(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110997725 B
(45)授权公告日 2024.08.09

(21)申请号 201880052046.4
(22)申请日 2018.06.12
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110997725 A
(43)申请公布日 2020.04.10
(30)优先权数据
62/518,069 2017.06.12 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.02.10
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/037101 2018.06.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/231827 EN 2018.12.20
(73)专利权人 蓝鳍生物医药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 T·古 S·M·朗宁格
J·G·博德特 S·A·博索利尔
N·E·佩德松 D·马尔赫恩
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 刘盈盈
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
A61K 47/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2015132602 A1,2015.09.11
WO 2016020502 A1,2016.02.11
审查员 蔡锐钿
权利要求书1页 说明书116页
序列表134页 附图29页

(54)发明名称

抗-IL1RAP抗体和抗体药物缀合物

(57)摘要

本文公开了白介素1受体辅助蛋白(IL1RAP)抗体和抗体药物缀合物(ADC),包括使用所述抗体和ADC的组合物和方法。

CN 110997725 B

1.一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其中所述抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含由SEQ ID NO:67的氨基酸序列组成的CDR3结构域、由SEQ ID NO:66的氨基酸序列组成的CDR2结构域和由SEQ ID NO:65的氨基酸序列组成的CDR1结构域,所述轻链可变区包含由SEQ ID NO:70的氨基酸序列组成的CDR3结构域、由SEQ ID NO:62的氨基酸序列组成的CDR2结构域和由SEQ ID NO:69的氨基酸序列组成的CDR1结构域。

2.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分是IgG同种型。

3.根据权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分具有200nM或更低的K_D。

4.一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其中所述抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链可变区。

5.一种分离的核酸,其编码权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分。

6.一种药物组合物,其包含权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分,和药学上可接受的载体。

7.权利要求1所述的抗体或其抗原结合部分,所述抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分缀合至至少一种药物。

8.根据权利要求7所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述至少一种药物选自以下:DNA损伤剂、抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、抗激素剂、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射性增敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。

9.根据权利要求8所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述寡核苷酸是用于基因疗法的核酸,并且所述激素剂是皮质类固醇。

10.根据权利要求7所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述至少一种药物通过接头缀合至所述抗体或其抗原结合部分。

11.根据权利要求10所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述接头是可裂解接头。

12.根据权利要求10所述的抗体或其抗原结合部分,其中所述接头是不可裂解接头。

13.一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含由SEQ ID NO:67的氨基酸序列组成的CDR3结构域、由SEQ ID NO:66的氨基酸序列组成的CDR2结构域和由SEQ ID NO:65的氨基酸序列组成的CDR1结构域,所述轻链可变区包含由SEQ ID NO:70的氨基酸序列组成的CDR3结构域、由SEQ ID NO:62的氨基酸序列组成的CDR2结构域和由SEQ ID NO:69的氨基酸序列组成的CDR1结构域。

14.根据权利要求13所述的ADC,其中所述抗体或其抗原结合部分是IgG1同种型或IgG4同种型。

15.根据权利要求13所述的ADC,其中所述ADC的平均药物与抗体的比率(DAR)为1至8。

16.权利要求1-4中任一项所述的抗体或其抗原结合部分,或权利要求13-15中任一项所述的ADC在制备用于治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症是急性髓性白血病(AML)。

抗-IL1RAP抗体和抗体药物缀合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年06月12日提交的美国临时申请号62/518,069的优先权,其全部内容明确地通过引用并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请包含已经以ASCII格式电子提交的序列表,其全部内容通过引用在此并入。所述ASCII副本创建于2018年06月12日,名称为127913-00820_SL.txt,大小为163,057字节。

背景技术

[0005] IL1RAP,也称为“白介素1受体辅助蛋白”,“IL-1R辅助蛋白”,“IL-1受体辅助蛋白”,“白介素-1受体3”,“IL-1RAcP”,“C3orf13”,“IL-1R3”“IL1R3”,“白介素-1受体辅助蛋白β”,“白介素-1受体辅助蛋白”和“IL-1R-3”(Wesche,H.,J.Biol.Chem.272:7727-7731,1997)是白介素1(IL-1)受体复合物的必要部分,该复合物启动导致白介素1响应性基因激活的信号传导事件。除了IL 1信号传导以外,IL1RAP对于通过ST2/IL1RAP复合物介导的IL33和通过IL 1Rrp2/IL1RAP复合物介导的IL36的作用至关重要(Garlanda等,Immunity.2013Dec 12;39(6):1003-18)。

