；X10是W或Y；X11是N、Y或无；X12是Y、A或无；X13是D、E、N或无；X14是G或无；X15是F或Y；并且X16是M或无（SEQ ID NO: 739）	中X1是R、S或N；X2是N或S；X3是N、H、W、R或Y；X4是G、A或N；并且X5是Y或F（SEQ ID NO: 747）	S-X5-L-X6，其中X1是L或S；X2是I或V；X3是A、K或S；X4是A、E或V；X5是S、N或T；并且X6是Q或E（SEQ ID NO: 755）	X6-X7，其中X1是L或Q；X2是D、Y、A或S；X3是F、V、N或Y；X4是N、T或S；X5是Y、F、T或V；X6是P或S；X7是Y、L或R（SEQ ID NO: 763）	

[0372] 表14基于IMGT编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下,在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中,“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0373]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1（种系的）	GGSISGYY (SEQ ID NO: 109)	I FYSGYT (SEQ ID NO: 149)	ARDR W D F DY (SEQ ID NO: 189)	QGIRNN (SEQ ID NO: 309)	AE (SEQ ID NO: 349)	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 389)	++
2（种系的）	GFNFDDYA (SEQ ID NO: 119)	I S WRSGNI (SEQ ID NO: 159)	AKDKGIGFNWNYEGF DY (SEQ ID NO: 199)	QGISNH (SEQ ID NO: 319)	AA (SEQ ID NO: 359)	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 399)	++
80	GFTFSSYD (SEQ ID NO: 484)	I G I GGDT (SEQ ID NO: 522)	AR GEWDLLWYFMDV (SEQ ID NO: 547)	QGISSW (SEQ ID NO: 572)	AA (SEQ ID NO: 597)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 622)	++
63	GFMFSSYS (SEQ ID NO: 469)	I S SSSSTI (SEQ ID NO: 494)	TR EAYPGYYYNYMDV (SEQ ID NO: 532)	QSISSR (SEQ ID NO: 557)	KA (SEQ ID NO: 582)	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 607)	+
64	GFTFSNYA (SEQ ID NO: 474)	I S GFGGST (SEQ ID NO: 499)	AKD HDYYA F DY (SEQ ID NO: 537)	QSISSY (SEQ ID NO: 562)	AV (SEQ ID NO: 587)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 612)	+
65	GFTFSNYA	I S GYGGST	AKD HDYYA F DY	QSINSY (SEQ	SA (SEQ	QQSYSTPYT	+

[0374]

	(SEQ ID NO: 479)	(SEQ ID NO: 517)	(SEQ ID NO: 542)	ID NO: 567)	ID NO: 592)	(SEQ ID NO: 617)	
82	GITFS NAW (SEQ ID NO: 489)	IKSKTYG GTT (SEQ ID NO: 527)	TTDPWNYVNY NY FMDV (SEQ ID NO: 552)	QDIRN Y (SEQ ID NO: 577)	AA (SEQ ID NO: 602)	QNYFSV PLT (SEQ ID NO: 627)	+
共有_1基于IMGT	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6，其中X1是G或F；X2是S、N或T；X3是I或F；X4是S或D；X5是G、D或S；并且X6是Y、A或D（SEQ ID NO: 720）	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6，其中X1是S、G或无；X2是F、W或I；X3是Y、R或无；X4是G或S；X5是Y、N或D；并且X6是T或I（SEQ ID NO: 732）	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14，其中X1是K或R；X2是D或无；X3是R、K或G；X4是G、E或无；X5是I、W或无；X6是G、D或无；X7是F、L或无；X8是N、L或无；X9是N、Y或无；X10是Y或没有；X11是D、E或无；X12是G或无；X13是M或无；并且X14是Y或V（SEQ ID NO: 740）	Q-G-I-X1-X2-X3，其中X1是R或S；X2是N或S；并且X3是N、H或W（SEQ ID NO: 748）	A-X1，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 756）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y或A；X3是F、V或N；X4是N、T或S；X5是Y或F；X6是Y或L（SEQ ID NO: 760）	

[0375]

共有_2_基于IMGT	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7，其中X1是G、F或I；X2是S、N、T或M；X3是I或F；X4是S或D；X5是G、D、S或N；X6是Y或A；并且X7是Y、A、D、S或W（SEQ ID NO: 721）	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7，其中X1是S、G或无；X2是F、W、I、S、G或T；X3是Y、R、S、F或无；X4是G或S；X5是G或S；X6是Y、N、D、T或S；并且X7是T或I（SEQ ID NO: 733）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12- X13-X14-X15-X16-D- X17，其中X1是A或T；X2是K、R或T；X3是D或无；X4是R、K、G、P或无；X5是G、E、W或无；X6是I、W、A、N或无；X7是G、D、Y或无；X8是F、L、P、H、V或无；X9是N、L、G、D或无；X10是W或Y；X11是N、Y或无；X12是Y、A或无；X13是D、E、N或无；X14是G或无；X15是F或Y；X16是M或无；并且X17是Y或V（SEQ ID NO: 741）	Q-X1-I-X2-X3-X4，其中X1是G、S或D；X2是R、S或N；X3是N或S；并且X4是N、H、W、R或Y（SEQ ID NO: 749）	X1-X2，其中X1是A、K或S；并且X2是A、E或V（SEQ ID NO: 757）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y、A或S；X3是F、V、N或Y；X4是N、T或S；X5是Y、F、T或V；X6是P或S；X7是Y、L或R（SEQ ID NO: 761）	

[0376] 表15基于Aho编号的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下，在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中，“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放，“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0377]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1（种系的）	VSGGSISGYY (SEQ ID NO: 628)	I FYSGYTKYNPSLKSR (SEQ ID NO: 642)	DR W D F D (SEQ ID NO: 656)	ASQGIRNN (SEQ ID NO: 670)	AESSLQSGVPSR (SEQ ID NO: 684)	DFNYPY (SEQ ID NO: 698)	++
2（种系的）	ASGFNFDDYA (SEQ ID NO: 629)	I S WRSGNIGY ADSVKGR (SEQ ID NO: 643)	DKGIGFN WNYEGFD (SEQ ID NO: 657)	ASQGISNH (SEQ ID NO: 671)	AASSLQSGVPSR (SEQ ID NO: 685)	YVTYPL (SEQ ID NO: 699)	++
80	VSGFTFSSYD (SEQ ID NO: 630)	I G I GGDTYYPG SVKGR (SEQ ID NO: 644)	GEWDLLW Y FMD (SEQ ID NO: 658)	ASQGISSW (SEQ ID NO: 672)	AASSLQSGVPSR (SEQ ID NO: 686)	ANSFPL (SEQ ID NO: 700)	++
63	ASGFMFSSYS (SEQ ID NO: 631)	I S SSSSTIYD ADSVKGR (SEQ ID NO: 645)	EAYPGYY YN YMD (SEQ ID NO: 659)	ASQSISSR (SEQ ID NO: 673)	KASNLESGVPSR (SEQ ID NO: 687)	YNSYSR (SEQ ID NO: 701)	+
64	ASGFTFSNYA (SEQ ID NO: 63	I S GFGGSTYY ADSVKGR (SEQ ID NO: 646)	D HDYYA F D (SEQ ID NO: 660	ASQSISSY (SEQ ID NO: 6	AVSSLQSGVPSR (SEQ ID NO: 688)	SYSTPY (SEQ ID NO: 7	+

	2)		)	74)		02)	
65	ASGFTFSNYA (SEQ ID NO: 633)	I S GYGGSTYYAASVKGR (SEQ ID NO: 647)	D HDYYAF D (SEQ ID NO: 661)	ASQSINSY (SEQ ID NO: 675)	SASSLQSGVPSR (SEQ ID NO: 689)	SYSTPY (SEQ ID NO: 703)	+
82	VSGITFSNAW (SEQ ID NO: 634)	IKSKTYGGTTDYAAPVKGR (SEQ ID NO: 648)	DPWNYVNYNYFMD (SEQ ID NO: 662)	ASQDIRNY (SEQ ID NO: 676)	AASTLQSGVPSR (SEQ ID NO: 690)	YFSVPL (SEQ ID NO: 704)	+
共有1—基于Aho	X1-S-G-X2-X3-X4- X5-X6-Y-X7，其中X1是V或A；X2是G或F；X3是S、N或T；X4是I或F；X5是S或D；X6是G、D或S；并且X7是Y、A或D（SEQ ID NO: 722）	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7-Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R，其中X1是S、G或无；X2是F、W或I；X3是Y、R或无；X4是G或S；X5是Y、N或D；X6是T或I；X7是K、G或Y；X8是N、A或P；X9是P、D或G；X10是	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D，其中X1是D或无；X2是R、K或G；X3是G、E或无；X4是I、W或无；X5是G、D或无；X6是F、L或无；X7是N、L或无；X8是N、Y或无；X9是Y或	A-S-Q-G-I-X1-X2-X3，其中X1是R或S；X2是N或S；并且X3是N、H或W（SEQ ID NO: 750）	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P-S-R，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 758）	X1-X2-X3-X4-P- X5，其中X1是D、Y或A；X2是F、V或N；X3是N、T或S；X4是Y或F；X5是Y或L（SEQ ID NO: 764）	

[0378]

[0379]

		L 或 V；并且 X11 是 G 或 S（SEQ ID NO: 734）	无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；并且 X12 是 M 或无（SEQ ID NO: 742）				
共有 2 基于 Aho	X1-S-G-X2-X3-X4- X5-X6-X7-X8，其中 X1 是 V 或 A；X2 是 G、F 或 I；X3 是 S、N、T 或 M；X4 是 I 或 F；X5 是 S 或 D；X6 是 G、D、S 或 N；X7 是 Y 或 A；并且 X8 是 Y、A、D、S 或 W（SEQ ID	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W、I、S、G 或 T；X3 是 Y、R、S、F 或无；X4 是 G 或 S；X5 是 G 或 S；X6 是 Y、N、D、T 或 S；X7 是 T 或 I；X8 是 K、G、Y 或 D；X9 是 Y 或	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；并且 X4 是 N、H、W、R 或 Y（SEQ ID NO: 751）	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 759）	X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 D、Y、A 或 S；X2 是 F、V、N 或 Y；X3 是 N、T 或 S；X4 是 Y、F、T 或 V；X5 是 P 或 S；X6 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 765）	

[0380]

	NO: 723）	D；X10 是 N、A 或 P；X11 是 P、D、G 或 A；X12 是 S 或 P；X13 是 L 或 V；并且 X14 是 G 或 S（SEQ ID NO: 735）	是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；并且 X14 是 M 或无（SEQ ID NO: 743）				

[0381] 表16基于实例7中描述的交联研究以及Kabat和Contact编号方案的克隆1、2、63-65、80和82的比对和共有序列(在适用的情况下,在CDR序列中插入空格以证明比对;在表中,“++”表示完全阻断双细胞测定中的IL-8释放,“+”表示抑制双细胞测定中的IL-8释放,如图1所示)

[0382]

克隆ID/共有	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	功能阻断
1（种系的	GYYWS (SEQ ID NO: 63	WIGYI FYSGYTK (SEQ ID NO: 649	DR W D F DY (SEQ ID NO: 663	RASQGIR NNLG (SEQ ID NO: 677	AESSL QS (SEQ ID	LQDFNY PYT (SEQ ID	++

[0383]

)	5)	)	)	)	NO: 691)	NO: 705)	
2(种系的)	DYAMH (SEQ ID NO: 636)	WVSGI SWRSGNIG (SEQ ID NO: 650)	DKGIGFNWNYEGFDY (SEQ ID NO: 664)	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 678)	AASSLQS (SEQ ID NO: 692)	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 706)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 637)	WVSSI G I GGDTY (SEQ ID NO: 651)	GEWDLLWY FMDV (SEQ ID NO: 665)	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 679)	AASSLQS (SEQ ID NO: 693)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 707)	++
63	SYSMN (SEQ ID NO: 638)	WVSYI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 652)	EAYPGYYYN YMDV (SEQ ID NO: 666)	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 680)	KASNLES (SEQ ID NO: 694)	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 708)	+
64	NYAMT (SEQ ID NO: 639)	WVSAI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 653)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 667)	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 681)	AVSSLQS (SEQ ID NO: 695)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 709)	+
65	NYAMT (SEQ ID NO: 640)	WVSAI S GYGGSTY (SEQ ID NO: 654)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 668)	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 682)	SASSLQS (SEQ ID NO: 696)	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 710)	+
82	NAWMS (SEQ ID NO: 641)	WVGRIKSKTYGGTTD (SEQ ID NO: 655)	DPWNYVNYNY FMDV (SEQ ID NO: 669)	RASQDIRNYLA (SEQ ID NO: 683)	AASTLQS (SEQ ID NO: 697)	QNYFSVPLT (SEQ ID NO: 711)	+

[0384]

共有_1_基于交联	X1-Y-X2-X3-X4，其中X1是G、D或S；X2是Y、A或D；X3是W或M；并且X4是S或H（SEQ ID NO: 712）	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10，其中X1是I或V；X2是G或S；X3是Y、G或S；X4是S、G或无；X5是F、W或I；X6是Y、R或无；X7是G或S；X8是Y、N或D；X9是T或I；X10是K、G或Y（SEQ ID NO: 730）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中X1是D或无；X2是R、K或G；X3是G、E或无；X4是I、W或无；X5是G、D或无；X6是F、L或无；X7是N、L或无；X8是N、Y或无；X9是Y或无；X10是D、E或无；X11是G或无；X12是M或无；并且X13是Y或V（SEQ ID NO:	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中X1是R或S；X2是N或S；X3是N、H或W；并且X4是G或A（SEQ ID NO: 744）	A-X1-S-S-L-Q-S，其中X1是A或E（SEQ ID NO: 752）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y或A；X3是F、V或N；X4是N、T或S；X5是Y或F；X6是Y或L（SEQ ID NO: 760）	

[0385]

			736）				
共有2_基于交联	X1-X2-X3-X4-X5，其中X1是G、D、N或S；X2是Y或A；X3是Y、A、S、W或D；X4是W或M；并且X5是N、T、S或H（SEQ ID NO: 713）	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11，其中X1是I或V；X2是G或S；X3是Y、G、S、A或R；X4是S、G或无；X5是F、W、I、S、G或T；X6是Y、R、S、F或无；X7是G或S；X8是G或S；X9是Y、N、D、T或S；X10是T或I；X10是K、G、Y或D（SEQ ID NO: 731）	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中X1是D或无；X2是R、K、G、P或无；X3是G、E、W或无；X4是I、W、A、N或无；X5是G、D、Y或无；X6是F、L、P、H、V或无；X7是N、L、G、D或无；X8是W或Y；X9是N、Y或无；X10是Y、A	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中X1是G、S或D；X2是R、S或N；X3是N或S；X4是N、H、W、R或Y；并且X5是G、A或N（SEQ ID NO: 745）	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中X1是A、K或S；X2是A、E或V；X3是S、N或T；并且X4是Q或E（SEQ ID NO: 753）	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中X1是L或Q；X2是D、Y、A或S；X3是F、V、N或Y；X4是N、T或S；X5是Y、F、T或V；X6是P或S；X7是Y、L或R（SEQ ID NO: 761）	

[0386]

			或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）				

[0387] 实例7:映射抗CD30L抗体的CD30L上的结合表位以及此类结合表位的序列和结构决定簇

[0388] 为了映射在双细胞测定、交联、酶消化和肽质谱法中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者的克隆的CD30L上的结合表位,对抗体-CD30L复合物进行了研究。由于这7个克隆展示了序列类似性和共同一级结构(序列)特征,因此在研究中使用了代表性克隆,包括SEQ ID NO:6所示的VH、SEQ ID NO:8所示的VL和SEQ ID NO:504所示的IgG1恒定区的种系的克隆2。使用包括SEQ ID NO:34的CD30L胞外结构域(“ECD”)。在开始表位映射之前,已经进行了高质量MALDI分析以验证每个样品的完整性和聚集水平,包含用于复合物形成的种系的克隆2和包括SEQ ID NO:34的CD30L胞外结构域(数据未示出)。

[0389] 将种系的克隆2抗CD30L抗体和ECD混合并温育以允许复合物形成,并且然后交联以将非共价相互作用转换为共价键以进行检测。因此,交联研究允许通过高质量MALDI质谱法直接分析非共价相互作用。通过将含有非共价相互作用的蛋白质样品与特别开发的交联混合物混合(Bich,C等人,《分析化学(Anal.Chem.)》,2010,82(1),第172-179页),可以高灵敏度地特异性检测非共价复合物。产生的共价结合允许相互作用的物种在样品制备过程和MALDI电离中存活。特殊的大质量检测系统允许表征大质量范围内的相互作用。

[0390] 使用DSS MALDI MS分析试剂盒对为对照(单独的抗体或单独的CD30L ECD)和抗体-CD30L复合物(种系的克隆2和CD30LECD复合物)制备的每种混合物进行交联。将蛋白质溶液(9μl)与1μl的DSS稳定剂药剂(2mg/ml)混合并在室温下温育。在温育时间(180分钟)之后,制备样品用于所有样品的MALDI分析。在用芥子酸基质(10mg/ml)在乙腈/水(1:1,v/v)、TFA 0.1％(DSS MALDI试剂盒)中结晶之后立即通过高质量MALDI MS分析样品。在对照样品中,检测到仅与抗体相对应或仅与CD30L ECD相对应的理论上计算的值的MALDI TOF峰(数据未示出)。在交联之后,检测到于抗体-CD30L复合物(种系的克隆2和CD30L ECD复合物)相对应的MALDI TOF峰,表明抗体-CD30L复合物的正确形成(数据未示出)。

[0391] 在表位映射研究之前,确定CD30L ECD的肽质量指纹。为了表征CD30L ECD,对样品进行胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、Asp-N、弹性蛋白酶和嗜热菌蛋白酶蛋白水解,然后进行nLC-Q-Exactive MS/MS分析。简而言之,制备了两个管的10μL的CD30L ECD(15.34μM)。在室温下的180分钟温育时间之前,将两个管中的一个管与1μL的DSS d0/d12(2mg/mL;DMF)混合。另一个管没有与交联试剂(对照)混合。将两个管在室温下保持180分钟。在温育之后,在室温下另外温育60分钟之前,通过添加1μL的碳酸氢铵(20mM最终浓度)来终止交联反应。然后,在8M尿素重悬(10μL)之前,使用speedvac干燥两个管。在混合之后,将DTT(1μl,500mM)添加到两个管中。然后将混合物在37℃下温育60分钟。在温育之后,在室温下在暗室中另外温育60分钟之前,将碘乙酰胺(1μl,1M)添加到每个管中。在温育之后,将100μl的蛋白水解缓冲液添加到两个管中。胰蛋白酶缓冲液含有50mM Ambic pH 8.5,5%乙腈;胰凝乳蛋白酶缓冲液含有Tris HCl 100mM,CaCL2 10mM pH 7.8;ASP-N缓冲液含有磷酸盐缓冲液50mM pH 7.8;弹性蛋白酶缓冲液含有Tris HCl 50mM pH 8.0并且嗜热菌蛋白酶缓冲液含有Tris HCl 50mM,CaCL2 0.5mM pH 9.0。对于胰蛋白酶蛋白水解,将100μl的还原/烷基化CD30L ECD与1μl的胰蛋白酶(普洛麦格公司(Promega))以比率1/100混合。将蛋白水解混合物在37℃下温育过夜。对于胰凝乳蛋白酶蛋白水解,将100μl的还原/烷基化CD30LECD与0.5μl的胰凝乳蛋白酶(普洛麦格公司)以比率1/200混合。将蛋白水解混合物在25℃下温育过夜。对于ASP-N蛋白水解,将100μl的还原/烷基化CD30L ECD与0.5μl的ASP-N(普洛麦格公司)以比率1/200混合。将蛋白水解混合物在37℃下温育过夜。对于弹性蛋白酶蛋白水解,将100μl的还原/烷基化CD30L ECD与1μl的弹性蛋白酶(普洛麦格公司)以比率1/100混合。将蛋白水解混合物在37℃下温育过夜。对于嗜热菌蛋白酶蛋白水解,将100μl的还原/烷基化TNFSF8与2μl的嗜热菌蛋白酶(普洛麦格公司)以比率1/50混合。将蛋白水解混合物在70℃下温育过夜。在消化之后,将1%的最终甲酸添加到溶液中。

[0392] 在蛋白水解之后,将蛋白水解产生的1μl的肽溶液装载到纳米液相色谱系统(Ultimate 3000-RSLC)上并且然后进行Q-Exactive MS分析。基于从此类MS分析获得的结果,由胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、ASP-N、弹性蛋白酶和/或嗜热菌蛋白酶蛋白水解产生的肽的重叠映射如图2所确定和所示。组合胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、ASP-N、弹性蛋白酶和嗜热菌蛋白酶蛋白水解的肽,CD30L ECD序列(SEQ ID NO:34)的94.76%被覆盖。

[0393] 为了通过高分辨率的抗CD30L结合来确定CD30L上的表位,将CD30L ECD(SEQ ID NO:34)和抗CD30L(种系的克隆2)的蛋白复合物与氘化交联剂一起温育并用酶进行多酶裂解,并按照上文所描述的程序确定CD30L ECD的肽质量指纹。在交联肽富集之后,通过高分辨率质谱法(nLC-Q-Exactive MS)分析样品,并使用XQuest 2.0和Stavrox3.6软件分析生成的数据。

[0394] 在用氘化d0d12对CD30L ECD与抗CD30L之间的复合物进行胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、ASP-N、弹性蛋白酶和嗜热菌蛋白酶蛋白水解之后,nLC-orbitrap MS/MS分析检测到CD30L ECD(SEQ ID NO:34)与抗CD30L(种系的克隆2)之间的九个交联肽。交联的顺序和位置在表17中呈现。

[0395] 表17:在CD30L ECD(SEQ ID NO:34)与抗CD30L(种系的克隆2)之间检测到的交联肽

[0396]

序列	酶	抗CD30L上的序列	CD30L ECD上的序列（SEQ ID NO: 34）	XL类型	抗CD30L上的交联位置	CD30L ECD上的交联位置（SEQ ID NO: 34）	是否在StavroX上鉴定
ATYYCQQYVT	嗜热菌	84-95	1-24	蛋白质	93	16	是

[0397]

YP-QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSEDL-a10-b16	蛋白酶	(SEQ ID NO: 8)		间 x1	(SEQ ID NO: 8)		
GLEWVSGISWR-GGNCSEDLLCILK-a6-b5	胰蛋白酶	44-54 (SEQ ID NO: 6)	17-29	蛋白质间 x1	49 (SEQ ID NO: 6)	21	是
SLIYAASSLQSGVPSR-GGNCSEDLLCILK-a7-b5	胰蛋白酶	46-61 (SEQ ID NO: 8)	17-29	蛋白质间 x1	52 (SEQ ID NO: 8)	21	是
IGFNWNYEG-LKGGNCSEDLLC-a7-b7	嗜热菌蛋白酶	102-110 (SEQ ID NO: 6)	15-26	蛋白质间 x1	108 (SEQ ID NO: 6)	21	是
SLRLSCAASGFNFDDYAMHWVR-RAPFK-a19-b1	胰蛋白酶	17-38 (SEQ ID NO: 6)	30-34	蛋白质间 x1	35 (SEQ ID NO: 6)	30	是
FDYWG-KHLNKTKLS-a3-b5	弹性蛋白酶	111-115 (SEQ ID NO: 6)	44-52	蛋白质间 x1	113 (SEQ ID NO: 6)	48	是
LQSGVPSR-AKHLNKTK-a3-b6	嗜热菌蛋白酶	54-61 (SEQ ID NO: 8)	43-50	蛋白质间 x1	56 (SEQ ID NO: 8)	48	是
ISWRSGNIGYADS-VRYQDGNLV-a5-b2	嗜热菌蛋白酶	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	蛋白质间 x1	55 (SEQ ID NO: 6)	63	是
ISWRSGNIGYADS-VRYQDGNLV-a5-b3	嗜热菌蛋白酶	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	蛋白质间 x1	55 (SEQ ID NO: 6)	64	是

[0398]

[0399] 因此,使用化学交联、高质量MALDI质谱法和nLC-Orbitrap质谱法的研究表征了

CD30L与代表性抗CD30L之间的分子界面,所述代表性抗CD30L在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者。分析表明,此类代表性抗CD30L(种系的克隆2)的CD30L上的表位包含SEQ ID NO:34的氨基酸氨基酸K16、S21、R30、K48、R63和/或Y64,如上表17和下表18所示。

[0400] 表18:CD30L上的表位和代表性抗CD30L的CDR中的对应的接触残基

[0401]

VH H35(CDRH1)	R30(R92)
VH S49(FR-CDRH2)	S21(S83)
VH S55(CDRH2)	R63,Y64(R125,Y126)
VH Y108(CDRH3)	S21(S83)
VH Y113(CDRH3)	K48(K110)
VL S52(CDRL2)	S21(S83)
VL S56(CDRL2)	K48(K110)
VL T93(CDRL3)	K16(K78)

[0402] 已经在CD30L上建立了代表性抗CD30L(种系的克隆2)的表位,所述表位在双细胞测定中阻断/抑制CD30-CD30L重组蛋白相互作用和功能性阻断/抑制CD30L介导的CD30信号传导两者,分析了赋予此类代表性抗CD30L的功能性质的对应的结构和序列特征。如表17和表18所示,来自种系的克隆2的6个CDR中的5个的八个氨基酸残基与CD30L上的表位发生了显著稳定的接触,这由CD30与抗CD30L之间的复合物中紧邻的残基的交联所证明。通过鉴定表17中的交联肽映射对应的表位相互作用残基和对应的相互作用并且相互作用对在表18的每行中列出。图3进一步总结了CD30L ECD序列(SEQ ID NO:34)的上下文中的交联表位。图4A-4J提供了如鉴定的CD30L上的表位的3维结构。

[0403] 基于从抗CD30L CDR序列中检测到的CD30L相互作用残基,通过将来自Kabat编号方案和Contact编号方案的CDR组合来进一步确定来自代表性抗CD30L(种系的克隆2)的赋予CD30L结合和阻断功能的CDR,如表16所示(称为基于交联研究或基于交联)。此类基于交联的CDR涵盖交联研究中检测到的所有CD30L相互作用残基。本文所提供的基于交联的CDR、经鉴定的CD30L相互作用残基和共有CDR序列(例如表16),当与CDR跨来自多个独立抗体活动的110个克隆中的7个表现出稳健的比对和显著的类似性的事实组合时,提供了与表位结合的抗体和/或具有本文所提供的CD30L结合和阻断功能的抗体的序列和结构特征。

[0404] 实例8:抗CD30L抗体的特异性。

[0405] 在可以评估抗CD30L抗体与除CD30L以外的靶标的结合(脱靶结合)之前,建立并验证了测定系统以研究此类脱靶结合。简而言之,测试了4种代表性抗体,包含抗CD30L抗体克隆1、种系的克隆1、克隆2和种系的克隆2,所有这些进一步包括IgG1恒定区(SEQ ID NO:502)。当以2、5和20μg/mL测试时,所有4种抗体显示出与未经转染的HEK293细胞的低至中等水平的背景结合,而当以2、5和20μg/mL测试时,种系的克隆2显示出与未经转染的HEK293细胞的低水平背景结合。在测试的所有3个浓度(2、5和20μg/mL)下,观察到与过表达的TNFSF8(CD30L),主要靶标的结合强度相同。基于这些数据,在5μg/mL的浓度下评估另外的脱靶结合,以最小化背景。

[0406] 建立并验证了测定后,筛选5μg/mL的所有4种抗体(克隆1、种系的克隆1、克隆2和

种系的克隆2)与固定的人HEK293细胞的结合,所述细胞分别表达5,861种全长人质膜蛋白和细胞表面拴系的人分泌蛋白加上另外的371种人异源二聚体。对于脱靶筛选,编码ZsGreen1和全长人质膜蛋白或细胞表面拴系的人分泌蛋白两者的5,861个表达载体分别在18个微阵列载玻片('载玻片组')上一式两份地排列。另外,编码另外的371个人异源二聚体的载体跨另外的微阵列载玻片共排列。除CD30L以外的6,232(5,861+371)个靶标的文库的这项研究揭示了与6,213个文库靶标无特异性结合,并且总共只有19个初步文库命中用于另外的研究,其中是CD30L(19个命中中的命中#3)。

[0407] 为了证实初步发现,每个文库命中与2个对照受体一起被重新表达,并分别用5μg/mL的每种测试抗体或对照处理进行重新测试。简而言之,编码文库筛选中鉴定的19个命中的每一个的载体,加上编码CD20和EGFR的载体,在新载玻片上的HEK293细胞中排列和表达。这种构象研究是在固定和活细胞两者上进行的。除了在细胞固定之后或在不存在细胞固定的情况下,分别用5μg/mL的每种测试抗体、1μg/mL的利妥昔单抗(Rituximab)生物类似物(阳性对照)或无测试分子(仅AF647抗hIgG Fc次级)处理相同的载玻片(对于固定细胞筛选,每次处理n=2张载玻片并且对于活细胞筛选,每次处理n=1张载玻片)之外,如针对初始筛选进行程序和分析。通过荧光成像再次评估与表达靶标的细胞和未经转染的细胞的结合。

[0408] 在确认筛选中,所有19个文库命中(其中一个是CD30L)和2个对照受体(CD20和EGFR)在HEK293细胞中过表达。正如预期的那样,利妥昔单抗生物类似物与过表达的CD20显示出中等/强强度相互作用,验证了温育条件和检测系统。

[0409] 在文库筛选中,每种测试的抗CD30L抗体与CDH13(19次命中中的命中#16)的结合非常弱(置信度非常低)。确认筛选缺乏再现性表明这不是真正的相互作用。

[0410] 19个文库命中中的十二个(19个命中中的#4至#15,分别是IGHG3、SLC22A23、CXCL12、IGF2、EDN2、IGF1、PAPPA、IGHG4、IGHG1、IGHG2、FCGR3A+FCER1G和FCGR3A+CD247)被对照处理中的至少1种(利妥昔单抗生物类似物和/或无原代测试分子)结合。因此,这些归类为非特异性的,并且包含可能是Fc结构域介导的Fcγ受体(命中#s 14和15,分别是FCGR3A+FCER1G和FCGR3A+CD247)以及已知通过次级检测抗体直接结合的IGHG3(命中#4)。命中#3是测试的抗体的主要靶标TNFSF8(CD30L)。

[0411] 在确认筛选中,19个文库命中中的另外5个(命中#s 1、2、19、20和21,其是FCGR1A、SLC38A4、GPR87、EPHA7、CACNA2D4)的信号强度分类为非常弱(除了克隆1和与活293细胞中的EPHA7结合的种系的克隆1分类为弱之外),并且在1个实例中,仅在2个重复载玻片中的1个上观察到。对于此类命中,信号如此接近背景水平,以至于几乎没有信心其是真实的和/或特定的。因此,此类命中没有意义。

[0412] 相比之下,在该实例中测试的4种代表性抗CD30L抗体(包含抗CD30L抗体克隆1、种系的克隆1、克隆2和种系的克隆2)在固定和活细胞微阵列两者上显示出与其主要靶标TNFSF8(CD30L)的特异性强强度相互作用。

[0413] 这些数据证明了在该实例中测试的4种代表性抗CD30L抗体(包含抗CD30L抗体克隆1、种系的克隆1、克隆2和种系的克隆2)的高特异性对其主要靶标TNFSF8(CD30L)的特异性。

[0414] 实例9:其它结合研究以及与参考抗CD30L抗体的比较。

[0415] 代表性抗CD30L克隆抗体(克隆1、种系的克隆1、克隆2和种系的克隆2)也表征了对食蟹猴和人CD30L的结合亲和力以及其中和CD30L与CD30的相互作用的能力。代表性抗-CD30L克隆与重组食蟹猴(cyno)和人CD30L的结合已经通过用纯化的人或cyno CD30L的ELISA结合测定,以及通过在流式细胞术中与表达B16或HEK293细胞的CD30L结合,其中人或cyno CD30L在HEK293或B16细胞上表达来证实。在B16或HEK293细胞结合测定(如图5A所示的细胞结合测定)中,代表性抗CD30L克隆均示出以纳摩尔或亚纳摩尔亲和力与CD30L强烈结合(表19)。来自此类细胞结合测定的种系的克隆2的代表性结合和阻断曲线在图5B至5E中示出。在用纯化的人或cyno CD30L进行的ELISA结合测定中(图5F和5G所示的ELISA配置),代表性抗CD30L克隆都示出与CD30L强烈结合,对重组人CD30L具有皮摩尔亲和力并且对cyno CD30L具有纳摩尔亲和力(表20)。来自种系的克隆2的ELISA的代表性结合和阻断曲线在图5H和5I中示出。当与参考1(ref1)抗CD30L(包括SEQ ID NO:768的HC和SEQ ID NO:769的LC)直接比较时,所有4个代表性抗CD克隆对人CD30L具有更好的IC_{50}、至多2.74倍更好的IC_{50}(种系的克隆2)并且对cyno CD30L具有至多2.13倍更好的IC_{50}(种系的克隆2),代表性抗CD30L克隆阻断重组CD30-Fc与在HEK293或B16细胞上表达的人或cyno CD30L的结合(表19)。另外,在IL-8释放双细胞测定中测试了这4个代表性抗CD30L克隆,涉及与HEK293-cynoCD30L共培养的K299 CD30+细胞系的cynoCD30L和涉及与B16-人CD30L细胞共培养的K299 CD30+细胞系的人CD30L。在此类IL-8释放双细胞测定中,K299 CD30+在与共培养的表达CD30L的细胞连接并被其刺激时释放IL-8(图5J)。CD30L-CD30相互作用的阻断可以成比例地减少IL-8的释放并且因此释放的IL-8的量可以用作抗体介导的共培养细胞之间的CD30L-CD30相互作用阻断的有效性的读数(图5J)。所有4个代表性抗CD30L克隆有力且有效地中和了由CD30和CD30L连接介导的细胞-细胞相互作用并阻断了IL-8释放,其中IC_{50}在亚-亚纳摩尔(克隆2和种系的克隆2)或纳摩尔(克隆1和种系的克隆1)范围内(表21)。来自种系的克隆2的双细胞测定的代表性IL-8释放曲线在图5K和5L中示出。当与参考1(ref1)抗CD30L(包括SEQ ID NO:768的HC和SEQ ID NO:769的LC)直接比较时,所有4个代表性抗CD30L克隆对人CD30L具有更好的IC_{50}、至多2.0倍更好的IC_{50}(克隆2)并且对cyno CD30L具有至多2.6倍更好的IC_{50}(克隆2),代表性抗CD30L克隆功能性地阻断双细胞测定中的IL-8释放(表21)。

[0416] 表19.(1)代表性抗CD30L克隆与在如所指示的HEK293或B16细胞上表达的人或cyno CD30L的结合EC_{50}和(2)代表性抗CD30L克隆阻断重组CD30-Fc与在如所指示的HEK293或B16细胞上表达的人或cyno CD30L的结合的IC_{50}的总结。

[0417]

	人 CD30L		Cyno CD30L	
克隆	与 B16-rhCD30L EC_{50}（nM）的结合	Ab 介导的 CD30-Fc 对 B16-huCD30L 细胞 IC_{50}（nM）的阻断	与 HEK293-cyCD30L EC_{50}（nM）的结合	Ab 介导的 CD30-Fc 对 HEK293-cyCD30L 细胞 IC_{50}（nM）的阻断
Ref1	1.12	1.84	0.56	0.73
克隆_1	1.11	1.06	0.67	0.51
克隆_1_种系的	1.12	1.05	0.58	0.54
克隆_2	0.74	0.79	0.30	0.34
克隆_2_种系的	0.64	0.67	0.33	0.34

[0418] 表20.(1)代表性抗CD30L克隆与在ELISA测定中的纯化的人或cyno CD30L的结合EC_{50}和(2)代表性抗CD30L克隆阻断重组CD30-Fc与在ELISA测定中的纯化的人或cyno CD30L的结合的IC_{50}。

[0419]

	人 CD30L		Cyno CD30L	
克隆	与 rhCD30L EC_{50}（nM）的结合	Ab 介导的 CD30-Fc 对 huCD30L IC_{50}（nM）的阻断	与 rcyCD30L EC_{50}（nM）的结合	Ab 介导的 CD30-Fc 对 rcyCD30L IC_{50}（nM）的阻断
克隆_1	0.05	2.14	0.07	1.58
克隆_1_种系的	0.05	1.85	0.07	1.71
克隆_2	0.04	1.35	0.05	1.28
克隆_2_种系的	0.03	1.92	0.05	1.53

[0420] 表21.代表性抗CD30L克隆在双细胞测定中阻断IL-8释放的IC_{50}的总结。

[0421]

克隆	在双细胞测定中抑制IL-8释放（B16-huCD30L细胞+K299细胞）IC_{50}（nM）	在双细胞测定中抑制IL-8释放（HEK293-cyCD30L细胞+K299细胞）IC_{50}（nM）
Ref1	1.61	0.79
克隆_1	1.43	0.39
克隆_1_种系的	1.29	0.43
克隆_2	0.81	0.31
克隆_2_种系的	0.89	0.41

[0422] 为了更精确地定义和比较结合亲和力(解离平衡常数,K_D)、缔合速率常数(缔合速率,k_{on})和解离速率常数(解离速率,k_{off}),进行了动力学排除测定(KinExA)。KinExA测量溶液中未经修饰的结合分子之间的平衡结合亲和力和动力学。对于亲和力分析,平衡解离常数K_D是通过实验确定的并反映结合相互作用的强度。缔合速率k_{on}也是通过实验确定的,而解离速率k_{off}是基于以下等式计算的:$k_{off}=K_d\times k_{on}$。

[0423] K_D分析需要将一种相互作用配偶体固定到固相上,然后将其用作探针来捕获另一种相互作用配偶体,即恒定结合配偶体(Fab)。对于每个实验,在Fab的背景下滴定CD30L抗原并使其达到平衡。然后将溶液短暂暴露于固相并捕获一部分游离Fab。然后用荧光次级分子标记所捕获的Fab。与固相的短接触时间小于溶液中预先形成的复合物解离所需的时间,因此从动力学上排除了溶液与固相滴定的结合配偶体之间的竞争。

[0424] 从与平衡样品中的游离Fab的浓度成正比的捕获的Fab产生的信号用于确定K_D值。KinExA Pro软件对测量的数据进行最小二乘分析,以将K_D和Fab的活性的最优解拟合成表示1:1可逆双分子相互作用的曲线。

[0425] 使用KinExA 3200仪器,测量代表性抗CD30L、种系的克隆2的Fab对人CD30L的亲和力和动力学。K_D、k_{on}和k_{off}如表22所示。

[0426] 表22:种系的克隆2的Fab与人CD30L的结合。

[0427]

K_D	90.5 pM
95%置信度区间	65.4 至 125 pM

[0428]

缔合速率（k_{on}）（$M^{-1}s^{-1}$）	1.55×10^6
95%置信度区间（$M^{-1}s^{-1}$）	1.50×10^6 至 1.61×10^6
解离速率（k_{off}）（s^{-1}）	1.41×10^{-4}