[0006] 已鉴定出两种IL-1受体,I型IL-1R和II型IL-1R。两种受体均能够与全部三种形式的IL-1家族分子相互作用。IL-1RI负责介导IL-1诱导的细胞激活。然而,IL-1/IL-1RI复合物本身不能发出信号,但是其依赖于与IL1RAP的结合(Dinarello,CA,Blood 30 1996,87(6):2095-147)(参见例如,WO 2015/132602)。

[0007] IL1RAP的选择性剪接导致产生了编码两种不同亚型(isoform)的两种转录变体,一种膜结合的和一种可溶性的。在急性期诱导或应激期间,可溶性与膜结合形式的比率增加。IL1RAP在大多数AML患者的候选白血病干细胞上表达,但在正常造血干细胞上不表达(Ågerstam等,PNAS USA(2015)vol.112:34,10786-10791)。

[0008] 白介素-1

[0009] 白介素1(IL-1)是一种有效的促炎性细胞因子,可通过在细胞膜上与白介素1受体和辅助蛋白形成复合物,在感染、组织损伤或应激期间诱导急性期和促炎性蛋白的合成。响应于感染和炎症,IL-1可以由包括单核吞噬细胞在内的多种细胞类型产生。IL-1家族由包括IL-1α和IL-1β在内的7种激动剂和包括IL-1受体拮抗剂(IL-251Ra)在内的3种天然存在的受体拮抗剂组成(Dinarello,CA,Blood 1996,87(6):2095-147)。

[0010] IL-1能够激活包括白细胞和内皮细胞在内的若干细胞类型。IL-1通过促进粘附分子、细胞因子、趋化因子和其他炎性介质(如前列腺素E2和一氧化氮(NO))的产生和表达来诱导和放大免疫应答。结果,局部炎症被放大并持续。另外,IL-1诱导的炎性介质的产生导致发烧、头痛、低血压和体重减轻。此外,IL-1是造血生长因子,并且已显示降低患者在骨髓移植过程中白细胞和血小板的最低点(nadir)。IL-1还已显示通过诱导血管内皮生长因子的产生来促进血管生成,从而促进在类风湿性关节炎中关节翳形成和血液供应。最后,IL-1

已显示在风湿性疾病中促进骨骼和软骨的降解。

[0011] IL-1参与从痛风到癌症的多种疾病和病况(有关综述,参见Dinarello等,2012,Nature Reviews 11:633-652和Dinarello,2014,Mol.Med.20(suppl.1):S43-S58;其公开的内容通过引用并入本文),包括关节、骨和肌肉疾病,如类风湿性关节炎和骨关节炎;遗传性全身性自发炎症疾病,如家族性地中海热;全身性自发炎症疾病,如全身性幼年特发性关节炎和成年发病的斯蒂尔氏病;常见炎性疾病,如痛风和2型糖尿病;急性发作性缺血性疾病,如心肌梗塞;和癌症。

[0012] 多种阻断IL-1活性的疗法已获批准并且正在开发中。靶向IL-1始于1993年,引入了阿那白滞素(Kineret™;Amgen),其是阻断IL-1α和IL-1β两者的活性的天然存在的IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)的重组形式。此后,这种治疗剂已被用来证明IL-1在多种疾病中的作用。用抗体或可溶性受体中和IL-1也被证明是有效的,并且目前已批准了可溶性诱骗受体利纳西普(Arcalyst™;Regeneron)和抗-1L-1β中和单克隆抗体卡纳单抗(IIaris™;Novartis)。其他治疗方法(包括IL-1α中和,靶向IL-1β的治疗性疫苗和嵌合IL-1Ra)在临床试验中。此外,已开发了IL-1产生的口服活性小分子抑制剂,如半胱天冬酶1抑制剂。

[0013] 抗体药物缀合物(ADC)代表了一类新的治疗方法,包括通过化学接头与细胞毒性药物缀合的抗体。ADC的治疗理念是将抗体与药物的结合能力组合,其中抗体通过与靶表面抗原的结合的方式用于将药物递送至肿瘤细胞。

[0014] 因此,本领域仍然需要可用于癌症治疗中的治疗目的的抗-IL1RAP抗体和ADC。

发明内容

[0015] 在某些方面中,本发明提供了抗-IL1RAP抗体、其抗原结合部分和抗体药物缀合物(ADC)。在本发明的某些方面中,抗体或其抗原结合部分结合至IL1RAP(SEQ ID NO:286)或IL1RAP的胞外域。