[0429] 使用KinExA 3200仪器,测量代表性抗CD30L种系的克隆2的Fab对cyno CD30L的亲和力和动力学。K_D、k_{on}和k_{off}如表23所示。

[0430] 表23:种系的克隆2的Fab与cyno CD30L的结合。

[0431]

K_D	122pM
95%置信度区间	51.3至244pM
缔合速率(k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	3.1×10^6

95%置信度区间($M^{-1}s^{-1}$)	2.45×10^{6}至3.89×10^{6}
解离速率(k_{off})(s^{-1})	3.78×10^{-4}

[0432] 作为直接比较,使用KinExA 3200仪器,测量参考1(ref1)抗CD30L(包括SEQ ID NO:766的VH和SEQ ID NO:767的VL)的Fab与人CD30L的亲和力和动力学。该参考1抗CD30L的K_D、k_{on}和k_{off}如表24所示。

[0433] 表24:参考1抗CD30L的Fab与人CD30L的结合。

[0434]

K_D	377pM
95%置信度区间	289至489pM
缔合速率(k_{on})($M^{-1}s^{-1}$)	9.37×105
95%置信度区间($M^{-1}s^{-1}$)	7.56×10^{5}至1.09×10^{6}
解离速率(k_{off})(s^{-1})	3.53×10^{-4}

[0435] 因此,本文所提供的代表性抗CD30L,种系的克隆2,对人和cyno CD30L两者具有皮摩尔亲和力并且在与参考1抗CD30L的头对头比较中,K_D是参考1抗CD30L的4.2倍。

[0436] 实例10.抗CD30L在食蟹猴T细胞依赖性抗体应答中的作用的体内研究

[0437] 本公开提供了关于抗CD30L在非人灵长类动物体液免疫模型中在T细胞依赖性抗体应答中的作用的研究。

[0438] 简而言之,钥孔虫戚血蓝蛋白(KLH)是通常用于细胞和体液免疫机制研究的模型抗原。研究鼠类和非人灵长类动物KLH特异性抗体应答的充分表征的工具和药剂的稳健可用性使其成为临床前药物表征、靶标验证和免疫作用机制研究中的关键模型。根据表24,将18只年龄在3-6岁之间、体重在3.5-6.0kg之间的原初雄性食蟹猴(食蟹猴(Macaca fascicularis))分配到治疗组。用于1mL PBS中的10mg的KLH对猴进行肌内(I.M.)免疫,在第0天将一半体积注射到每个四头肌中。与第1组中经媒剂(PBS)处理的动物相比,第2组测试了用于预防T细胞依赖性抗体应答(TDAR)的公开阳性对照的CTLA4-Ig处理。第3组和第4组用0.3和3mg/kg代表性抗CD30L测试了CD30L阻断在初次抗KLH应答期间的效果,种系的克隆2包括SEQ ID NO:6的VH、SEQ ID NO:8的VL和SEQ ID NO:504所示的IgG1恒定区。

[0439] 表24:抗CD30L在食蟹猴T细胞依赖性抗体应答中的作用的体内研究设计

[0440]

组	KLH注射	测试制品	N	途径	浓度 mg/ml	剂量		方案
						mg/kg	mL/kg	
1	Y	媒剂	3	I.V. 缓慢团注	N/A	N/A	2	-初次免疫之前2天，每周一次，从第7天开始，为期3周（总共4个剂量，D-2、D7、D14、D21）
2	Y	CTLA4-Ig	3	S.C.	5	10	2	-初次免疫之前2天，每周2次，共3周（总共8个剂量，D-2、D1、D4、D7、D11、D14、D18、D21）
3	Y	种系的克隆2（抗CD30L）	3	I.V. 缓慢团注	1.5	3	2	-初次免疫之前2天，每周一次，从第7天开始，为期3周（总共4个剂量，D-2、D7、D14、D21）
4	Y	种系的克隆2（抗CD30L）	3	I.V. 缓慢团注	0.15	0.3	2	-初次免疫之前2天，每周一次，从第7天开始，为期3周（总共4个剂量，D-2、D7、D14、D21）

[0441] 在第-7、4、9、14和28天，从头静脉或股静脉采集的血液中分离血清样品。将血液在室温下保持30分钟并在-80℃下储存之前离心以分离血清，直到使用为止。分析血清的KLH特异性IgM和IgG。

[0442] 经媒剂处理的动物的血清中的KLH特异性IgM水平在第9天达到峰，并且然后在免疫后第28天迅速降低(图6A)。CTLA4-Ig处理延迟了抗KLH IgM的峰，但对峰的幅度具有可变的影响，具有降低总体抗KLH IgM水平的趋势(通过曲线下面积(AUC)测量，图6B)。抗CD30L种系的克隆2对CD30L的阻断没有改变峰抗KLH IgM水平的时间，但是在3/3 0.3mg/kg处理的动物中降低了峰的幅度并且在2/3 3mg/kg处理的动物中降低的程度更大(图6B)。当与CTLA-Ig处理的猴相比时，通过AUC测量的总体抗KLH IgM水平显示了抗CD30L处理的猴的减少的可比较的趋势，如上文所描述的，这是用于预防T细胞依赖性抗体应答(TDAR)的公开的阳性对照(图6B)。

[0443] 经媒剂处理的动物的血清中的KLH特异性IgG水平在第14天达到峰，并维持至免疫后第28天(图6C)。类似于其对抗KLH IgM的作用，CTLA4-Ig处理延迟了抗KLH IgG的峰，并降低了峰的幅度，导致通过AUC测量的总体抗KLH IgG水平的降低(图6D)。抗CD30L种系的克隆2阻断CD30L对0.3mg/kg或3mg/kg的初级抗KLH IgG应答的时间有一定影响，并且似乎降低

了用3mg/kg处理的3只动物中的2只的峰和总体(AUC)抗KLH IgG水平两者(图6C和6D)。

[0444] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

[0445] 1.一种抗体或其抗原结合片段,其与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0446] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-139、220-234、465-489、628-641和712-723;

[0447] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-179、235-249、490-499、513-527、642-655和724-735;

[0448] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ Id NO:180-219、250-264、528-552、656-669和736-743;

[0449] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-339、420-434、553-577、670-683和744-751;

[0450] (d)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-379、435-449、578-602、684-697和752-759;和/或

[0451] (e)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:380-419、450-464、603-627、698-711和760-765。

[0452] 2.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0453] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:100-109、628、635和712-723;

[0454] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:140-149、642、649和724-735;

[0455] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:180-189、656、663和736-743;

[0456] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:300-309、670、677和744-751;

[0457] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:340-349、684、691和752-759;和/或

[0458] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID No:380-389、698、705和760-765。

[0459] 3.根据实施方式1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0460] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:100-104中的任一者所示的氨基酸序列;

[0461] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:140-144中的任一者所示的氨基酸序列;

[0462] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:180-184中的任一者所示的氨基酸序列;

[0463] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:300-304中的任一者所示的氨基酸序列;

[0464] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:340-344中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0465] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:380-384中的任一者所示的氨基酸序列。

[0466] 4.根据实施方式1或2所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0467] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:105-109、628、635和712-723;

[0468] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:145-149、642、649和724-735;

[0469] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:185-189、656、663和736-743;

[0470] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:305-309、670、677和744-751;

[0471] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:345-349、684、691和752-759;和/或

[0472] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:385-389、698、705和760-765。

[0473] 5.根据实施方式1至4中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0474] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:1和2中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0475] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:3和4中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0476] 6.一种抗体或其抗原结合片段,其与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的选自由以下组成的组的一个或多个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0477] 7.根据实施方式6所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括:

[0478] (i)CD30L中的选自由以下组成的组的任何一个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;

[0479] (ii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何两个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;

[0480] (iii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何三个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;

[0481] (iv)CD30L中的选自由以下组成的组的任何四个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;

[0482] (ii)CD30L中的选自由以下组成的组的任何五个氨基酸:K16、S21、R30、K48、R63和Y64;或

[0483] (ii)CD30L中的K16、S21、R30、K48、R63和Y64;

[0484] 其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0485] 8.一种抗体或其抗原结合片段,其与CD30L结合,其中所述抗体或其抗原结合片段与表位结合,所述表位包括CD30L中的K16,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的

CD30L的氨基酸序列编号。

[0486] 9.根据实施方式8所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述表位进一步包括CD30L中的S21,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0487] 10.根据实施方式8或9所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述表位进一步包括CD30L中的R30,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0488] 11.根据实施方式8至10中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述表位进一步包括CD30L中的K48,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0489] 12.根据实施方式8至11中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述表位进一步包括CD30L中的R63,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0490] 13.根据实施方式8至12中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述表位进一步包括CD30L中的Y64,其中所述氨基酸根据如SEQ ID NO:34所示的CD30L的氨基酸序列编号。

[0491] 14.根据实施方式1和6至13中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0492] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:110-119、629、636和712-723;

[0493] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:150-159、643、650和724-735;

[0494] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:190-199、657、664和736-743;

[0495] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:310-319、671、678和744-751;

[0496] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:350-359、685、692和752-759;和/或

[0497] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:390-399、699、706和760-765。

[0498] 15.根据实施方式1和6至13中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0499] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:110-114中的任一者所示的氨基酸序列;

[0500] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:150-154中的任一者所示的氨基酸序列;

[0501] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:190-194中的任一者所示的氨基酸序列;

[0502] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:310-314中的任一者所示的氨基酸序列;

[0503] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:350-354中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0504] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:390-394中的任一者所示的氨基酸序列。

[0505] 16.根据实施方式1和6至13中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0506] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:115-119、629、636和712-723;

[0507] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:155-159、643、650和724-735;

[0508] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:195-199、657、664和736-743;

[0509] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:315-319、671、678和744-751;

[0510] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:355-359、685、692和752-759;和/或

[0511] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:395-399、699、706和760-765。

[0512] 17.根据实施方式1、6至13和14至16中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0513] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:5和6中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0514] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:7和8中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0515] 18.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0516] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0517] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0518] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0519] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0520] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0521] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0522] 19.根据实施方式1或18所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0523] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:120-124中的任一者所示的氨基酸序列;

[0524] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:160-164中的任一者所示的氨基酸序列;

[0525] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:200-204中的任一者所示的氨基酸序列;

[0526] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:320-324中的任一者所示的氨基酸序列;

[0527] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:360-364中的任一者所示的氨基酸序列;

和/或

[0528] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:400-404中的任一者所示的氨基酸序列。

[0529] 20.根据实施方式1或18所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0530] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:125-129和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0531] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:165-169和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0532] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:205-209和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0533] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:325-329和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0534] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:365-369和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0535] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:405-409和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0536] 21.根据实施方式1和18至20中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0537] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:9和10中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0538] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:11和12中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0539] 22.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0540] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0541] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0542] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0543] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0544] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0545] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0546] 23.根据实施方式1或22所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0547] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:130-134中的任一者所示的氨基酸序列;

[0548] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:170-174中的任一者所示的氨基酸序列;

[0549] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:210-214中的任一者所示的氨基酸序列;

[0550] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:330-334中的任一者所示的氨基酸序列;

[0551] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:370-374中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0552] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:410-414中的任一者所示的氨基酸序列。

[0553] 24.根据实施方式1或22所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0554] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:135-139和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0555] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:175-179和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0556] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:215-219和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0557] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:335-339和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0558] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:375-379和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0559] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:415-419和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0560] 25.根据实施方式1和22至24中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0561] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:13和14中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0562] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:15和16中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0563] 26.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0564] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:220-224和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0565] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:235-239和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0566] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:250-254和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0567] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:420-424和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0568] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:435-439和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0569] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:450-454和760-765中的任一者所示的氨

基酸序列。

[0570] 27.根据实施方式1或26所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0571] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:17具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0572] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:18具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0573] 28.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0574] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:225-229和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0575] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:240-244和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0576] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:255-259和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0577] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:425-429和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0578] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:440-444和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0579] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:455-459和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0580] 29.根据实施方式1或28所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0581] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:19具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0582] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:20具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0583] 30.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0584] (a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:230-234和712-723中的任一者所示的氨基酸序列;

[0585] (b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:245-249和724-735中的任一者所示的氨基酸序列;

[0586] (c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:260-264和736-743中的任一者所示的氨基酸序列;

[0587] (d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:430-434和744-751中的任一者所示的氨基酸序列;

[0588] (e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:445-449和752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或

[0589] (f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:460-464和760-765中的任一者所示的氨基酸序列。

[0590] 31.根据实施方式1或30所述的抗体或其抗原结合片段,其包括免疫球蛋白可变区重链和免疫球蛋白可变区轻链,其中:

[0591] (a)所述免疫球蛋白可变区重链包括与SEQ ID NO:21具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或

[0592] (b)所述免疫球蛋白可变区轻链包括与SEQ ID NO:22具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0593] 32.根据实施方式1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0594] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:465-469、631、638和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:490-494、645、652和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:528-532、659、666和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:553-557、673、680和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:578-582、687、694和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:603-607、701、708和760-765;

[0595] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:470-474、632、639和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:495-499、646、653和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:533-537、660、667和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:558-562、674、681和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:583-587、688、695和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:608-612、702、709和760-765;

[0596] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:475-479、633、640和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:513-517、647、654和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:538-542、661、668和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:563-567、675、682和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:588-592、689、696和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:613-617、703、710和760-765;

[0597] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:480-484、630、637和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:518-522、644、651和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:543-547、658、665和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:568-572、672、679和744-751;(e)CDR-L2,

所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:593-597、686、693和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:618-622、700、707和760-765;或

[0598] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:485-489、634、641和712-723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:523-527、648、655和724-735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:548-552、662、669和736-743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:573-577、676、683和744-751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:598-602、690、697和752-759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:623-627、704、711和760-765。

[0599] 33.根据实施方式1和6至13中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0600] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712-723中的任一者所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724-735中的任一者所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736-743中的任一者所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744-751中的任一者所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752-759中的任一者所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760-765中的任一者所示的氨基酸序列;

[0601] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:712、714、716、718、720和722;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:724、726、728、730、732和734;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:736、738、740和742;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:744、746、748和750;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:752、754、756和758;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:760、762和764;

[0602] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:713、715、717、719、721和723;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:725、727、729、731、733和735;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:737、739、741和743;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:745、747、749和751;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:753、755、757和759;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:761、763和765;

[0603] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列;

[0604] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所

述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列;(vi)

[0605] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:712所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:724所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列;

[0606] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:713所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:725所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列;

[0607] (viii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:714所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:726所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列;

[0608] (ix)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:715所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:727所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列;

[0609] (x)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:716所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:728所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:736所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:744所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:752所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列;

[0610] (xi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:717所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:729所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:737所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:745所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:753所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列;

[0611] (xii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:718所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:730所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:738所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:746所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:754所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:762所示的氨基酸序列;

[0612] (xiii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:719所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:731所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:739所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:747所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:755所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:763所示的氨基酸序列;

[0613] (xiv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:720所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:732所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:740所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:748所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:756所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:760所示的氨基酸序列;

[0614] (xv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:721所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:733所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:741所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:749所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:757所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:761所示的氨基酸序列;

[0615] (xvi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:722所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:734所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:742所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:750所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:758所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:764所示的氨基酸序列;或

[0616] (xvii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:723所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:735所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:743所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:751所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:759所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:765所示的氨基酸序列。

[0617] 34.根据实施方式1至4和33中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0618] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:635所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:649所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:663所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:677所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:691所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:705所示的氨基酸序列;

[0619] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:107所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:187所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:307所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:347所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:387所示的氨基酸序列;

[0620] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:105所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:145所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID

NO:185所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:305所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:345所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:385所示的氨基酸序列;

[0621] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:146所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:186所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:306所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:346所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:386所示的氨基酸序列;

[0622] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:148所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:188所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:308所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:348所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:388所示的氨基酸序列;

[0623] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:149所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:189所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:309所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:349所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:389所示的氨基酸序列;或

[0624] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:628所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:642所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:656所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:670所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:684所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:698所示的氨基酸序列。

[0625] 35.根据实施方式1、6至16和33中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0626] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:636所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:650所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:664所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:678所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:692所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:706所示的氨基酸序列;

[0627] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:117所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:157所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:197所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:317所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:357所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:397所示的氨基酸序列;

[0628] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:115所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:155所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:195所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:315所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:355所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-

L3包括SEQ ID NO:395所示的氨基酸序列;

[0629] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:156所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:196所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:316所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:356所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:396所示的氨基酸序列;

[0630] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:198所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:318所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:358所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:398所示的氨基酸序列;

[0631] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:119所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:159所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:199所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:319所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:359所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:399所示的氨基酸序列;或

[0632] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:629所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:643所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:657所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:671所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:685所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:699所示的氨基酸序列。

[0633] 36.根据实施方式1或33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0634] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:637所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:651所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:665所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:679所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:693所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:707所示的氨基酸序列;

[0635] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:482所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:520所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:545所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:570所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:595所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:620所示的氨基酸序列;

[0636] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:480所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:518所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:543所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:568所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:593所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:618所示的氨基酸序列;

[0637] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:481所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,

所述CDR-H2包括SEQ ID NO:519所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:544所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:569所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:594所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:619所示的氨基酸序列;

[0638] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:483所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:521所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:546所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:571所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:596所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:621所示的氨基酸序列;

[0639] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:484所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:522所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:547所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:572所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:597所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:622所示的氨基酸序列;或

[0640] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:630所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:644所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:658所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:672所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:686所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:700所示的氨基酸序列。

[0641] 37.根据实施方式1或33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0642] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:638所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:652所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:666所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:680所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:694所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:708所示的氨基酸序列;

[0643] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:467所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:492所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:530所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:555所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:580所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:605所示的氨基酸序列;

[0644] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:465所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:490所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:528所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:553所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:578所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:603所示的氨基酸序列;

[0645] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:466所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:491所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:529所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:554所示的氨基酸序列;

(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:579所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:604所示的氨基酸序列;

[0646] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:468所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:493所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:531所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:556所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:581所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:606所示的氨基酸序列;

[0647] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:469所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:494所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:532所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:557所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:582所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:607所示的氨基酸序列;或

[0648] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:631所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:645所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:659所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:673所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:687所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:701所示的氨基酸序列。

[0649] 38.根据实施方式1或33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0650] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:639所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:653所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:667所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:681所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:695所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:709所示的氨基酸序列;

[0651] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:472所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:497所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:535所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:560所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:585所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:610所示的氨基酸序列;

[0652] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:470所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:495所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:533所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:558所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:583所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:608所示的氨基酸序列;

[0653] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:471所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:496所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:534所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:559所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:584所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:609所示的氨基酸序列;

[0654] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:473所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:498所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:536所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:561所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:586所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:611所示的氨基酸序列;

[0655] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:474所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:499所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:537所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:562所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:587所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:612所示的氨基酸序列;或

[0656] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:632所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:646所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:660所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:674所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:688所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:702所示的氨基酸序列。

[0657] 39.根据实施方式1或33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0658] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:640所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:654所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:668所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:682所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:696所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:710所示的氨基酸序列;

[0659] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:477所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:515所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:540所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:565所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:590所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:615所示的氨基酸序列;

[0660] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:475所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:513所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:538所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:563所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:588所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:613所示的氨基酸序列;

[0661] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:476所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:514所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:539所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:564所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:589所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:614所示的氨基酸序列;

[0662] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:478所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:516所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:

541所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:566所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:591所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:616所示的氨基酸序列;

[0663] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:479所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:517所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:542所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:567所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:592所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:617所示的氨基酸序列;或

[0664] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:633所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:647所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:661所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:675所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:689所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:703所示的氨基酸序列。