[0016] 在一个实施方式中,本发明的抗体或其抗原结合部分以约2,000nM或更小、约1,000nM或更小、约500nM或更小、约200nM或更小、约100nM或更小、约75nM或更小、约25nM或更小、约21nM或更小、约12nM或更小、约11nM或更小、约10nM或更小、约9nM或更小、约8nM或更小、约7nM或更小、约6nM或更小、约5nM或更小、约4nM或更小、约3nM或更小、约2nM或更小、约1nM或更小、约0.5nM或更小、约0.3nM或更小、约0.1nM或更小、或约0.01nM或更小或者约0.001nM或更小的K_d结合至IL1RAP。

[0017] 在本发明的其他实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体药物缀合物(ADC)(例如,与毒素缀合的本发明的IL1RAP抗体)能够被内化。在另一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体药物缀合物(ADC)能够诱导内源性表达IL1RAP的细胞死亡。

[0018] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR3。

[0019] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区

和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR1。

[0020] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3。

[0021] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1。

[0022] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3。

[0023] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR1。

[0024] 在本发明的又一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的CDR3。

[0025] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的CDR1。

[0026] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3。

[0027] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1。

[0028] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结

合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3。

[0029] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1。

[0030] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3。

[0031] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR1。

[0032] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3。

[0033] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列的CDR1。

[0034] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0035] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0036] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0037] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0038] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的CDR3。

[0039] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1。

[0040] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3。

[0041] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1。

[0042] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3。

[0043] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1。

[0044] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的CDR3。

[0045] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变

区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的CDR1。

[0046] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的CDR3。

[0047] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1。

[0048] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3。

[0049] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的CDR1。

[0050] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3。

[0051] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1。

[0052] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3。

[0053] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1。

[0054] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结

合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3。

[0055] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR1。

[0056] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3。

[0057] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1。

[0058] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0059] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0060] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0061] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0062] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0063] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0064] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR3。

[0065] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1。

[0066] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3。

[0067] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的CDR1。

[0068] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3。

[0069] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的CDR1。

[0070] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3。

[0071] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变

区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1。

[0072] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的CDR3。

[0073] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1。

[0074] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3。

[0075] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1。

[0076] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的CDR3。

[0077] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1。

[0078] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3。

[0079] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1。

[0080] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结

合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3。

[0081] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1。

[0082] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:176的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3。

[0083] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:178的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1。

[0084] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ IDNO:179的氨基酸序列的CDR3。

[0085] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1。

[0086] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种分离的抗体或其抗原结合部分,其结合至人IL1RAP,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的CDR3,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3。

[0087] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分还包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的CDR2,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的CDR1,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:190的氨基酸序列的CDR1。

[0088] 在一些方面中,抗体或其抗原结合部分是人抗体或人源化抗体。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG同种型。在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_1同种型。在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_4同种型。在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_2同种型。在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分

是IgG_3同种型。

[0089] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC。

[0090] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导CDC。

[0091] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导ADCC和CDC。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC或CDC。

[0092] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是多特异性抗体,例如双特异性抗体。

[0093] 在一些方面中,抗体或其抗原结合部分具有200nM或更低的K_D。

[0094] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0095] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0096] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0097] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0098] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0099] 在本发明的一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0100] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0101] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0102] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0103] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0104] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0105] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸

序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0106] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0107] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0108] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0109] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0110] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0111] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0112] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0113] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0114] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0115] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0116] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0117] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0118] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸

序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0119] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0120] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0121] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0122] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0123] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0124] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0125] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:176的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:178的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0126] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域的轻链可变区。

[0127] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:190的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0128] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列的重链可变结构域和具有SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0129] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:5具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0130] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区。

[0131] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:13具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0132] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的轻链可变区。

[0133] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:17所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:21所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:21具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0134] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的轻链可变区。

[0135] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:29具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0136] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链可变区。

[0137] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:32具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0138] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列的轻链可变区。

[0139] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0140] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0141] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:48具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0142] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列的轻链可变区。

[0143] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:56具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0144] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链可变区。

[0145] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,

其包含具有SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:64具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0146] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的轻链可变区。

[0147] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:71具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:73所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0148] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的轻链可变区。

[0149] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:74所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:78具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0150] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变区。

[0151] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:82所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0152] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的轻链可变区。

[0153] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:87具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0154] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链可变区。

[0155] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:93所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:93具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0156] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,

其包含具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链可变区。

[0157] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:96具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0158] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的轻链可变区。

[0159] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:103所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:103具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0160] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的轻链可变区。

[0161] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0162] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的轻链可变区。

[0163] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:109具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:113所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0164] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的轻链可变区。

[0165] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:32具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0166] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链可变区。

[0167] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116具有至少90%、95%、

96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0168] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的轻链可变区。

[0169] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:118具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:120具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0170] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区。

[0171] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:121所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0172] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的轻链可变区。