[0665] 40.根据实施方式1或33所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0666] (i)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:641所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:655所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:669所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:683所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:697所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:711所示的氨基酸序列;

[0667] (ii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:487所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:525所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:550所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:575所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:600所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:625所示的氨基酸序列;

[0668] (iii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:485所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:523所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:548所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:573所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:598所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:623所示的氨基酸序列;

[0669] (iv)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:486所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:524所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:549所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:574所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:599所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:624所示的氨基酸序列;

[0670] (v)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:488所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:526所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:551所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:576所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:601所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3

包括SEQ ID NO:626所示的氨基酸序列;

[0671] (vi)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:489所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:527所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:552所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:577所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:602所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:627所示的氨基酸序列;或

[0672] (vii)(a)CDR-H1,所述CDR-H1包括SEQ ID NO:634所示的氨基酸序列;(b)CDR-H2,所述CDR-H2包括SEQ ID NO:648所示的氨基酸序列;(c)CDR-H3,所述CDR-H3包括SEQ ID NO:662所示的氨基酸序列;(d)CDR-L1,所述CDR-L1包括SEQ ID NO:676所示的氨基酸序列;(e)CDR-L2,所述CDR-L2包括SEQ ID NO:690所示的氨基酸序列;和/或(f)CDR-L3,所述CDR-L3包括SEQ ID NO:704所示的氨基酸序列。

[0673] 41.根据实施方式1至40中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0674] (i)(a)免疫球蛋白可变区重链(VH),所述VH包括与以下中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)免疫球蛋白可变区轻链(VL),所述VL包括与以下中的任一者具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30;

[0675] (ii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:1具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:3具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0676] (iii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:2具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:4具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0677] (iv)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:5具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:7具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0678] (v)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:6具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:8具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0679] (vi)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:9具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:11具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0680] (vii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:10具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:12具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0681] (viii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:13具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:15具有至少约90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列;

[0682] (ix)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:14具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:16具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;

[0683] (x)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:23具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:24具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;

[0684] (xi)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:25具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:26具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;

[0685] (xii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:27具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:28具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;

[0686] (xiii)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:29具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:30具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;或

[0687] (xiv)(a)VH,所述VH包括与SEQ ID NO:31具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括与SEQ ID NO:32具有至少约90％、95％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0688] 42.根据实施方式1、33和41中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包括:

[0689] (i)(a)VH,所述VH包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、2、5、6、9、10、13、14、17、19、21、23、25、27、29和31;和/或(b)VL,所述VL包括以下中的任一者所示的氨基酸序列:SEQ ID NO:3、4、7、8、11、12、15、16、18、20、22、24、26、28和30;

[0690] (ii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列;

[0691] (iii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列;

[0692] (iv)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:7所示的氨基酸序列;

[0693] (v)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:8所示的氨基酸序列;

[0694] (vi)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列;

[0695] (vii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列;

[0696] (viii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列;

[0697] (ix)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列;

[0698] (x)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列;

[0699] (xi)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:26所示的氨基酸序列;

[0700] (xii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:27所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:28所示的氨基酸序列;

[0701] (xiii)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列;或

[0702] (xiv)(a)VH,所述VH包括SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列;和/或(b)VL,所述VL包括SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列。

[0703] 43.根据实施方式1至42中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其进一步包括IgG恒定区。

[0704] 44.根据实施方式1至43中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其进一步包括IgG恒定区,所述IgG恒定区与人IgG相比具有降低的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)功能和/或与人IgG相比具有降低的补体依赖性细胞毒性(CDC)。

[0705] 45.根据实施方式43或44所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括与由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列具有80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0706] 46.根据实施方式43至45中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述恒定区包括由SEQ ID NO:500-512中的任一者所示的氨基酸序列。

[0707] 47.根据实施方式1至46中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其包括恒定区,所述恒定区具有与根据EU编号的以下相对应的氨基酸序列变体:(a)297A、297Q、297G或297D;(b)279F、279K或279L;(c)228P;(d)235A、235E、235G、235Q、235R或235S;(e)237A、237E、237K、237N或237R;(f)234A、234V或234F;(g)233P;(h)328A;(i)327Q或327T;(j)329A、329G、329Y或329R;(k)331S;(l)236F或236R;(m)238A、238E、238G、238H、238I、238V、238W或238Y;(n)248A;(o)254D、254E、254G、254H、254I、254N、254P、254Q、254T或254V;(p)255N;(q)256H、256K、256R或256V;(r)264S;(s)265H、265K、265S、265Y或265A;(t)267G、267H、267I或267K;(u)268K;(v)269N或269Q;(w)270A、270G、270M或270N;(x)271T;(y)272N;(z)292E、292F、292G或292I;(aa)293S;(bb)301W;(cc)304E;(dd)311E、311G或311S;(ee)316F;(ff)328V;(gg)330R;(hh)339E或339L;(ii)343I或343V;(jj)373A、373G或373S;(kk)376E、376W或376Y;(ll)380D;(mm)382D或382P;(nn)385P;(oo)424H、424M或424V;(pp)434I;(qq)438G;(rr)439E、439H或439Q;(ss)440A、440D、440E、440F、440M、440T或440V;(tt)E233P;(uu)L235E;(vv)L234A和L235A、(ww)L234A、L235A和G237A、(xx)L234A、L235A和P329G;(yy)L234F、L235E和P331S;(zz)L234A、L235E和G237A;(aaa)L234A、L235E、G237A和P331S;(bbb)L234A、L235A、G237A、P238S、H268A、A330S和P331S;(ccc)L234A、L235A和P329A;(ddd)G236R和L328R;(eee)G237A;(fff)F241A;(ggg)V264A;(hhh)D265A;(iii)D265A和N297A;(jjj)D265A和N297G;(kkk)D270A;(lll)A330L;(mmm)P331A或P331S或(nnn)(a)-(mmm)的任何组合。

[0708] 48.根据实施方式1至47中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或

其抗原结合片段是IgG抗体。

[0709] 49.根据实施方式48所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述IgG抗体是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。

[0710] 50.根据实施方式1至49中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是人的、嵌合的或人源化的。

[0711] 51.根据实施方式1至50中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$、单结构域抗体或单链可变片段(scFv)。

[0712] 52.根据实施方式1至51中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是双特异性或多特异性抗体。

[0713] 53.根据实施方式1至52中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与和CD30相互作用的CD30L的一个或多个氨基酸残基结合。

[0714] 54.根据实施方式1至53中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段抑制CD30L与CD30之间的结合相互作用。

[0715] 55.根据实施方式1至53中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段阻断CD30L与CD30之间的结合相互作用。

[0716] 56.根据实施方式54或55所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抑制或阻断是在ELISA测定、利用表达CD30L的细胞的细胞结合测定或表面等离子体共振(SPR)测定中确定的。

[0717] 57.根据实施方式1至56中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与CD30L特异性结合。

[0718] 58.根据实施方式1至57中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段:(i)在基于细胞的测定中抑制白介素-8分泌;(ii)在基于细胞的测定中抑制白介素-6分泌;或者(iii)(i)和(ii)两者。

[0719] 59.根据实施方式1至57中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段:(i)在基于细胞的测定中阻断白介素-8分泌;(ii)在基于细胞的测定中阻断白介素-6分泌;或者(iii)(i)和(ii)两者。

[0720] 60.根据实施方式58或59所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述基于细胞的测定是利用表达CD30的细胞和表达CD30L的细胞的双细胞测定。

[0721] 61.根据实施方式1至60中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段与以下结合:(i)人CD30L;(ii)食蟹猴CD30L;或者(iii)人CD30L和食蟹猴CD30L两者。

[0722] 62.根据实施方式1至61中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不超过60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000pM的解离平衡常数(K_D)与CD30L结合。

[0723] 63.根据实施方式1至62中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以至少0.1×10^6、0.2×10^6、0.3×10^6、0.4×10^6、0.5×10^6、0.6×10^6、0.7×10^6、0.8×10^6、0.9×10^6、1.0×10^6、1.1×10^6、1.2×10^6、1.3×10^6、1.4×10^6、1.5×10^6或$1.55\times10^6 M^{-1}S^{-1}$的缔合速率常数($k_{on}$)与CD30L结合。

[0724] 64.根据实施方式1至63中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段以不超过1.4×10^{-4}、1.41×10^{-4}、1.5×10^{-4}、1.6×10^{-4}、1.7×10^{-4}、1.8×10^{-4}、1.9×10^{-4}、2.0×10^{-4}、2.1×10^{-4}、2.2×10^{-4}、2.3×10^{-4}、2.4×10^{-4}、2.5×10^{-4}、2.6×10^{-4}、2.7×10^{-4}、2.8×10^{-4}、2.9×10^{-4}、3.0×10^{-4}、3.1×10^{-4}、3.2×10^{-4}、3.3×10^{-4}、3.4×10^{-4}或$3.5\times10^{-4}S^{-1}$的解离速率常数(k_{off})与CD30L结合。

[0725] 65.根据实施方式1至64中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是重组抗体或其抗原结合片段。

[0726] 66.根据实施方式1至65中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段是分离的抗体或其抗原结合片段。

[0727] 67.一种核酸,其编码根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段。

[0728] 68.一种细胞,其包括根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段或根据实施方式67所述的核酸。

[0729] 69.根据实施方式68所述的细胞,其中所述细胞是真核细胞。

[0730] 70.根据实施方式68所述的细胞,其中所述细胞是原核细胞。

[0731] 71.根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其用于抑制CD30L与CD30的结合的方法中。

[0732] 72.根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其用于抑制细胞中的CD30信号传导的激活的方法中。

[0733] 73.根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其用于抑制促炎细胞因子蛋白的激活、表达和/或分泌的方法中。

[0734] 74.根据实施方式73所述的方法,其中所述促炎细胞因子蛋白是白介素-8和/或白介素-6。

[0735] 75.根据实施方式74所述的方法,其中所述白介素-8由T淋巴细胞表达或释放。

[0736] 76.根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其用于治疗有需要的个体的自身免疫性疾病。

[0737] 77.根据实施方式76所述的用于所述用途的抗体或其抗原结合片段,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。

[0738] 78.根据实施方式77所述的用于所述用途的抗体或其抗原结合片段,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(Crohn's Disease,CD)。

[0739] 79.一种治疗或改善有需要的个体的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述个体施用根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,由此治疗或改善所述自身免疫性疾病。

[0740] 80.根据实施方式79所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。

[0741] 81.根据实施方式80所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0742] 82.一种用于抑制和/或减少患有炎症性或自身免疫性病症的个体的CD30L与CD30的结合的方法,所述方法包括向患有所述炎症性或自身免疫性病症的所述个体施用根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,由此抑制和/或减少所述CD30L与

CD30的结合。

[0743] 83.根据实施方式82所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。

[0744] 84.根据实施方式83所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。

[0745] 85.根据实施方式84所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0746] 86.一种减少和/或抑制个体的炎症的方法,所述方法包括向所述个体施用根据实施方式1至66中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,由此减少和/或抑制炎症。

[0747] 87.根据实施方式86所述的方法,其中减少和/或抑制炎症包括减少86所述个体或所述个体的组织中的促炎细胞因子的表达或分泌的量。

[0748] 88.根据实施方式86或87所述的方法,其中减少和/或抑制炎症包括减少所述个体的T淋巴细胞的促炎细胞因子表达或分泌的量。

[0749] 89.根据实施方式87或88所述的方法,其中所述促炎细胞因子包括白介素-8。

[0750] 90.根据实施方式86至89中任一项所述的方法,其中所述个体患有自身免疫性疾病。

[0751] 91.根据实施方式90所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是肠易激性疾病。

[0752] 92.根据实施方式91所述的方法,其中所述肠易激性疾病包括溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩氏病(CD)。

[0753] 虽然本文已经示出和描述本发明的优选实施例,但对于本领域技术人员明显的是此类实施例仅借助于实例提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和取代。应当理解,本文描述的本发明实施例的各种替代方案可用于实践本发明。所附权利要求书旨在限定本发明的范围,并且由此覆盖这些权利要求和其等效物的范围内的方法和结构。

[0754] 6.序列表

[0755] 表25:序列表

[0756]

SEQ ID	序列	描述 1	描述 2	描述 3
1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGYYWSWIRQPPVKGLEWIGYIFYSGYTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRWDFDYWGQGALVTVSS	克隆_1_VH_亲本		
2	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISGYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIFYSGYTKYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDRWDFDYWGQGTLVTVSS	克隆_1_VH_种系的		
3	AIQMTQSPSYLSASVGDRVTIACRASQGIRNNLGWYQQKPGKAPKLLIYAESSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPYTFGQGTKLEIK	克隆_1_VL_亲本		
4	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNNLGWYQQKPGKAPKLLIYAESSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPYTFGQGTKLEIK	克隆_1_VL_种系的		
5	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWRSGNIGYAGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRPEDSALYYCAKDKGIGFNWNYEGFDYWGQGTLVTVSS	克隆_2_VH_亲本		
6	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFNFDDYAMHW	克隆_2_VH_种		

[0757]

	VRQAPGKGLEWVSGISWR SGNIGYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAED TALYYCAKDKGIGFNWNY EGFDYWGQGTLVTVSS	系的		
7	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQGISNHLAWF QQKPGKAPKSLIYAASSL QSGVPSKFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQ YVTYPLTFGGGTKVEIK	克隆_2_VL_亲本		
8	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQGISNHLAWF QQKPGKAPKSLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQ YVTYPLTFGGGTKVEIK	克隆_2_VL_种系的		
9	QVQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSISGYYWSW IRQPPVKGLEWIGYIFYS GYTKYNPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDRWDFDYWGQG ALVTVSS	克隆_3_VH_亲本		
10	QVQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGGSISGYYWSW IRQPPGKGLEWIGYIFYS GYTKYNPSLKSRVTISVD TSKNQFSLKLSSVTAADT AVYYCARDRWDFDYWGQG TLVTVSS	克隆_3_VH_种系的		
11	DIVMTQSPLSLPVTPGEP ASFSCRSSQSLLHSNGYN YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAADVGV YYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK	克隆_3_VL_亲本		
12	DIVMTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYN	克隆_3_VL_种		

	YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK	系的		
13	*QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFPFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVTFIWFD GNNKDYADSVKGRFSVSR DNSKNTLYLQMNSLRADD TAVYYCARNGVYYGSGAY VDYWGQGTLVTVSS*	*克隆_4_VH_亲本*		
14	*QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFPFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVTFIWFD GNNKDYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARNGVYYGSGAY VDYWGQGTLVTVSS*	克隆_4_VH_种系的		
15	DIVMTQSPLSLPVTPGEP ASFSCRSSQSLLHSNGYN YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAADVGV YYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK	克隆_4_VL_亲本		
16	DIVMTQSPLSLPVTPGEP ASISCRSSQSLLHSNGYN YLDWYLQKPGQSPQLLIY LGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGV YYCMQALQTPRTFGQGTK VEIK	克隆_4_VL_种系的		
17	QVQLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFTFSIYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWYD GSNKYYVDSVKGRFTISR DNSKNSLYLQMNSLRAED TAVYYCAREGNLFDYWGQ GTLVTVSS	克隆_59_VH		

[0758]

[0759]

18	DIQMTQSPSTLSASVGDR VTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYKASSL ESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLKPDDFATYYCQQ YKSYYTFGQGTKLEIK	克隆 _59_VL		
19	QVHLVESGGGVVQPGRSL RLSCAASGFAFNIYGMHW VRQAPGKGLEWVAVISYD GSNKVYADSVKGRFSISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKSGGITMVRGV FDYWGQGTLVTVSS	克隆 _60_VH		
20	DIQMTQSPSSLPASVGDR VTITCRASQGIRNDLGWY QQKPGKAPKRLIHAASSL HSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQ HNRYPITFGQGTRLEIK	克隆 _60_VL		
21	QITLKESGPTLVKPTQTL TLTCTFSGFSLSTSGVGV GWIRQPPGKALEWLALIY WNDDKRYSPSLKSRLTIT KDTSKNQVVLTMTNMDPV DTATYYCAHRRTTTVTIY YYYMDVWGKGTTVTVSS	克隆 _61_VH		
22	EIVMTQSPATLSVSPGER ATLSCRASQSVSSNLAWY QQKPGQAPRLLIYGASTR ATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQ YNNWPFTFGPGTKVDIK	克隆 _61_VL		
23	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFMFSSYSMNW VRQAPGKGLEWVSYISSS SSTIYDADSVKGRFTISR DDAKNSLYLQMNSLRDED TAVYYCTREAYPGYYYNY MDVWGKGTTVTVSS	克隆 _63_VH		
24	DIQMTQSPSSLSASVGDR	克隆		

[0760]

	VTITCRASQSISSRLAWY QQKPGKAPNLLIYKASNL ESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQ YNSYSRTFGQGTKVEIK	_63_VL		
25	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFSNYAMTW VRQAPGKGLEWVSAISGF GGSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKDHDYYAFDYW GQGTLVTVSS	克隆 _64_VH		
26	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAVSSL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPYTFGQGTKLEIK	克隆 _64_VL		
27	EVQLVESGGGLVQPGGSL KLSCAASGFTFSNYAMTW VRQAPGKGLEWVSAISGY GGSTYYAASVKGRFTISR DNSKNTLFLQMNSLRAED TAVYYCAKDHDYYAFDYW GQGTLVPVSS	克隆 _65_VH		
28	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQSINSYLNWY QQKPGKAPKLLIYSASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQ SYSTPYTFGQGTKLEIK	克隆 _65_VL		
29	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCEVSGFTFSSYDMHW VRQVTGTGLEWVSSIGIG GDTYYPGSVKGRFTISRE NAKNSLYLQMNSLRGGDT GVYYCARGEWDLLWYFMD VWGKGTTVTVSS	克隆 _80_VH		
30	DIQMTQSPSSLSASIGDR VTITCRASQGISSWLAWY	克隆 _80_VL		

[0761]

	QQKPGKAPKLLIYAASSL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQ ANSFPLTFGGGTKVEIK			
31	EVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAVSGITFSNAWMSW VRQAPGKGLEWVGRIKSK TYGGTTDYAAPVKGRFII SRDDSKDTLYLQMNSLKT EDTAIYYCTTDPWNYVNY NYFMDVWGKGTTVTVSS	克隆 _82_VH		
32	DIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCRASQDIRNYLAWY QQKPGKITHLLVYAASTL QSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINSLQPEDVATYYCQN YFSVPLTFGGGTKVEIK	克隆 _82_VL		
33	MDPGLQQALNGMAPPGDT AMHVPAGSVASHLGTTSR SYFYLTTATLALCLVFTV ATIMVLVVQRTDSIPNSP DNVPLKGGNCSEDLLCIL KRAPFKKSWAYLQVAKHL NKTKLSWNKDGILHGVRY QDGNLVIQFPGLYFIICQ LQFLVQCPNNSVDLKLEL LINKHIKKQALVTVCESG MQTKHVYQNLSQFLLDYL QVNTTISVNVDTFQYIDT STFPLENVLSIFLYSNSD	CD30L 全长序列		
34	QRTDSIPNSPDNVPLKGG NCSEDLLCILKRAPFKKS WAYLQVAKHLNKTKLSWN KDGILHGVRYQDGNLVIQ FPGLYFIICQLQFLVQCP NNSVDLKLELLINKHIKK QALVTVCESGMQTKHVYQ NLSQFLLDYLQVNTTISV NVDTFQYIDTSTFPLENV LSIFLYSNSD	CD30L 胞外结构域序列		

[0762]