[0173] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:123所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:124所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0174] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的轻链可变区。

[0175] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:125具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:126具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0176] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的轻链可变区。

[0177] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:127具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:128具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0178] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的氨基酸序

列的轻链可变区。

[0179] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:130所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:134所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:134具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0180] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的轻链可变区。

[0181] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:136所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:136具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:137所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0182] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列的轻链可变区。

[0183] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:143所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:143具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0184] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:144的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的轻链可变区。

[0185] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:144具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0186] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:151的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的轻链可变区。

[0187] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:151所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:151具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:154所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0188] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的轻链可变区。

[0189] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:158具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:160所示的氨基酸序列

或与SEQ ID NO:160具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0190] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的轻链可变区。

[0191] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:163所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:167所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:167具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0192] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172的氨基酸序列的轻链可变区。

[0193] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:170所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:172所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0194] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:177的氨基酸序列的轻链可变区。

[0195] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:173所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:173具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:177所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0196] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:184的氨基酸序列的轻链可变区。

[0197] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:180所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:184所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:184具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0198] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:189的氨基酸序列的轻链可变区。

[0199] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含具有SEQ ID NO:185所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:185具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:189所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:189具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0200] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体或其抗原结合部分,其与如本文所述的抗体或其抗原结合部分结合至相同表位。

[0201] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种分离的核酸,其编码如本文所述的

抗体或其抗原结合部分。

[0202] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种药物组合物,其包含如本文所述的抗体或其抗原结合部分,和药学上可接受的载体。

[0203] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种如本文所述的抗体或其抗原结合部分,其缀合至至少一种药物。

[0204] 在一些方面中,至少一种药物选自以下:DNA损伤剂、抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的核酸、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射性增敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在一个实施方式中,药物是DNA损伤剂。在一个实施方式中,DNA损伤剂是PBD。

[0205] 在其他实施方式中,至少一种药物通过接头缀合至抗体或其抗原结合部分。在另一个实施方式中,接头是可裂解接头。在其他实施方式中,接头是不可裂解接头。

[0206] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0207] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0208] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0209] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0210] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具

有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0211] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0212] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0213] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0214] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0215] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0216] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0217] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0218] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0219] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0220] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0221] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0222] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0223] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具

有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0224] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0225] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0226] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0227] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0228] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0229] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0230] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0231] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0232] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0233] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0234] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0235] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0236] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的CDR3结构域、具

有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0237] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:176的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:178的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0238] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0239] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种抗体药物缀合物(ADC),其包含缀合至至少一种药物的抗体或其抗原结合部分,其中所述抗体或其抗原结合部分包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:190的氨基酸序列的CDR1结构域。

[0240] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种如本文所述的抗体或其抗原结合部分,其缀合至至少一种药物。

[0241] 在一些实施方式中,至少一种药物选自以下:DNA损伤剂、抗凋亡剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的核酸、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射性增敏剂、拓扑异构酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。在一个实施方式中,药物是DNA损伤剂。在一个实施方式中,DNA损伤剂是PBD。

[0242] 在其他实施方式中,至少一种药物通过接头缀合至抗体或其抗原结合部分。在其他实施方式中,接头是可裂解接头。在另一个实施方式中,接头是不可裂解接头。

[0243] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG1同种型。在其他实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_4同种型。在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_2同种型。在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG_3同种型。

[0244] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种药物组合物,其包含含有如本文所述的多种ADC的ADC混合物,和药学上可接受的载体。

[0245] 在一些实施方式中,ADC混合物的平均药物与抗体的比率(DAR)为0至8。

[0246] 在本发明的另一个方面中,本公开提供了一种用于治疗癌症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的ADC。

[0247] 在一些实施方式中,癌症是急性髓性白血病(AML)。在其他实施方式中,癌症是骨髓增生异常综合症(MDS)。在其他实施方式中,癌症是NSCLC。在其他实施方式中,癌症是卵巢癌。

[0248] 在一些实施方式中,本公开提供了一种用于在患有实体瘤的受试者中抑制或减少实体瘤生长的方法,所述方法包括向患有所述实体瘤的所述受试者施用治疗有效量的如本文所述的抗体或其抗原结合部分,或如本文所述的ADC,使得所述实体瘤的生长被抑制或减少。

[0249] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分或ADC与另外的药剂或另外的疗法联合施用。在其他实施方式中,另外的药剂是免疫检查点抑制剂。在另一个实施方式中,免疫检查点抑制剂是抗体。在另一个实施方式中,抗体选自抗-PD1抗体、抗-PD-L1抗体或抗-CTLA-4抗体。在其他实施方式中,另外的疗法是放射。在另一个实施方式中,另外的药剂是化学治疗剂。在一些实施方式中,癌症或肿瘤的特征在于具有IL1RAP表达或过表达。

附图说明

[0250] 图1显示了如通过流式细胞术分析所确定的,在人急性髓性白血病细胞系EOL1、Monomac 6、OCI/AML1和KG-1,以及T细胞白血病细胞系Karpas 299中IL1RAP的表面表达。

[0251] 图2显示了IL1RAP抗体44E5_15C5与IL1RAP阳性细胞系EOL1和Karpas 299的特异性结合。DMS79细胞系是IL1RAP阴性的,显示出缺乏与IL1RAP抗体44E5_15C5的结合。

[0252] 图3是表示抗体的竞争类别排布的图。

[0253] 图4A、4B、4C和4D显示了抗-IL1RAP抗体与IL1RAP直系同源物(ortholog)结合。通过流式细胞术,针对与表达人(图4A)、食蟹猴(图4B)、大鼠IL1RAP(图4C)和小鼠IL1RAP(图4D)的293细胞的细胞表面结合对抗-IL1RAP抗体进行评估。21H5是针对人IL1RAP的小鼠抗体。包括CB1gG1(抗鸡蛋溶菌酶抗体,CrownBio™)作为阴性对照。

[0254] 图5显示了IL1RAP抗体44E5_15C5内化进入EOL1细胞。在37℃下,将活EOL1细胞与IL1RAP抗体44E5_15C5孵育0.5小时。离心涂片后,然后将细胞固定、透化并使用LAMP1抗体共染色。

[0255] 图6A、6B和6C显示了在人白血病细胞系EOL1(图6A)和Karpas 299(图6B)中IL1RAP抗体的内化和体外功效。在IL1RAP阴性细胞系DMS79中没有细胞毒性(图6C)。

[0256] 图7A、7B、7C、7D、7E和7F显示了在AML细胞系EOL1(图7A)、MOLM13(图7B)、MOLM14(图7C)、MV(4;11)(图7D)、OCI/AML1(图7E)和KG-1(图7F)中抗-IL1RAP ADC的体外功效。将3,000个细胞接种在96孔板中,并使用与Tesirine PBD缀合的抗体处理5天。然后,通过CellTiter Glo™ 2.0(Promega)裂解细胞,通过光度计记录结果。包括与hIgG1(抗-HBV表面Ag抗体,内部制备)缀合的抗体作为阴性对照。IC50值在每个图的底部列出。

[0257] 图8A、8B和8C显示了抗-IL1RAP抗体对IL1α/β信号传导的阻断。IL1RAP抗体37E10_15B5、44E5_15C5、16H2_17D2和36A10_21B6以剂量依赖的方式显示出对IL1R1信号传导的有效抑制作用(图8A)。抗体37E10_15B5和44E5_15C5以亚纳摩尔EC_{50}阻断IL-1β和IL-1α信号传导(图8B和8C)。

[0258] 图9A和9B显示了抗-IL1RAP抗体对IL-33信号传导的阻断。收集HEK-blue IL-33细胞(Invivogen,CA),以96孔板中每孔50,000个细胞的密度一式两份接种。将抗体或相应的

人IgG1对照抗体以从10μg/ml开始的系列稀释液(图9A)或1和10μg/ml的浓度(图9B)添加到孔中。抗体与细胞孵育30分钟之后,加入IL-33至终浓度0.5ng/ml,并将板孵育过夜。24小时后,向上清液中加入底物,针对在620nm处的吸光度对样品进行分析。包括CBlgG1(抗鸡蛋溶菌酶抗体,CrownBio™)作为阴性对照。

具体实施方式

[0259] 公开的各个方面涉及抗-IL1RAP抗体和抗体片段、抗-IL1RAP ADC和其药物组合物,以及用于制备此类抗体和片段的核酸、重组表达载体和宿主细胞。使用本文所述的抗体和ADC检测人IL1RAP,结合至和抑制在表达IL1RAP的细胞上的人IL1RAP,在体内抑制IL-1(例如,IL-1β和/或IL-1α的信号传导)和/或治疗IL1RAP相关的病症(例如,癌症,包括但不限于急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、肺癌,包括非小细胞肺癌(NSCLC)和卵巢癌)的方法。

[0260] 在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与一种或多种免疫检查点抑制剂(例如,抗体或小分子免疫检查点抑制剂)联合施用用于治疗癌症。在本发明的另一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体药物缀合物(ADC)(例如,与毒素缀合的本发明的IL1RAP抗体)内化并诱导内源性表达IL1RAP的细胞的细胞死亡。