766	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQPAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTVTVSS	参考-1（Ref1）_VH		
767	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGVYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSSYTSRSTWVFGGGTKLTVL	参考-1（Ref1）_VL		
768	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYIWSWIRQPAGKGLEWIGRIYASGNTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSMTAADTAVYYCARDYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	参考-1（Ref1）_重链（HC）		

[0763]

	769	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGVYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYYCSSYTSRSTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	参考-1（Ref1）_轻链（LC）		
	100	GGSISGY	克隆_1	Chothia	CDR-H1
	101	GGSISGYYWS		AbM	
	102	GYYWS		Kabat	
	103	SGYYWS		Contact	
	104	GGSISGYY		IMGT	
	105	GGSISGY	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-H1
	106	GGSISGYYWS		AbM	
	107	GYYWS		Kabat	
	108	SGYYWS		Contact	
	109	GGSISGYY		IMGT	
	110	GFNFDDY	克隆_2	Chothia	CDR-H1
	111	GFNFDDYAMH		AbM	
	112	DYAMH		Kabat	
	113	DDYAMH		Contact	
	114	GFNFDDYA		IMGT	
	115	GFNFDDY	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-H1
	116	GFNFDDYAMH		AbM	
	117	DYAMH		Kabat	
	118	DDYAMH		Contact	
	119	GFNFDDYA		IMGT	
	120	GGSISGY	克隆_3	Chothia	CDR-H1

[0764]

121	GGSISGYYWS		AbM	
122	GYYWS		Kabat	
123	SGYYWS		Contact	
124	GGSISGYY		IMGT	
125	GGSISGY	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-H1
126	GGSISGYYWS		AbM	
127	GYYWS		Kabat	
128	SGYYWS		Contact	
129	GGSISGYY		IMGT	
130	GFPFSSY	克隆_4	Chothia	CDR-H1
131	GFPFSSYGMH		AbM	
132	SYGMH		Kabat	
133	SSYGMH		Contact	
134	GFPFSSYG		IMGT	
135	GFPFSSY	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-H1
136	GFPFSSYGMH		AbM	
137	SYGMH		Kabat	
138	SSYGMH		Contact	
139	GFPFSSYG		IMGT	
140	FYSGY	克隆_1	Chothia	CDR-H2
141	YIFYSGYTK		AbM	
142	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
143	WIGYIFYSGYTK		Contact	
144	IFYSGYT		IMGT	
145	FYSGY	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-H2
146	YIFYSGYTK		AbM	
147	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
148	WIGYIFYSGYTK		Contact	
149	IFYSGYT		IMGT	
150	SWRSGN	克隆_2	Chothia	CDR-H2

[0765]

151	GISWRSGNIG		AbM	
152	GISWRSGNIGYAGSVKG		Kabat	
153	WVSGISWRSGNIG		Contact	
154	ISWRSGNI		IMGT	
155	SWRSGN	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-H2
156	GISWRSGNIG		AbM	
157	GISWRSGNIGYADSVKG		Kabat	
158	WVSGISWRSGNIG		Contact	
159	ISWRSGNI		IMGT	
160	FYSGY	克隆_3	Chothia	CDR-H2
161	YIFYSGYTK		AbM	
162	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
163	WIGYIFYSGYTK		Contact	
164	IFYSGYT		IMGT	
165	FYSGY	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-H2
166	YIFYSGYTK		AbM	
167	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
168	WIGYIFYSGYTK		Contact	
169	IFYSGYT		IMGT	
170	WFDGNN	克隆_4	Chothia	CDR-H2
171	FIWFDGNNKD		AbM	
172	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
173	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
174	IWFDGNNK		IMGT	
175	WFDGNN	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-H2
176	FIWFDGNNKD		AbM	
177	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
178	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
179	IWFDGNNK		IMGT	
180	DRWDFDY	克隆_1	Chothia	CDR-H3

[0766]

181	DRWDFDY		AbM	
182	DRWDFDY		Kabat	
183	ARDRWDFD		Contact	
184	ARDRWDFDY		IMGT	
185	DRWDFDY	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-H3
186	DRWDFDY		AbM	
187	DRWDFDY		Kabat	
188	ARDRWDFD		Contact	
189	ARDRWDFDY		IMGT	
190	DKGIGFNWNYEGFDY	克隆_2	Chothia	CDR-H3
191	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
192	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
193	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
194	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
195	DKGIGFNWNYEGFDY	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-H3
196	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
197	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
198	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
199	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
200	DRWDFDY	克隆_3	Chothia	CDR-H3
201	DRWDFDY		AbM	
202	DRWDFDY		Kabat	
203	ARDRWDFD		Contact	
204	ARDRWDFDY		IMGT	
205	DRWDFDY	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-H3
206	DRWDFDY		AbM	
207	DRWDFDY		Kabat	
208	ARDRWDFD		Contact	
209	ARDRWDFDY		IMGT	
210	NGVYYGSGAYVDY	克隆_4	Chothia	CDR-H3

	211	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
	212	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
	213	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
	214	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
	215	NGVYYGSGAYVDY	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-H3
	216	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
	217	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
	218	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
	219	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
	220	GFTFSIY	克隆_59	Chothia	CDR-H1
	221	GFTFSIYGMH		AbM	
	222	IYGMH		Kabat	
	223	SIYGMH		Contact	
	224	GFTFSIYG		IMGT	
	225	GFAFNIY	克隆_60	Chothia	CDR-H1
[0767]	226	GFAFNIYGMH		AbM	
	227	IYGMH		Kabat	
	228	NIYGMH		Contact	
	229	GFAFNIYG		IMGT	
	230	GFSLSTSGV	克隆_61	Chothia	CDR-H1
	231	GFSLSTSGVGVG		AbM	
	232	TSGVGVG		Kabat	
	233	STSGVGVG		Contact	
	234	GFSLSTSGVG		IMGT	
	235	WYDGSN	克隆_59	Chothia	CDR-H2
	236	VIWYDGSNKY		AbM	
	237	VIWYDGSNKYYVDSVKG		Kabat	
	238	WVAVIWYDGSNKY		Contact	
	239	IWYDGSNK		IMGT	
	240	SYDGSN	克隆_60	Chothia	CDR-H2
	241	VISYDGSNKV		AbM	
	242	VISYDGSNKVYADSVKG		Kabat	

[0768]

243	WVAVISYDGSNKV		Contact	
244	ISYDGSNK		IMGT	
245	YWNDD	克隆_61	Chothia	CDR-H2
246	LIYWNDDKR		AbM	
247	LIYWNDDKRYSPSLKS		Kabat	
248	WLALIYWNDDKR		Contact	
249	IYWNDDK		IMGT	
250	EGNLFDY	克隆_59	Chothia	CDR-H3
251	EGNLFDY		AbM	
252	EGNLFDY		Kabat	
253	AREGNLFD		Contact	
254	AREGNLFDY		IMGT	
255	SGGITMVRGVFDY	克隆_60	Chothia	CDR-H3
256	SGGITMVRGVFDY		AbM	
257	SGGITMVRGVFDY		Kabat	
258	AKSGGITMVRGVFD		Contact	
259	AKSGGITMVRGVFDY		IMGT	
260	RRTTTVTIYYYYMDV	克隆_61	Chothia	CDR-H3
261	RRTTTVTIYYYYMDV		AbM	
262	RRTTTVTIYYYYMDV		Kabat	
263	AHRRTTTVTIYYYYMD		Contact	
264	AHRRTTTVTIYYYYMDV		IMGT	
300	RASQGIRNNLG	克隆_1	Chothia	CDR-L1
301	RASQGIRNNLG		AbM	
302	RASQGIRNNLG		Kabat	
303	RNNLGWY		Contact	
304	QGIRNN		IMGT	
305	RASQGIRNNLG	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-L1
306	RASQGIRNNLG		AbM	
307	RASQGIRNNLG		Kabat	
308	RNNLGWY		Contact	
309	QGIRNN		IMGT	

[0769]

310	RASQGISNHLA	克隆_2	Chothia	CDR-L1
311	RASQGISNHLA		AbM	
312	RASQGISNHLA		Kabat	
313	SNHLAWF		Contact	
314	QGISNH		IMGT	
315	RASQGISNHLA	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-L1
316	RASQGISNHLA		AbM	
317	RASQGISNHLA		Kabat	
318	SNHLAWF		Contact	
319	QGISNH		IMGT	
320	RSSQSLLHSNGYNYLD	克隆_3	Chothia	CDR-L1
321	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
322	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
323	LHSNGYNYLDWY		Contact	
324	QSLLHSNGYNY		IMGT	
325	RSSQSLLHSNGYNYLD	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-L1
326	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
327	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
328	LHSNGYNYLDWY		Contact	
329	QSLLHSNGYNY		IMGT	
330	RSSQSLLHSNGYNYLD	克隆_4	Chothia	CDR-L1
331	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
332	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
333	LHSNGYNYLDWY		Contact	
334	QSLLHSNGYNY		IMGT	
335	RSSQSLLHSNGYNYLD	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-L1
336	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
337	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
338	LHSNGYNYLDWY		Contact	
339	QSLLHSNGYNY		IMGT	

[0770]

340	AESSLQS	克隆_1	Chothia	CDR-L2
341	AESSLQS		AbM	
342	AESSLQS		Kabat	
343	LLIYAESSLQ		Contact	
344	AE		IMGT	
345	AESSLQS	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-L2
346	AESSLQS		AbM	
347	AESSLQS		Kabat	
348	LLIYAESSLQ		Contact	
349	AE		IMGT	
350	AASSLQS	克隆_2	Chothia	CDR-L2
351	AASSLQS		AbM	
352	AASSLQS		Kabat	
353	SLIYAASSLQ		Contact	
354	AA		IMGT	
355	AASSLQS	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-L2
356	AASSLQS		AbM	
357	AASSLQS		Kabat	
358	SLIYAASSLQ		Contact	
359	AA		IMGT	
360	LGSNRAS	克隆_3	Chothia	CDR-L2
361	LGSNRAS		AbM	
362	LGSNRAS		Kabat	
363	LLIYLGSNRA		Contact	
364	LG		IMGT	
365	LGSNRAS	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-L2
366	LGSNRAS		AbM	
367	LGSNRAS		Kabat	
368	LLIYLGSNRA		Contact	
369	LG		IMGT	

[0771]

370	LGSNRAS	克隆_4	Chothia	CDR-L2
371	LGSNRAS		AbM	
372	LGSNRAS		Kabat	
373	LLIYLGSNRA		Contact	
374	LG		IMGT	
375	LGSNRAS	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-L2
376	LGSNRAS		AbM	
377	LGSNRAS		Kabat	
378	LLIYLGSNRA		Contact	
379	LG		IMGT	
380	LQDFNYPYT	克隆_1	Chothia	CDR-L3
381	LQDFNYPYT		AbM	
382	LQDFNYPYT		Kabat	
383	LQDFNYPY		Contact	
384	LQDFNYPYT		IMGT	
385	LQDFNYPYT	克隆_1_种系的	Chothia	CDR-L3
386	LQDFNYPYT		AbM	
387	LQDFNYPYT		Kabat	
388	LQDFNYPY		Contact	
389	LQDFNYPYT		IMGT	
390	QQYVTYPLT	克隆_2	Chothia	CDR-L3
391	QQYVTYPLT		AbM	
392	QQYVTYPLT		Kabat	
393	QQYVTYPL		Contact	
394	QQYVTYPLT		IMGT	
395	QQYVTYPLT	克隆_2_种系的	Chothia	CDR-L3
396	QQYVTYPLT		AbM	
397	QQYVTYPLT		Kabat	
398	QQYVTYPL		Contact	
399	QQYVTYPLT		IMGT	

[0772]

400	MQALQTPRT	克隆_3	Chothia	CDR-L3
401	MQALQTPRT		AbM	
402	MQALQTPRT		Kabat	
403	MQALQTPR		Contact	
404	MQALQTPRT		IMGT	
405	MQALQTPRT	克隆_3_种系的	Chothia	CDR-L3
406	MQALQTPRT		AbM	
407	MQALQTPRT		Kabat	
408	MQALQTPR		Contact	
409	MQALQTPRT		IMGT	
410	MQALQTPRT	克隆_4	Chothia	CDR-L3
411	MQALQTPRT		AbM	
412	MQALQTPRT		Kabat	
413	MQALQTPR		Contact	
414	MQALQTPRT		IMGT	
415	MQALQTPRT	克隆_4_种系的	Chothia	CDR-L3
416	MQALQTPRT		AbM	
417	MQALQTPRT		Kabat	
418	MQALQTPR		Contact	
419	MQALQTPRT		IMGT	
420	RASQSISSWLA	克隆_59	Chothia	CDR-L1
421	RASQSISSWLA		AbM	
422	RASQSISSWLA		Kabat	
423	SSWLAWY		Contact	
424	QSISSW		IMGT	
425	RASQGIRNDLG	克隆_60	Chothia	CDR-L1
426	RASQGIRNDLG		AbM	
427	RASQGIRNDLG		Kabat	
428	RNDLGWY		Contact	
429	QGIRND		IMGT	
430	RASQSVSSNLA	克隆_61	Chothia	CDR-L1

	431	RASQSVSSNLA		AbM	
	432	RASQSVSSNLA		Kabat	
	433	SSNLAWY		Contact	
	434	QSVSSN		IMGT	
	435	KASSLES	克隆_59	Chothia	CDR-L2
	436	KASSLES		AbM	
	437	KASSLES		Kabat	
	438	LLIYKASSLE		Contact	
	439	KA		IMGT	
	440	AASSLHS	克隆_60	Chothia	CDR-L2
	441	AASSLHS		AbM	
	442	AASSLHS		Kabat	
	443	RLIHAASSLH		Contact	
	444	AA		IMGT	
	445	GASTRAT	克隆_61	Chothia	CDR-L2
	446	GASTRAT		AbM	
[0773]	447	GASTRAT		Kabat	
	448	LLIYGASTRA		Contact	
	449	GA		IMGT	
	450	QQYKSYYT	克隆_59	Chothia	CDR-L3
	451	QQYKSYYT		AbM	
	452	QQYKSYYT		Kabat	
	453	QQYKSYY		Contact	
	454	QQYKSYYT		IMGT	
	455	LQHNRYPIT	克隆_60	Chothia	CDR-L3
	456	LQHNRYPIT		AbM	
	457	LQHNRYPIT		Kabat	
	458	LQHNRYPI		Contact	
	459	LQHNRYPIT		IMGT	
	460	QQYNNWPFT	克隆_61	Chothia	CDR-L3
	461	QQYNNWPFT		AbM	
	462	QQYNNWPFT		Kabat	
	463	QQYNNWPF		Contact	

	464	QQYNNWPFT		IMGT	
	465	GFMFSSY	克隆_63	Chothia	CDR-H1
	466	GFMFSSYSMN		AbM	
	467	SYSMN		Kabat	
	468	SSYSMN		Contact	
	469	GFMFSSYS		IMGT	
	470	GFTFSNY	克隆_64	Chothia	CDR-H1
	471	GFTFSNYAMT		AbM	
	472	NYAMT		Kabat	
	473	SNYAMT		Contact	
	474	GFTFSNYA		IMGT	
	475	GFTFSNY	克隆_65	Chothia	CDR-H1
	476	GFTFSNYAMT		AbM	
	477	NYAMT		Kabat	
	478	SNYAMT		Contact	
	479	GFTFSNYA		IMGT	
[0774]	480	GFTFSSY	克隆_80	Chothia	CDR-H1
	481	GFTFSSYDMH		AbM	
	482	SYDMH		Kabat	
	483	SSYDMH		Contact	
	484	GFTFSSYD		IMGT	
	485	GITFSNA	克隆_82	Chothia	CDR-H1
	486	GITFSNAWMS		AbM	
	487	NAWMS		Kabat	
	488	SNAWMS		Contact	
	489	GITFSNAW		IMGT	
	490	SSSSST	克隆_63	Chothia	CDR-H2
	491	YISSSSSTIY		AbM	
	492	YISSSSSTIYDADSVKG		Kabat	
	493	WVSYISSSSSTIY		Contact	
	494	ISSSSSTI		IMGT	
	495	SGFGGS	克隆_64	Chothia	CDR-H2
	496	AISGFGGSTY		AbM	

[0775]

497	AISGFGGSTYYADSVKG		Kabat	
498	WVSAISGFGGSTY		Contact	
499	ISGFGGST		IMGT	
513	SGYGGS	克隆_65	Chothia	CDR-H2
514	AISGYGGSTY		AbM	
515	AISGYGGSTYYAASVKG		Kabat	
516	WVSAISGYGGSTY		Contact	
517	ISGYGGST		IMGT	
518	GIGGD	克隆_80	Chothia	CDR-H2
519	SIGIGGDTY		AbM	
520	SIGIGGDTYYPGSVKG		Kabat	
521	WVSSIGIGGDTY		Contact	
522	IGIGGDT		IMGT	
523	KSKTYGGT	克隆_82	Chothia	CDR-H2
524	RIKSKTYGGTTD		AbM	
525	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG		Kabat	
526	WVGRIKSKTYGGTTD		Contact	
527	IKSKTYGGTT		IMGT	
528	EAYPGYYYNYMDV	克隆_63	Chothia	CDR-H3
529	EAYPGYYYNYMDV		AbM	
530	EAYPGYYYNYMDV		Kabat	
531	TREAYPGYYYNYMD		Contact	
532	TREAYPGYYYNYMDV		IMGT	
533	DHDYYAFDY	克隆_64	Chothia	CDR-H3
534	DHDYYAFDY		AbM	
535	DHDYYAFDY		Kabat	
536	AKDHDYYAFD		Contact	
537	AKDHDYYAFDY		IMGT	
538	DHDYYAFDY	克隆_65	Chothia	CDR-H3
539	DHDYYAFDY		AbM	
540	DHDYYAFDY		Kabat	
541	AKDHDYYAFD		Contact	

	542	AKDHDYYAFDY		IMGT	
	543	GEWDLLWYFMDV	克隆_80	Chothia	CDR-H3
	544	GEWDLLWYFMDV		AbM	
	545	GEWDLLWYFMDV		Kabat	
	546	ARGEWDLLWYFMD		Contact	
	547	ARGEWDLLWYFMDV		IMGT	
	548	DPWNYVNYNYFMDV	克隆_82	Chothia	CDR-H3
	549	DPWNYVNYNYFMDV		AbM	
	550	DPWNYVNYNYFMDV		Kabat	
	551	TTDPWNYVNYNYFMD		Contact	
	552	TTDPWNYVNYNYFMDV		IMGT	
	553	RASQSISSRLA	克隆_63	Chothia	CDR-L1
	554	RASQSISSRLA		AbM	
	555	RASQSISSRLA		Kabat	
	556	SSRLAWY		Contact	
	557	QSISSR		IMGT	
[0776]	558	RASQSISSYLN	克隆_64	Chothia	CDR-L1
	559	RASQSISSYLN		AbM	
	560	RASQSISSYLN		Kabat	
	561	SSYLNWY		Contact	
	562	QSISSY		IMGT	
	563	RASQSINSYLN	克隆_65	Chothia	CDR-L1
	564	RASQSINSYLN		AbM	
	565	RASQSINSYLN		Kabat	
	566	NSYLNWY		Contact	
	567	QSINSY		IMGT	
	568	RASQGISSWLA	克隆_80	Chothia	CDR-L1
	569	RASQGISSWLA		AbM	
	570	RASQGISSWLA		Kabat	
	571	SSWLAWY		Contact	
	572	QGISSW		IMGT	
	573	RASQDIRNYLA	克隆_82	Chothia	CDR-L1
	574	RASQDIRNYLA		AbM	

	575	RASQDIRNYLA		Kabat	
	576	RNYLAWY		Contact	
	577	QDIRNY		IMGT	
	578	KASNLES	克隆_63	Chothia	CDR-L2
	579	KASNLES		AbM	
	580	KASNLES		Kabat	
	581	LLIYKASNLE		Contact	
	582	KA		IMGT	
	583	AVSSLQS	克隆_64	Chothia	CDR-L2
	584	AVSSLQS		AbM	
	585	AVSSLQS		Kabat	
	586	LLIYAVSSLQ		Contact	
	587	AV		IMGT	
	588	SASSLQS	克隆_65	Chothia	CDR-L2
	589	SASSLQS		AbM	
	590	SASSLQS		Kabat	
[0777]	591	LLIYSASSLQ		Contact	
	592	SA		IMGT	
	593	AASSLQS	克隆_80	Chothia	CDR-L2
	594	AASSLQS		AbM	
	595	AASSLQS		Kabat	
	596	LLIYAASSLQ		Contact	
	597	AA		IMGT	
	598	AASTLQS	克隆_82	Chothia	CDR-L2
	599	AASTLQS		AbM	
	600	AASTLQS		Kabat	
	601	LLVYAASTLQ		Contact	
	602	AA		IMGT	
	603	QQYNSYSRT	克隆_63	Chothia	CDR-L3
	604	QQYNSYSRT		AbM	
	605	QQYNSYSRT		Kabat	
	606	QQYNSYSR		Contact	
	607	QQYNSYSRT		IMGT	

[0778]

608	QQSYSTPYT	克隆_64	Chothia	CDR-L3
609	QQSYSTPYT		AbM	
610	QQSYSTPYT		Kabat	
611	QQSYSTPY		Contact	
612	QQSYSTPYT		IMGT	
613	QQSYSTPYT	克隆_65	Chothia	CDR-L3
614	QQSYSTPYT		AbM	
615	QQSYSTPYT		Kabat	
616	QQSYSTPY		Contact	
617	QQSYSTPYT		IMGT	
618	QQANSFPLT	克隆_80	Chothia	CDR-L3
619	QQANSFPLT		AbM	
620	QQANSFPLT		Kabat	
621	QQANSFPL		Contact	
622	QQANSFPLT		IMGT	
623	QNYFSVPLT	克隆_82	Chothia	CDR-L3
624	QNYFSVPLT		AbM	
625	QNYFSVPLT		Kabat	
626	QNYFSVPL		Contact	
627	QNYFSVPLT		IMGT	
628	VSGGSISGYY	克隆_1_种系的	Aho	CDR-H1
629	ASGFNFDDYA	克隆_2_种系的	Aho	CDR-H1
630	VSGFTFSSYD	克隆_80	Aho	CDR-H1
631	ASGFMFSSYS	克隆_63	Aho	CDR-H1
632	ASGFTFSNYA	克隆_64	Aho	CDR-H1
633	ASGFTFSNYA	克隆_65	Aho	CDR-H1
634	VSGITFSNAW	克隆_82	Aho	CDR-H1
635	GYYWS (SEQ ID NO: 107)	克隆_1_种系的	交联	CDR-H1
636	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	克隆_2_种系的	交联	CDR-H1

[0779]

637	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	克隆_80	交联	CDR-H1
638	SYSMN (SEQ ID NO: 467)	克隆_63	交联	CDR-H1
639	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	克隆_64	交联	CDR-H1
640	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	克隆_65	交联	CDR-H1
641	NAWMS (SEQ ID NO: 487)	克隆_82	交联	CDR-H1
642	IFYSGYTKYNPSLKSR	克隆_1_种系的	Aho	CDR-H2
643	ISWRSGNIGYADSVKGR	克隆_2_种系的	Aho	CDR-H2
644	IGIGGDTYYPGSVKGR	克隆_80	Aho	CDR-H2
645	ISSSSSTIYDADSVKGR	克隆_63	Aho	CDR-H2
646	ISGFGGSTYYADSVKGR	克隆_64	Aho	CDR-H2
647	ISGYGGSTYYAASVKGR	克隆_65	Aho	CDR-H2
648	IKSKTYGGTTDYAAPVKGR	克隆_82	Aho	CDR-H2
649	WIGYIFYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	克隆_1_种系的	交联	CDR-H2
650	WVSGISWRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	克隆_2_种系的	交联	CDR-H2
651	WVSSIGIGGDTY (SEQ ID NO: 521)	克隆_80	交联	CDR-H2
652	WVSYISSSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	克隆_63	交联	CDR-H2
653	WVSAISGFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	克隆_64	交联	CDR-H2
654	WVSAISGYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	克隆_65	交联	CDR-H2
655	WVGRIKSKTYGGTTD (SEQ ID NO: 526)	克隆_82	交联	CDR-H2
656	DRWDFD	克隆_1_种	Aho	CDR-H3

[0780]

		系的		
657	DKGIGFNWNYEGFD	克隆_2_种系的	Aho	CDR-H3
658	GEWDLLWYFMD	克隆_80	Aho	CDR-H3
659	EAYPGYYYNYMD	克隆_63	Aho	CDR-H3
660	DHDYYAFD	克隆_64	Aho	CDR-H3
661	DHDYYAFD	克隆_65	Aho	CDR-H3
662	DPWNYVNYNYFMD	克隆_82	Aho	CDR-H3
663	DRWDFDY (SEQ ID NO: 187)	克隆_1_种系的	交联	CDR-H3
664	DKGIGFNWNYEGFDY (SEQ ID NO: 197)	克隆_2_种系的	交联	CDR-H3
665	GEWDLLWYFMDV (SEQ ID NO: 545)	克隆_80	交联	CDR-H3
666	EAYPGYYYNYMDV (SEQ ID NO: 530)	克隆_63	交联	CDR-H3
667	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 535)	克隆_64	交联	CDR-H3
668	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 540)	克隆_65	交联	CDR-H3
669	DPWNYVNYNYFMDV (SEQ ID NO: 550)	克隆_82	交联	CDR-H3
670	ASQGIRNN	克隆_1_种系的	Aho	CDR-L1
671	ASQGISNH	克隆_2_种系的	Aho	CDR-L1
672	ASQGISSW	克隆_80	Aho	CDR-L1
673	ASQSISSR	克隆_63	Aho	CDR-L1
674	ASQSISSY	克隆_64	Aho	CDR-L1
675	ASQSINSY	克隆_65	Aho	CDR-L1
676	ASQDIRNY	克隆_82	Aho	CDR-L1
677	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 307)	克隆_1_种系的	交联	CDR-L1

	678	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 317)	克隆_2_种系的	交联	CDR-L1
	679	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 570)	克隆_80	交联	CDR-L1
	680	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 555)	克隆_63	交联	CDR-L1
	681	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 560)	克隆_64	交联	CDR-L1
	682	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 565)	克隆_65	交联	CDR-L1
	683	RASQDIRNYLA (SEQ ID NO: 575)	克隆_82	交联	CDR-L1
	684	AESSLQSGVPSR	克隆_1_种系的	Aho	CDR-L2
	685	AASSLQSGVPSR	克隆_2_种系的	Aho	CDR-L2
	686	AASSLQSGVPSR	克隆_80	Aho	CDR-L2
[0781]	687	KASNLESGVPSR	克隆_63	Aho	CDR-L2
	688	AVSSLQSGVPSR	克隆_64	Aho	CDR-L2
	689	SASSLQSGVPSR	克隆_65	Aho	CDR-L2
	690	AASTLQSGVPSR	克隆_82	Aho	CDR-L2
	691	AESSLQS (SEQ ID NO: 347)	克隆_1_种系的	交联	CDR-L2
	692	AASSLQS (SEQ ID NO: 357)	克隆_2_种系的	交联	CDR-L2
	693	AASSLQS (SEQ ID NO: 595)	克隆_80	交联	CDR-L2
	694	KASNLES (SEQ ID NO: 580)	克隆_63	交联	CDR-L2
	695	AVSSLQS (SEQ ID NO: 585)	克隆_64	交联	CDR-L2
	696	SASSLQS (SEQ ID NO: 590)	克隆_65	交联	CDR-L2
	697	AASTLQS (SEQ ID NO: 600)	克隆_82	交联	CDR-L2

[0782]

698	DFNYPY	克隆_1_种系的	Aho	CDR-L3
699	YVTYPL	克隆_2_种系的	Aho	CDR-L3
700	ANSFPL	克隆_80	Aho	CDR-L3
701	YNSYSR	克隆_63	Aho	CDR-L3
702	SYSTPY	克隆_64	Aho	CDR-L3
703	SYSTPY	克隆_65	Aho	CDR-L3
704	YFSVPL	克隆_82	Aho	CDR-L3
705	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 387)	克隆_1_种系的	交联	CDR-L3
706	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 397)	克隆_2_种系的	交联	CDR-L3
707	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 620)	克隆_80	交联	CDR-L3
708	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 605)	克隆_63	交联	CDR-L3
709	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 610)	克隆_64	交联	CDR-L3
710	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 615)	克隆_65	交联	CDR-L3
711	QNYFSVPLT (SEQ ID NO: 625)	克隆_82	交联	CDR-L3
712	X1-Y-X2-X3-X4，其中 X1 是 G、D 或 S；X2 是 Y、A 或 D；X3 是 W 或 M；并且 X4 是 S 或 H（SEQ ID NO: 712）	共有_1	基于 Kabat	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5，其中 X1 是 G、D、N 或 S；X2 是 Y 或 A；X3 是 Y、A、S、W 或 D；X4 是 W 或 M；并且 X5 是 N、T、S 或 H（SEQ ID NO: 713）	共有_2	基于 Kabat	CDR-H1

[0783]

714	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y，其中 X1 是 G 或 F；X2 是 S、N 或 T；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；并且 X5 是 G、D 或 S（SEQ ID NO: 714）	共有_1	基于 Chothia	CDR-H1
715	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 G、F 或 I；X2 是 S、N、T 或 M；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D、S 或 N；并且 X6 是 Y 或 A（SEQ ID NO: 715）	共有_2	基于 Chothia	CDR-H1
716	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8，其中 X1 是 G 或 F；X2 是 S、N 或 T；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D 或 S；X6 是 Y、A 或 D；X7 是 W 或 M；并且 X8 是 S 或 H（SEQ ID NO: 716）	共有_1	基于 AbM	CDR-H1
717	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9，其中 X1 是 G、F 或 I；X2 是 S、N、T 或 M；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D、S 或 N；X6 是 Y 或 A；X7 是 Y、A、D、S 或 W；X8 是 W 或 M；并且 X9 是 S、H、N 或 T（SEQ ID NO: 717）	共有_2	基于 AbM	CDR-H1
718	X1-X2-Y-X3-X4-X5，其中 X1 是 S 或 D；X2 是 G、D 或 S；X3 是 Y、A 或 D；X4 是 W 或 M；并且 X5 是 S 或 H（SEQ ID NO:	共有_1	基于 Contact	CDR-H1

[0784]

	718）			
719	X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 S 或 D；X2 是 G、D、N 或 S；X3 是 Y 或 A；X4 是 Y、A、S、W 或 D；X5 是 W 或 M；并且 X6 是 N、T、S 或 H（SEQ ID NO: 719）	共有_2	基于 Contact	CDR-H1
720	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6，其中 X1 是 G 或 F；X2 是 S、N 或 T；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D 或 S；并且 X6 是 Y、A 或 D（SEQ ID NO: 720）	共有_1	基于 IMGT	CDR-H1
721	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7，其中 X1 是 G、F 或 I；X2 是 S、N、T 或 M；X3 是 I 或 F；X4 是 S 或 D；X5 是 G、D、S 或 N；X6 是 Y 或 A；并且 X7 是 Y、A、D、S 或 W（SEQ ID NO: 721）	共有_2	基于 IMGT	CDR-H1
722	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-Y-X7，其中 X1 是 V 或 A；X2 是 G 或 F；X3 是 S、N 或 T；X4 是 I 或 F；X5 是 S 或 D；X6 是 G、D 或 S；并且 X7 是 Y、A 或 D（SEQ ID NO: 722）	共有_1	基于 Aho	CDR-H1
723	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8，其中 X1 是 V 或 A；X2 是 G、F 或 I；X3 是 S、N、T 或 M；X4 是 I 或 F；X5 是 S 或 D；X6 是 G、D、S 或 N；X7	共有_2	基于 Aho	CDR-H1

[0785]

	是 Y 或 A；并且 X8 是 Y、A、D、S 或 W（SEQ ID NO: 723）			
712	X1-Y-X2-X3-X4，其中 X1 是 G、D 或 S；X2 是 Y、A 或 D；X3 是 W 或 M；并且 X4 是 S 或 H（SEQ ID NO: 712）	共有_1	基于交联	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5，其中 X1 是 G、D、N 或 S；X2 是 Y 或 A；X3 是 Y、A、S、W 或 D；X4 是 W 或 M；并且 X5 是 N、T、S 或 H（SEQ ID NO: 713）	共有_2	基于交联	CDR-H1
724	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12，其中 X1 是 Y、G 或 S；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W 或 I；X4 是 Y、R 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 Y、N 或 D；X7 是 T 或 I；X8 是 K、G 或 Y；X9 是 N、A 或 P；并且 X10 是 P、D 或 G；X11 是 L 或 V；并且 X12 是 S 或 G（SEQ ID NO: 724）	共有_1	基于 Kabat	CDR-H2
725	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15，其中 X1 是 Y、G、S、A 或 R；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W、I、S、G 或 T；X4 是 Y、R、S、F 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 G 或 S；X7 是 Y、N、D、T 或 S；X8	共有_2	基于 Kabat	CDR-H2

[0786]

	是 T 或 I；X9 是 K、G、Y 或 D；X10 是 Y 或 D；X11 是 N、A 或 P；并且 X12 是 P、D、G 或 A；X13 是 S 或 P；X14 是 L 或 V；并且 X15 是 S 或 G（SEQ ID NO: 725）			
726	X1-X2-X3-X4-G-X5，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W 或 I；X3 是 Y、R 或无；X4 是 S 或 G；并且 X5 是 Y、N 或 D（SEQ ID NO: 726）	共有_1	基于 Chothia	CDR-H2
727	X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W、G、S、I 或 T；X3 是 Y、R、S、F 或无；X4 是 S 或 G；X5 是 G 或 S；并且 X6 是 Y、N、D、T 或 S（SEQ ID NO: 727）	共有_2	基于 Chothia	CDR-H2
728	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8，其中 X1 是 Y、G 或 S；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W 或 I；X4 是 Y、R 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 Y、N 或 D；X7 是 T 或 I；X8 是 K、G 或 Y（SEQ ID NO: 728）	共有_1	基于 AbM	CDR-H2
729	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9，其中 X1 是 Y、G、S、A 或 R；X2 是 S、G 或无；X3 是 F、W、I、S、G 或 T；X4 是 Y、R、S、F 或无；X5 是 G 或 S；X6 是 G 或 S；X7 是 Y、	共有_2	基于 AbM	CDR-H2

[0787]

	N、D、T 或 S；X8 是 T 或 I；X9 是 K、G、Y 或 D（SEQ ID NO: 729）			
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10，其中 X1 是 I 或 V；X2 是 G 或 S；X3 是 Y、G 或 S；X4 是 S、G 或无；X5 是 F、W 或 I；X6 是 Y、R 或无；X7 是 G 或 S；X8 是 Y、N 或 D；X9 是 T 或 I；X10 是 K、G 或 Y（SEQ ID NO: 730）	共有_1	基于 Contact	CDR-H2
731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11，其中 X1 是 I 或 V；X2 是 G 或 S；X3 是 Y、G、S、A 或 R；X4 是 S、G 或无；X5 是 F、W、I、S、G 或 T；X6 是 Y、R、S、F 或无；X7 是 G 或 S；X8 是 G 或 S；X9 是 Y、N、D、T 或 S；X10 是 T 或 I；X10 是 K、G、Y 或 D（SEQ ID NO: 731）	共有_2	基于 Contact	CDR-H2
732	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W 或 I；X3 是 Y、R 或无；X4 是 G 或 S；X5 是 Y、N 或 D；并且 X6 是 T 或 I（SEQ ID NO: 732）	共有_1	基于 IMGT	CDR-H2
733	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W、I、S、	共有_2	基于 IMGT	CDR-H2

[0788]

	G 或 T；X3 是 Y、R、S、F 或无；X4 是 G 或 S；X5 是 G 或 S；X6 是 Y、N、D、T 或 S；并且 X7 是 T 或 I（SEQ ID NO: 733）			
734	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7-Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W 或 I；X3 是 Y、R 或无；X4 是 G 或 S；X5 是 Y、N 或 D；X6 是 T 或 I；X7 是 K、G 或 Y；X8 是 N、A 或 P；X9 是 P、D 或 G；X10 是 L 或 V；并且 X11 是 G 或 S（SEQ ID NO: 734）	共有_1	基于 Aho	CDR-H2
735	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R，其中 X1 是 S、G 或无；X2 是 F、W、I、S、G 或 T；X3 是 Y、R、S、F 或无；X4 是 G 或 S；X5 是 G 或 S；X6 是 Y、N、D、T 或 S；X7 是 T 或 I；X8 是 K、G、Y 或 D；X9 是 Y 或 D；X10 是 N、A 或 P；X11 是 P、D、G 或 A；X12 是 S 或 P；X13 是 L 或 V；并且 X14 是 G 或 S（SEQ ID NO: 735）	共有_2	基于 Aho	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10，其中 X1 是 I 或 V；X2 是 G 或 S；X3 是 Y、G 或 S；X4 是 S、G 或无；X5 是	共有_1	基于交联	CDR-H2

		F、W 或 I；X6 是 Y、R 或无；X7 是 G 或 S；X8 是 Y、N 或 D；X9 是 T 或 I；X10 是 K、G 或 Y（SEQ ID NO: 730）			
	731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11，其中 X1 是 I 或 V；X2 是 G 或 S；X3 是 Y、G、S、A 或 R；X4 是 S、G 或无；X5 是 F、W、I、S、G 或 T；X6 是 Y、R、S、F 或无；X7 是 G 或 S；X8 是 G 或 S；X9 是 Y、N、D、T 或 S；X10 是 T 或 I；X10 是 K、G、Y 或 D（SEQ ID NO: 731）	共有_2	基于交联	CDR-H2
[0789]	736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）	共有_1	基于 Kabat	CDR-H3
	737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、	共有_2	基于 Kabat	CDR-H3

[0790]

	N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）			
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）	共有_1	基于 Chothia	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；	共有_2	基于 Chothia	CDR-H3

[0791]

	X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）			
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）	共有_1	基于 AbM	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）	共有_2	基于 AbM	CDR-H3
738	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D，其中 X1 是 K 或 R；X2 是 D 或无；	共有_1	基于 Contact	CDR-H3

[0792]

	X3 是 R、K 或 G；X4 是 G、E 或无；X5 是 I、W 或无；X6 是 G、D 或无；X7 是 F、L 或无；X8 是 N、L 或无；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y 或无；X11 是 D、E 或无；X12 是 G 或无；并且 X13 是 M 或无(SEQ ID NO: 738)			
739	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D，其中 X1 是 A 或 T；X2 是 K、R 或 T；X3 是 D 或无；X4 是 R、K、G、P 或无；X5 是 G、E、W 或无；X6 是 I、W、A、N 或无；X7 是 G、D、Y 或无；X8 是 F、L、P、H、V 或无；X9 是 N、L、G、D 或无；X10 是 W 或 Y；X11 是 N、Y 或无；X12 是 Y、A 或无；X13 是 D、E、N 或无；X14 是 G 或无；X15 是 F 或 Y；并且 X16 是 M 或无(SEQ ID NO: 739)	共有_2	基于 Contact	CDR-H3
740	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14，其中 X1 是 K 或 R；X2 是 D 或无；X3 是 R、K 或 G；X4 是 G、E 或无；X5 是 I、W 或无；X6 是 G、D 或无；X7 是 F、L 或无；X8 是 N、L 或无；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y 或没有；	共有_1	基于 IMGT	CDR-H3