[0261] I.定义

[0262] 为了可以更容易地理解本发明,首先定义了某些术语。另外,应当注意的是,每当陈述参数的值或值的范围时,旨在陈述的值中间的值和范围也旨在成为本发明的一部分。

[0263] 术语“白介素1受体辅助蛋白抗体”或“抗-IL1RAP抗体”在本文中可以互换使用,指与IL1RAP特异性结合的抗体,例如人IL1RAP。“其结合”感兴趣的抗原(即,IL1RAP)的抗体是能够以足够的亲和性结合该抗原的抗体,以使得抗体可用于靶向表达该抗原的细胞。在一个优选的实施方式中,抗体特异性结合至人IL1RAP(hIL1RAP)。在下述实施例中公开了抗-IL1RAP抗体的实例。除非另有说明,否则术语“抗-IL1RAP抗体”是指与野生型IL1RAP、IL1RAP的变体或亚型结合的抗体。

[0264] 已鉴定出IL1RAP的几种不同亚型。野生型人IL1RAP的示例性氨基酸序列提供在下文中的SEQ ID NO:286中,其含有570个氨基酸。IL1-RAP的胞外域(ECD)含有SEQ ID NO:286的氨基酸21-367。

[0265]
```
10        20        30        40        50
MTLLWCVVSL YFYGILQSDA SERCDDWGLD TMRQIQVFED EPARIKCPLF
60        70        80        90       100
EHFLKFNYST AHSAGLTLIW YWTRQDRDLE EPINFRLPEN RISKEKDVLW
110       120       130       140       150
FRPTLLNDTG NYTCMLRNTT YCSKVAFPLE VVQKDSCFNS PMKLPVHKLY
```

[0266]
```
160       170       180       190       200
IEYGIQRITC PNVDGYFPSS VKPTITWYMG CYKIQNFNNV IPEGMNLSFL
210       220       230       240       250
IALISNNGNY TCVVTYPENG RTFHLTRTLT VKVVGSPKNA VPPVIHSPND
260       270       280       290       300
HVVYEKEPGE ELLIPCTVYF SFLMDSRNEV WWTIDGKKPD DITIDVTINE
310       320       330       340       350
SISHSRTEDE TRTQILSIKK VTSEDLKRSY VCHARSAKGE VAKAAKVKQK
360       370       380       390       400
VPAPRYTVEL ACGFGATVLL VVILIVVYHV YWLEMVLFYR AHFGTDETIL
410       420       430       440       450
DGKEYDIYVS YARNAEEEEF VLLTLRGVLE NEFGYKLCIF DRDSLPGGIV
460       470       480       490       500
TDETLSFIQK SRRLLVVLSP NYVLQGTQAL LELKAGLENM ASRGNINVIL
510       520       530       540       550
VQYKAVKETK VKELKRAKTV LTVIKWKGEK SKYPQGRFWK QLQVAMPVKK
560       570
SPRRSSSDEQ GLSYSSLKNV
```

[0267] 如在本文中所使用的,术语“特异性结合”或“特异性地结合”是指IL1RAP抗体或ADC与第二化学物质的相互作用,指相互作用取决于在化学物质上存在特定结构(例如,抗原决定簇或表位);例如,抗体识别并结合特定的蛋白结构,而不是一般的蛋白。如果抗体或ADC对表位“A”具有特异性,则在含有标记“A”和抗体的反应中,含有表位A(或游离的、未标记的A)的分子的存在将减少与抗体或ADC结合的标记A的量。

[0268] 在一个实施方式中,如在本文中所使用的,短语“特异性地结合至hIL1RAP”或“特异性结合至hIL1RAP”指抗-IL1RAP抗体或ADC与IL1RAP(人或食蟹猴IL1RAP)以约2,000nM或更低、约1,000nM或更低、约500nM或更低、约200nM或更低、约100nM或更低、约75nM或更低、约25nM或更低、约21nM或更低、约12nM或更低、约11nM或更低、约10nM或更低、约9nM或更低、约8nM或更低、约7nM或更低、约6nM或更低、约5nM或更低、约4nM或更低、约3nM或更低、约2nM或更低、约1nM或更低、约0.5nM或更低、约0.3nM或更低、约0.1nM或更低、约0.01nM或更低或者约0.001nM或更低的解离常数(K_D)相互作用的能力。在另一个实施方式中,如在本文中所使用的,短语“特异性地结合至hIL1RAP”或“特异性结合至hIL1RAP”指抗-IL1RAP抗体或ADC与IL1RAP以约1pM(0.001nM)至2,000nM之间,约500pM(0.5nM)至约1,000nM之间、约500pM(0.5nM)至500nM之间、约1nM至200nM之间、约1nM至100nM之间、约1nM至50nM之间、约1nM至20nM之间或者约1nM至5nM之间的解离常数(K_D)相互作用的能力。在一个实施方式中,K_D是通过表面等离子体共振或通过生物层干涉法或者通过本领域公知的任何其他方法。生物层干涉法是指一种光学现象,其可以通过测量反射的白光的干涉图样来分析实时生物特异性相互作用,例如使用Octet™系统(ForteBio,Pall Corp.Fremont,CA)。对于Octet™系统的进一步描述,参见Li,B等,(2011)J.Pharm.Biomed.Anal.54(2):286-294和Abdiche,Y.N.等,(2009)Anal.Biochem.386(2):172-180,其内容通过引用并入本文。

[0269] 术语“抗体”广义上指免疫球蛋白(Ig)分子,通常由四条多肽链,两条重(H)链和两条轻(L)链或者其任何功能性片段、突变体、变体或其衍生物组成,其保留了Ig分子的基本靶结合特征。这种突变体、变体或衍生抗体形式是本领域公知的。下面讨论了其非限制性实施方式。

[0270] 在全长抗体中,每条重链由重链可变区(本文中缩写为HCVR或VH)和重链恒定区组成。重链恒定区由3个结构域CH1、CH2和CH3组成。每条轻链由轻链可变区(本文中缩写为LCVR或VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由1个结构域CL组成。VH和VL区可以进一步细分

为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布着更为保守的区域,称为框架区(FR)。每个VH和VL由3个CDR和4个FR组成,从氨基末端到羧基末端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)和类别(例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。

[0271] 如在本文中所使用的,术语抗体的“抗原结合部分”(或简称为“抗体部分”)指保留了特异性结合至抗原(例如,hIL1RAP)的能力的一种或多种抗体的片段。已经显示抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。此类抗体实施方式也可以是双特异性、双重特异性或多特异性形式;特异性结合至两种或多种不同抗原。术语抗体的“抗原结合部分”中涵盖的结合片段的实例包括(i)Fab片段,由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)$F(ab')_2$片段,包含两个在铰链区通过二硫键连接的Fab片段的二价片段;(iii)Fd片段,由VH和CH1结构域组成;(iv)Fv片段,由抗体一个臂的VL和VH结构域组成,(v)dAb片段(Ward等,(1989)Nature 341:544-546,Winter等,PCT公开WO 90/05144A1,通过引用并入本文),其包含单一可变结构域;和(vi)分离的互补决定区(CDR)。而且,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH由单独的基因编码,但是其可以使用重组方法通过合成的接头连接起来,从而使其成为一条蛋白链,其中VL和VH区配对以形成单价分子(称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等,(1988)Science 242:423-426;和Huston等,(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883)。这样的单链抗体也旨在包含在术语抗体的“抗原结合部分”内。在某些实施方式中,可以将scFv分子掺入融合蛋白中。也包括了其他形式的单链抗体,如双体。双体是二价的双特异性抗体,其中VH和VL结构域在单一多肽链上表达,但是使用的接头太短而无法在同一条链上的两个结构域之间配对,从而迫使这些结构域与另一条链的互补结构域配对,并产生两个抗原结合位点(参见例如,Holliger,P.等,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak,R.J.等,(1994)Structure 2:1121-1123)。这种抗体结合部分是本领域公知的(Kontermann和Dubel编著,Antibody Engineering(2001)Springer-Verlag.New York.790pp.(ISBN 3-540-41354-5))。

[0272] 如在本文中所使用的,术语“抗体构建体”指包含连接至接头多肽或免疫球蛋白恒定结构域的一个或多个本文公开的抗原结合部分的多肽。接头多肽包含通过肽键连接的两个或多个氨基酸残基,并用于连接一个或多个抗原结合部分。此类接头多肽是本领域所熟知的(参见例如,Holliger,P.等,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA90:6444-6448;Poljak,R.J.等,(1994)Structure 2:1121-1123)。免疫球蛋白恒定结构域指重链或轻链恒定结构域。抗体部分(如Fab和$F(ab')_2$片段)可以由全抗体使用常规技术制备,如分别用木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化完整抗体。然而,如本文所述,可以使用标准重组DNA技术获得抗体、抗体部分和免疫粘附分子。

[0273] 如在本文中所使用的,“分离的抗体”旨在指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合IL1RAP的分离的抗体基本上不含特异性结合IL1RAP以外抗原的抗体)。然而,特异性结合IL1RAP的分离的抗体可以与其他抗原(如来自其他物种的IL1RAP分子)具有交叉反应性。而且,分离的抗体可以基本上不含其他分子物质和/或化学物质。