[0793]

	X11 是 D、E 或无；X12 是 G 或无；X13 是 M 或无；并且 X14 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 740）			
741	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17，其中 X1 是 A 或 T；X2 是 K、R 或 T；X3 是 D 或无；X4 是 R、K、G、P 或无；X5 是 G、E、W 或无；X6 是 I、W、A、N 或无；X7 是 G、D、Y 或无；X8 是 F、L、P、H、V 或无；X9 是 N、L、G、D 或无；X10 是 W 或 Y；X11 是 N、Y 或无；X12 是 Y、A 或无；X13 是 D、E、N 或无；X14 是 G 或无；X15 是 F 或 Y；X16 是 M 或无；并且 X17 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 741）	共有_2	基于 IMGT	CDR-H3
742	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；并且 X12 是 M 或无（SEQ ID NO: 742）	共有_1	基于 Aho	CDR-H3
743	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-	共有_2	基于 Aho	CDR-H3

[0794]

	X13-X14-D，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；并且 X14 是 M 或无（SEQ ID NO: 743）			
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K 或 G；X3 是 G、E 或无；X4 是 I、W 或无；X5 是 G、D 或无；X6 是 F、L 或无；X7 是 N、L 或无；X8 是 N、Y 或无；X9 是 Y 或无；X10 是 D、E 或无；X11 是 G 或无；X12 是 M 或无；并且 X13 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 736）	共有_1	基于交联	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15，其中 X1 是 D 或无；X2 是 R、K、G、P 或无；X3 是 G、E、W 或无；X4 是 I、W、A、N 或无；X5 是 G、D、Y 或无；X6 是 F、L、P、H、V 或无；X7 是 N、L、G、D 或无；X8 是 W 或 Y；	共有_2	基于交联	CDR-H3

[0795]

	X9 是 N、Y 或无；X10 是 Y、A 或无；X11 是 D、E、N 或无；X12 是 G 或无；X13 是 F 或 Y；X14 是 M 或无；并且 X15 是 Y 或 V（SEQ ID NO: 737）			
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H 或 W；并且 X4 是 G 或 A（SEQ ID NO: 744）	共有_1	基于 Kabat	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	共有_2	基于 Kabat	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H 或 W；并且 X4 是 G 或 A（SEQ ID NO: 744）	共有_1	基于 Chothia	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	共有_2	基于 Chothia	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H 或 W；并且 X4 是 G 或 A（SEQ ID NO: 744）	共有_1	基于 AbM	CDR-L1

[0796]

745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	共有_2	基于 AbM	CDR-L1
746	X1-X2-X3-L-X4-W-X5，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H 或 W；X4 是 G 或 A；并且 X5 是 Y 或 F（SEQ ID NO: 746）	共有_1	基于 Contact	CDR-L1
747	X1-X2-X3-L-X4-W-X5，其中 X1 是 R、S 或 N；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H、W、R 或 Y；X4 是 G、A 或 N；并且 X5 是 Y 或 F（SEQ ID NO: 747）	共有_2	基于 Contact	CDR-L1
748	Q-G-I-X1-X2-X3，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；并且 X3 是 N、H 或 W（SEQ ID NO: 748）	共有_1	基于 IMGT	CDR-L1
749	Q-X1-I-X2-X3-X4，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；并且 X4 是 N、H、W、R 或 Y（SEQ ID NO: 749）	共有_2	基于 IMGT	CDR-L1
750	A-S-Q-G-I-X1-X2-X3，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；并且 X3 是 N、H 或 W（SEQ ID NO: 750）	共有_1	基于 Aho	CDR-L1
751	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；并且 X4 是 N、H、W、	共有_2	基于 Aho	CDR-L1

[0797]

	R 或 Y（SEQ ID NO: 751）			
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4，其中 X1 是 R 或 S；X2 是 N 或 S；X3 是 N、H 或 W；并且 X4 是 G 或 A（SEQ ID NO: 744）	共有_1	基于交联	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5，其中 X1 是 G、S 或 D；X2 是 R、S 或 N；X3 是 N 或 S；X4 是 N、H、W、R 或 Y；并且 X5 是 G、A 或 N（SEQ ID NO: 745）	共有_2	基于交联	CDR-L1
752	A-X1-S-S-L-Q-S，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 752）	共有_1	基于 Kabat	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	共有_2	基于 Kabat	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 752）	共有_1	基于 Chothia	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	共有_2	基于 Chothia	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 752）	共有_1	基于 AbM	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、	共有_2	基于 AbM	CDR-L2

[0798]

	N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）			
754	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q，其中 X1 是 L 或 S；并且 X2 是 A 或 E(SEQ ID NO: 754）	共有_1	基于 Contact	CDR-L2
755	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5-L-X6，其中 X1 是 L 或 S；X2 是 I 或 V；X3 是 A、K 或 S；X4 是 A、E 或 V；X5 是 S、N 或 T；并且 X6 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 755）	共有_2	基于 Contact	CDR-L2
756	A-X1，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 756）	共有_1	基于 IMGT	CDR-L2
757	X1-X2，其中 X1 是 A、K 或 S；并且 X2 是 A、E 或 V（SEQ ID NO: 757）	共有_2	基于 IMGT	CDR-L2
758	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P-S-R，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 758）	共有_1	基于 Aho	CDR-L2
759	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 759）	共有_2	基于 Aho	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S，其中 X1 是 A 或 E（SEQ ID NO: 752）	共有_1	基于交联	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S，其中 X1 是 A、K 或 S；X2 是 A、E 或 V；X3 是 S、N 或 T；并且 X4 是 Q 或 E（SEQ ID NO: 753）	共有_2	基于交联	CDR-L2

[0799]

760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	共有_1	基于 Kabat	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	共有_2	基于 Kabat	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	共有_1	基于 Chothia	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	共有_2	基于 Chothia	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	共有_1	基于 AbM	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；	共有_2	基于 AbM	CDR-L3

[0800]

	X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）			
762	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 762）	共有_1	基于 Contact	CDR-L3
763	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 763）	共有_2	基于 Contact	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	共有_1	基于 IMGT	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	共有_2	基于 IMGT	CDR-L3
764	X1-X2-X3-X4-P-X5，其中	共有_1	基于 Aho	CDR-L3

		X1 是 D、Y 或 A；X2 是 F、V 或 N；X3 是 N、T 或 S；X4 是 Y 或 F；X5 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 764）			
	765	X1-X2-X3-X4-X5-X6，其中 X1 是 D、Y、A 或 S；X2 是 F、V、N 或 Y；X3 是 N、T 或 S；X4 是 Y、F、T 或 V；X5 是 P 或 S；X6 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 765）	共有_2	基于 Aho	CDR-L3
	760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y 或 A；X3 是 F、V 或 N；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y 或 F；X6 是 Y 或 L（SEQ ID NO: 760）	共有_1	基于交联	CDR-L3
[0801]	761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T，其中 X1 是 L 或 Q；X2 是 D、Y、A 或 S；X3 是 F、V、N 或 Y；X4 是 N、T 或 S；X5 是 Y、F、T 或 V；X6 是 P 或 S；X7 是 Y、L 或 R（SEQ ID NO: 761）	共有_2	基于交联	CDR-L3
	500	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE	恒定_L234A_L235A		

[0802]

	KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK			
501	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELEGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	恒定_L235E		
502	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGAPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP	恒定_L234A_L235A_G237A		

[0803]

	ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK			
503	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAEGAPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	恒定_L234A_L235E_G237A		
504	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL	恒定_L234A_L235A_P329A		

[0804]

	SLSPGK			
505	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	恒定_L234A_L235A_P329G		
506	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEAAGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALAAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	恒定_P329A		
507	ASTKGPSVFPLAPSSKST	恒定		

[0805]

	SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPEEFGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPASIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	_L234E_ L235F_P33 1S		
508	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVAVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK	恒定 _D265A_ N297G		
509	ASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP	恒定 _N297G		

[0806]

	SSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYG STYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK			
510	ASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLS LGK	恒定 _S228P		
511	ASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFEGGPSVFLFPPK	恒定 _S228P_ L235E		

		PKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLS LGK			
[0807]	512	ASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLS LGK	恒定 _S228P_ F234A_L23 5A		

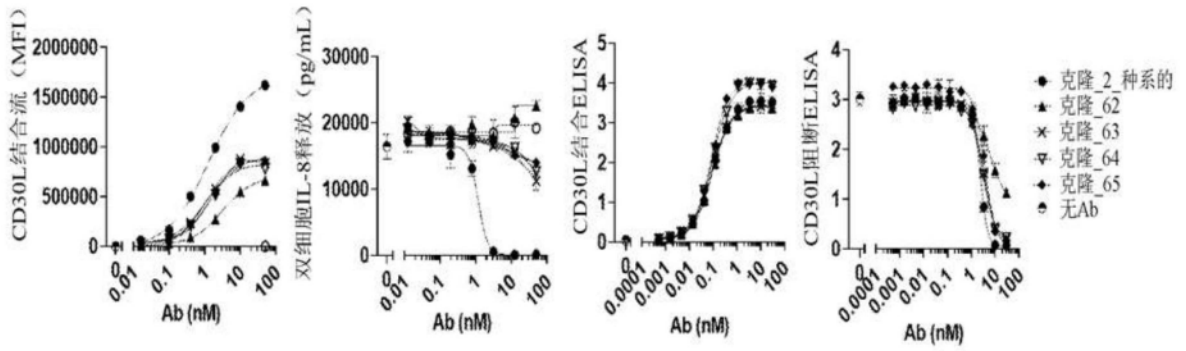

CD30L结合流（MFI）
双细胞IL-8释放（pg/mL）
CD30L结合ELISA
CD30L阻断ELISA
Ab (nM)
克隆_2_种系的
克隆_62
克隆_63
克隆_64
克隆_65
无Ab

图1A

图1B

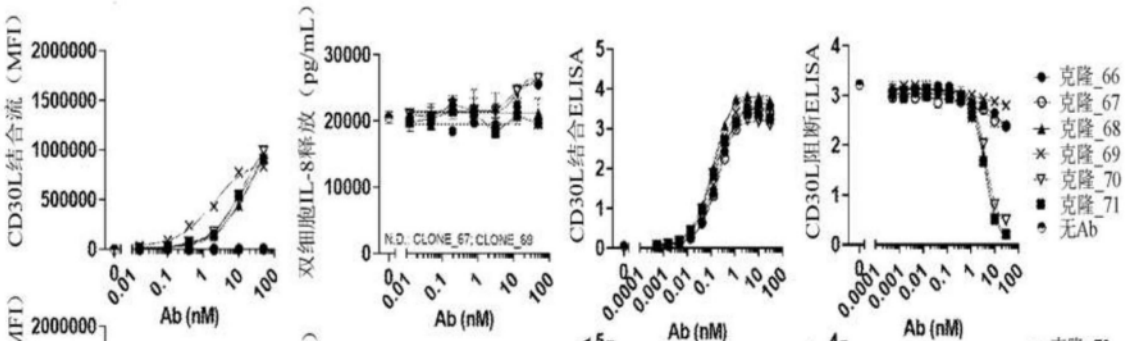

CD30L结合流（MFI）
双细胞IL-8释放（pg/mL）
N.D.: CLONE_67; CLONE_68
CD30L结合ELISA
CD30L阻断ELISA
Ab (nM)
克隆_66
克隆_67
克隆_68
克隆_69
克隆_70
克隆_71
无Ab

图1C

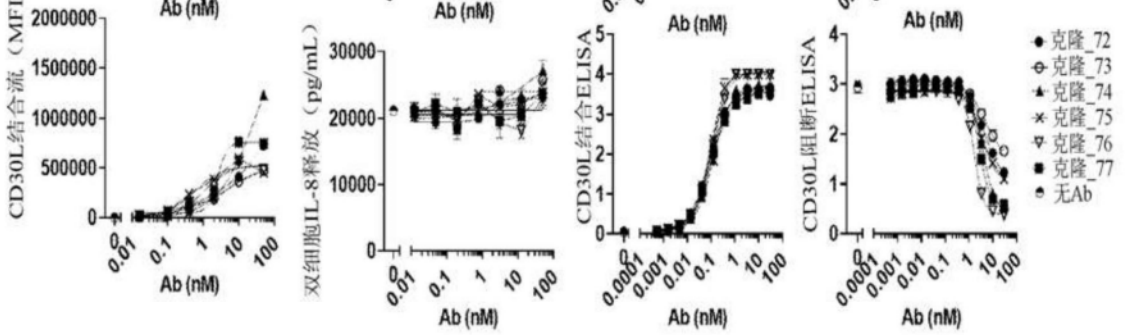

CD30L结合流（MFI）
双细胞IL-8释放（pg/mL）
CD30L结合ELISA
CD30L阻断ELISA
Ab (nM)
克隆_72
克隆_73
克隆_74
克隆_75
克隆_76
克隆_77
无Ab

图1D

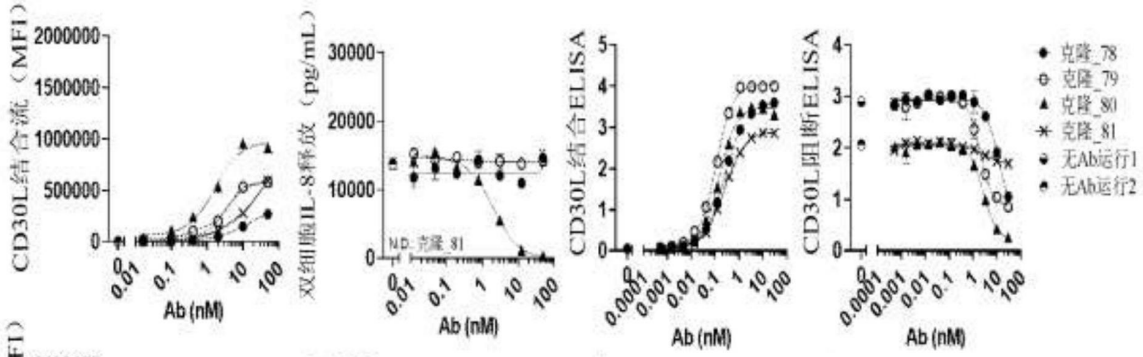
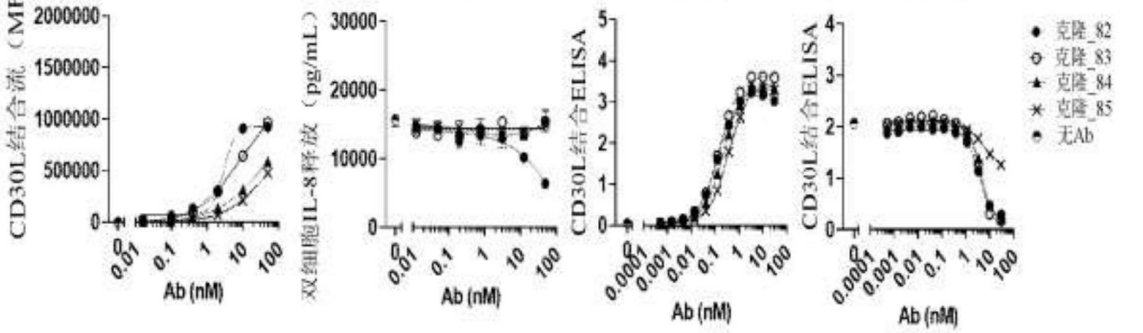

CD30L结合流（MFI）
双细胞IL-8释放（pg/mL）
CD30L结合ELISA
CD30L阻断ELISA
Ab (nM)
N.D. 克隆_81
克隆_78
克隆_79
克隆_80
克隆_81
无Ab运行1
无Ab运行2

图1E


CD30L结合流（MFI）
双细胞IL-8释放（pg/mL）
CD30L结合ELISA
CD30L结合ELISA
Ab (nM)
克隆_82
克隆_83
克隆_84
克隆_85
无Ab

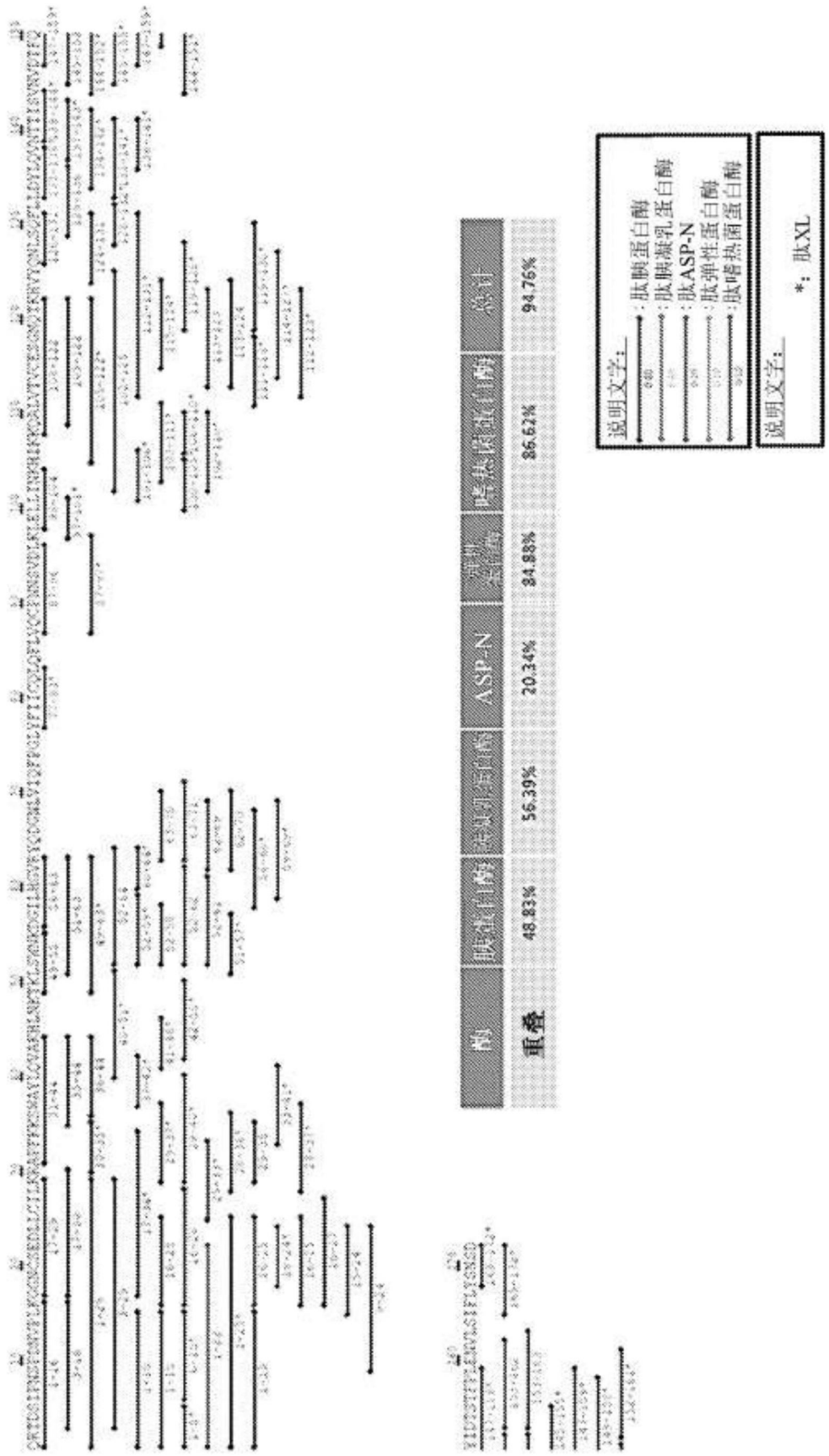

酶
胰蛋白酶
嗜热菌蛋白酶
ASP-N
弹性蛋白酶
总计
重叠
48.83%
56.39%
20.34%
34.88%
86.62%
94.76%
说明文字:
:肽胰蛋白酶
:肽胰凝乳蛋白酶
:肽ASP-N
:肽弹性蛋白酶
:肽嗜热菌蛋白酶
说明文字:
*:肽XL

图2


表位
种系的克隆2
表位
种系的克隆2
PDNVPLKGGNCSEDLLCILKR - LQVAKHLNKTKLSWNKDGILHGVRYQDGNLV
TNFSF8
N
C
交联

图3

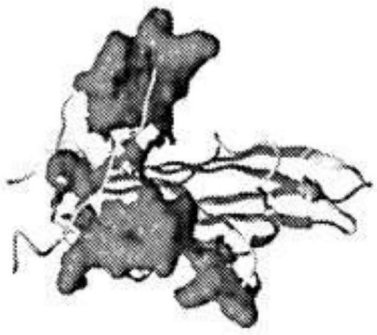


图4A



图4B

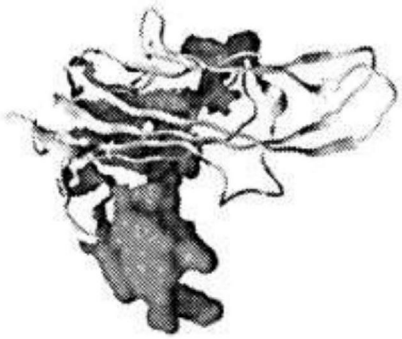


图4C



图4D



图4E

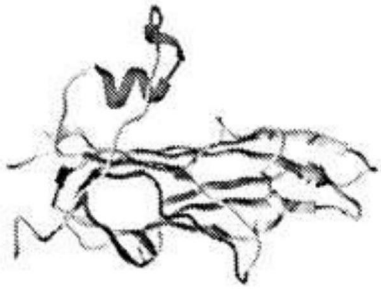


图4F



图4G

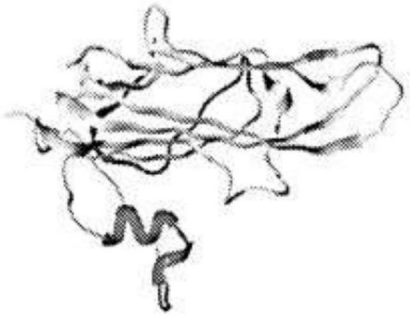


图4H



图4I



图4J

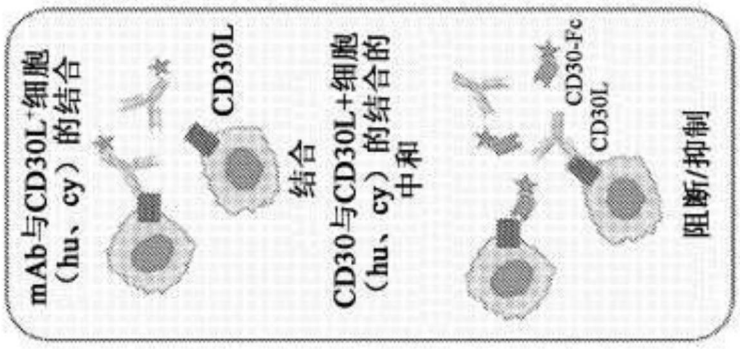

mAb与CD30L+细胞
（hu、cy）的结合
CD30L
结合
CD30与CD30L+细胞
（hu、cy）的结合的
中和
CD30-Fc
CD30L
阻断/抑制

图5A

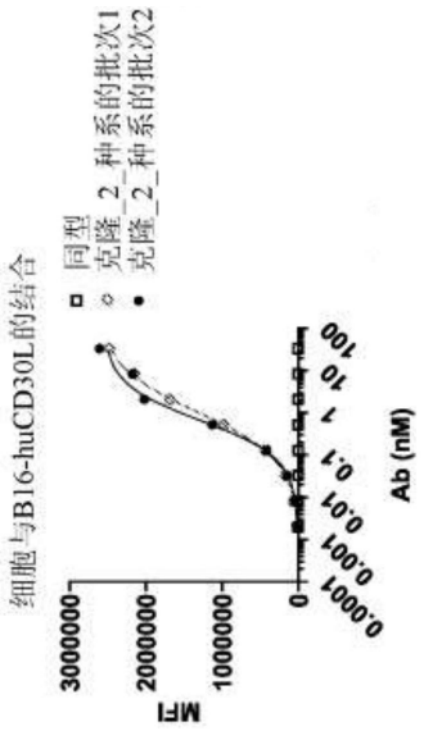

细胞与B16-huCD30L的结合
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
MFI
3000000
2000000
1000000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab (nM)

图5B

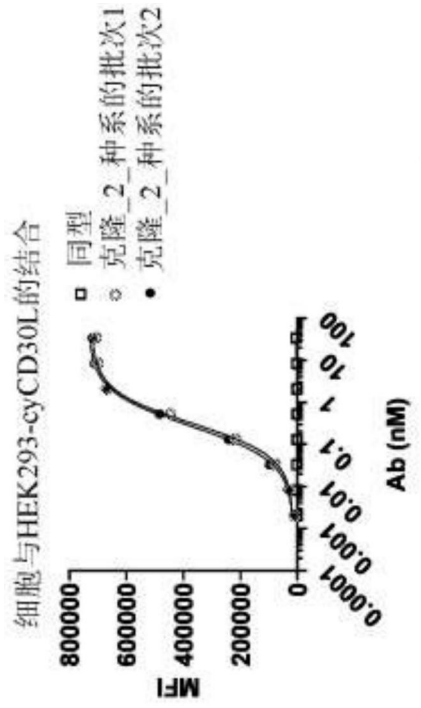

细胞与HEK293-cyCD30L的结合
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
MFI
800000
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab (nM)

图5C

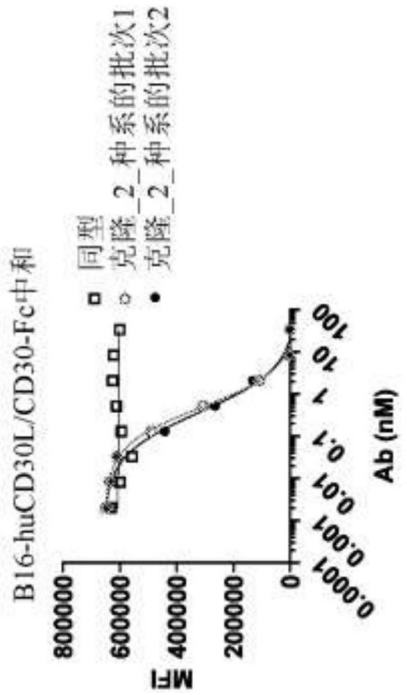

B16-huCD30L/CD30-Fc中和
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
MFI
800000
600000
400000
200000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab (nM)

图5D

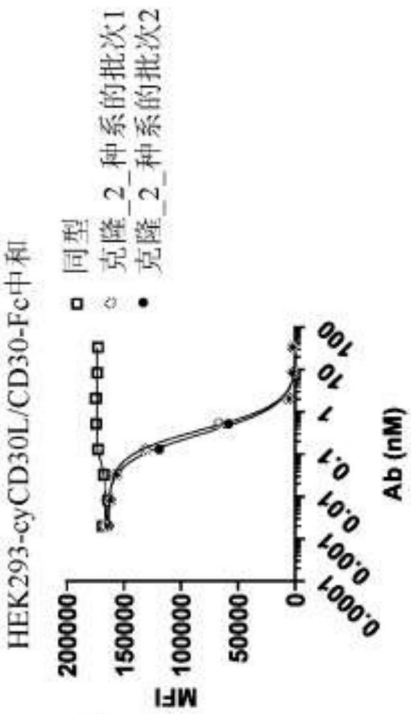

HEK293-cyCD30L/CD30-Fc中和
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
MFI
200000
150000
100000
50000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab (nM)

图5E

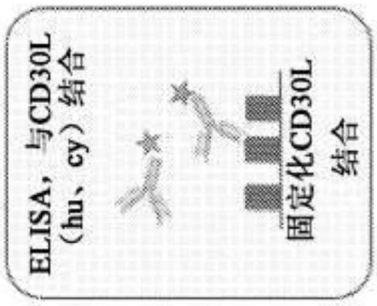

ELISA，与CD30L
（hu、cy）结合
固定化CD30L
结合

图5F

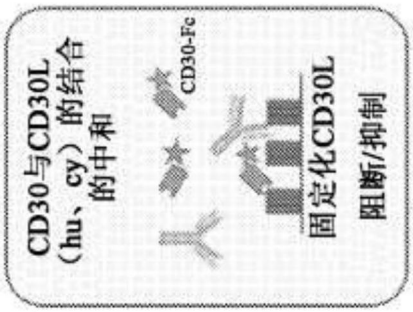

CD30与CD30L
（hu、cy）的结合
的中和
CD30-Fc
固定化CD30L
阻断/抑制

图5G

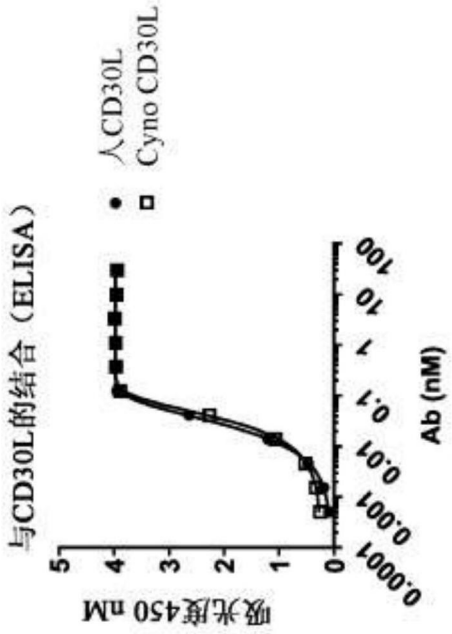

与CD30L的结合（ELISA）
人CD30L
Cyno CD30L
吸光度450 nM
0
1
2
3
4
5
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
Ab (nM)

图5H

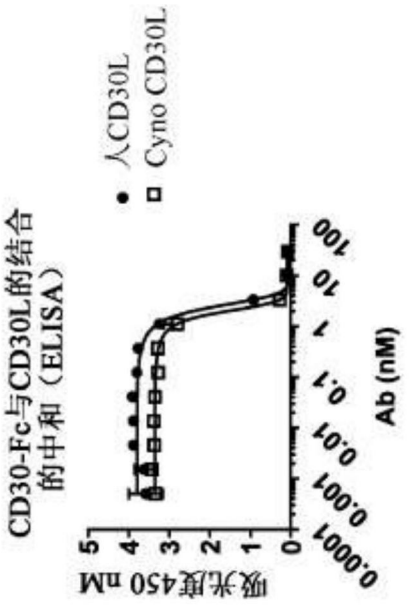

CD30-Fc与CD30L的结合
的中和（ELISA）
人CD30L
Cyno CD30L
吸光度450 nM
Ab (nM)

图5I

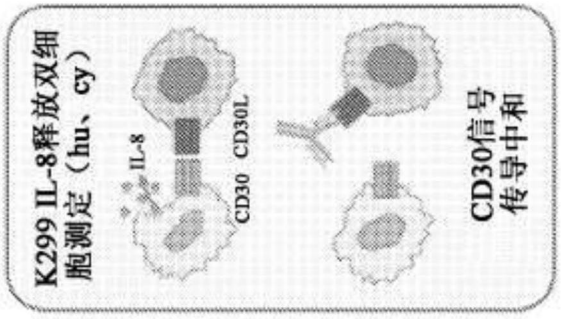

K299 IL-8释放双细
胞测定（hu、cy）
IL-8
CD30
CD30L
CD30信号
传导中和

图5J

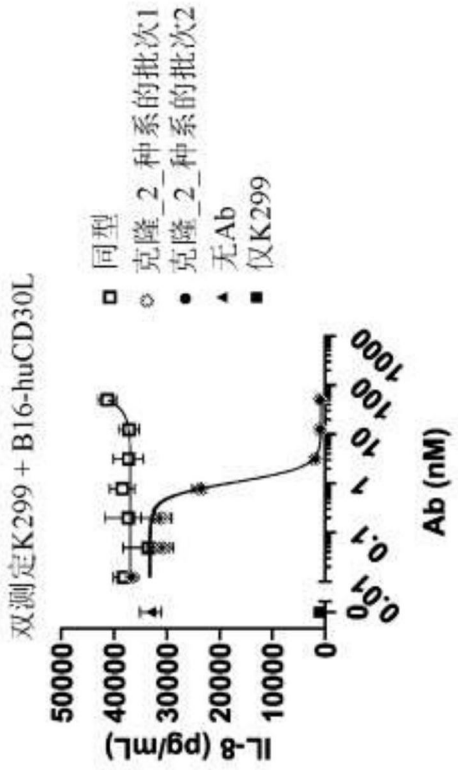

双测定K299 + B16-huCD30L
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
无Ab
仅K299
IL-8 (pg/mL)
50000
40000
30000
20000
10000
0
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)

图5K

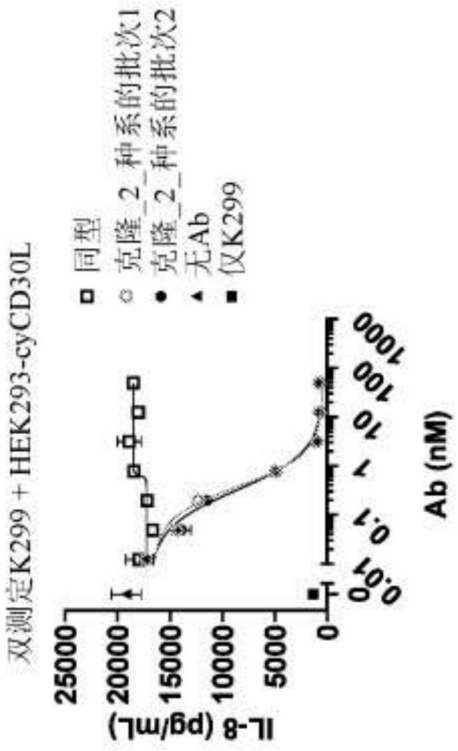

双测定K299 + HEK293-cyCD30L
同型
克隆_2_种系的批次1
克隆_2_种系的批次2
无Ab
仅K299
IL-8 (pg/mL)
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
Ab (nM)

图5L

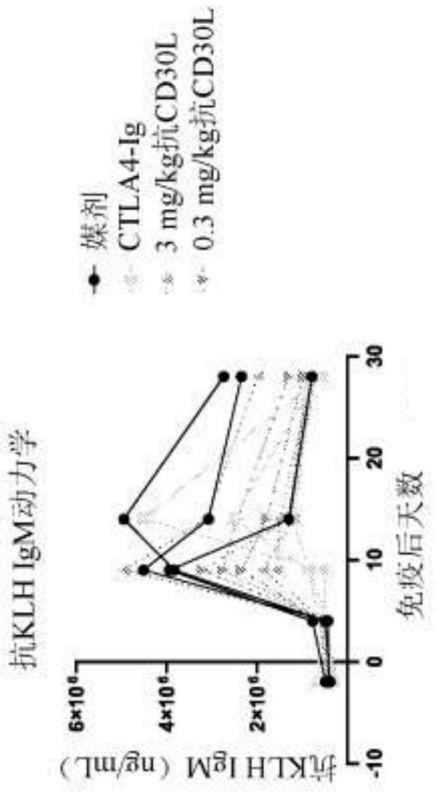

媒剂
CTLA4-Ig
3 mg/kg抗CD30L
0.3 mg/kg抗CD30L
抗KLH IgM动力学
抗KLH IgM (ng/mL)
6×10⁶
4×10⁶
2×10⁶
-10
0
10
20
30
免疫后天数

图6A

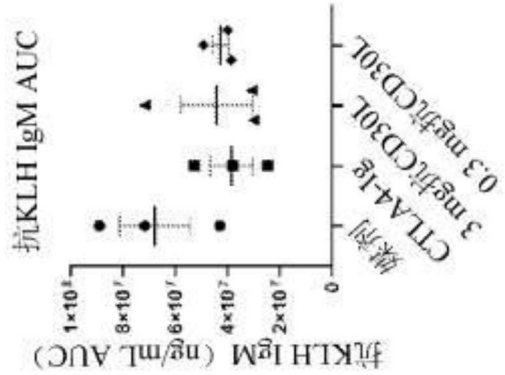

抗KLH IgM AUC
抗KLH IgM (ng/mL AUC)
1×10⁸
8×10⁷
6×10⁷
4×10⁷
2×10⁷
0
媒剂
CTLA4-Ig
3 mg抗CD30L
0.3 mg抗CD30L

图6B

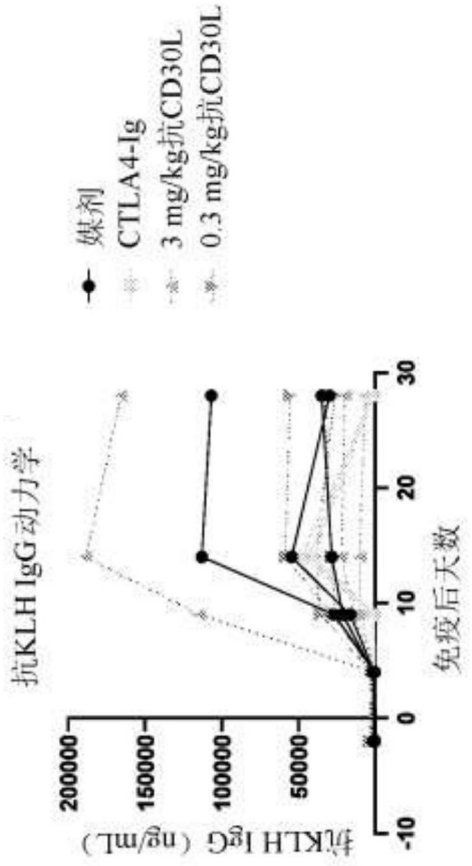

抗KLH IgG动力学
媒剂
CTLA4-Ig
3 mg/kg抗CD30L
0.3 mg/kg抗CD30L
抗KLH IgG（ng/mL）
200000
150000
100000
50000
-10
0
10
20
30
免疫后天数

图6C

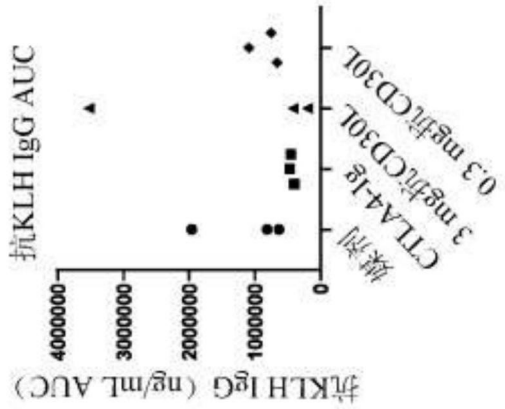

抗KLH IgG AUC
抗KLH IgG（ng/mL AUC）
4000000
3000000
2000000
1000000
0
媒剂
CTLA4-Ig
3 mg/kg抗CD30L
0.3 mg/kg抗CD30L

图6D