[0274] 术语“人源化抗体”指包含来自非人物种(例如,小鼠)的重链和轻链可变区序列,但是其中VH和/或VL序列的至少一部分已变为更“人样”(即,更类似于人种系可变序列)的

抗体。特别地,术语“人源化抗体”是抗体或其变体、衍生物、类似物或片段,其免疫特异性结合至感兴趣的抗原,并且其包含具有基本上是人抗体的氨基酸序列的框架区(FR)和具有基本上是非人抗体的氨基酸序列的互补决定区(CDR)。如在本文中所使用的,术语“基本上”在CDR的上下文中指与非人抗体CDR的氨基酸序列具有至少80%,优选地至少85%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的氨基酸序列相同的CDR。人源化抗体包含至少一个和通常两个可变结构域(Fab、Fab'、$F(ab')_2$、FabC、Fv)的基本上全部,其中全部或基本上全部CDR区对应于非人免疫球蛋白的那些(即,供体抗体)和全部或基本上全部框架区是人免疫球蛋白共有序列的那些。优选地,人源化抗体还包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常是人免疫球蛋白。在一些实施方式中,人源化抗体含有两条轻链以及至少重链的可变结构域。抗体还可以包含重链的CH1、铰链、CH2、CH3和CH4区。在一些实施方式中,人源化抗体仅含人源化轻链。在其他实施方式中,人源化抗体仅含人源化重链。在特定的实施方式中,人源化抗体仅含轻链的人源化可变结构域和/或人源化重链。

[0275] 人源化抗体可以选自免疫球蛋白的任何类别,包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE,以及任何同种型,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。人源化抗体可以包含来自一个以上类别或同种型的序列,并且可以使用本领域熟知的技术对特定恒定结构域进行选择以优化所需的效应功能。

[0276] 术语“Kabat编码”、“Kabat定义”和“Kabat标记”在本文中可以互换使用。这些术语在本领域中是公知的,是指对氨基酸残基进行编号的系统,这些氨基酸残基比在抗体或其抗原结合部分的重链和轻链可变区中的其他氨基酸残基具有更高的可变性(即,高变的)(Kabat等,(1971)Ann.NY Acad,Sci.190:382-391和Kabat,E.A.等,(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,Fifth Edition,U.S.Department of Health and Human Services,NIH Publication No.91-3242)。对于重链可变区,CDR1的高变区范围从氨基酸位置31至35,CDR2为氨基酸位置50至65和CDR3为氨基酸位置95至102。对于轻链可变区,CDR1的高变区范围从氨基酸位置24至34,CDR2为氨基酸位置50至56和CDR3为氨基酸位置89至97。

[0277] 如在本文中所使用的,术语“CDR”指抗体可变序列内的互补决定区。对于每个可变区,重链(HC)和轻链(LC)的每个可变区中都有三个CDR,分别命名为CDR1、CDR2和CDR3(或者特别是HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2以及LC CDR3)。如在本文中所使用的,术语“CDR集合”指一组3个CDR,其出现在能够结合抗原的单一可变区中。这些CDR的确切边界已根据不同的系统进行了不同的定义。Kabat所描述的系统(Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health,Bethesda,Md.(1987)and(1991))不仅提供了适用于抗体的任何可变区的明确残基编号系统,还提供了定义3个CDR的精确残基边界。可以将这些CDR称为Kabat CDR。Chothia及其同事(Chothia&Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987)和Chothia等,Nature342:877-883(1989))发现了Kabat CDR内的某些子部分采用几乎相同的肽骨架构象,尽管在氨基酸序列水平上具有很大的多样性。将这些子部分称为L1、L2和L3或者H1、H2和H3,其中“L”和“H”分别表示轻链和重链区。可以将这些区域称为Chothia CDR,其具有与Kabat CDR重叠的边界。Padlan(FASEB J.9:133-139(1995))和MacCallum(J Mol Biol 262(5):732-45(1996))已描述了使用Kabat CDR定义的CDR重叠的其他边界。还有其他CDR边界定义可能并不严格遵循上述系统

之一,但仍会与Kabat CDR重叠,尽管其可能会缩短或延长,但是根据预测或实验结果,特定残基或残基的组或者甚至整个CDR不会显著影响抗原结合。本文所使用的方法可以利用根据任何这些系统定义的CDR,尽管优选的实施方式使用Kabat或Chothia定义的CDR。

[0278] 如在本文中所使用的,术语“框架”或“框架序列”指可变区减去CDR的剩余序列。因为可以通过不同系统确定CDR序列的确切定义,所以框架序列的含义应相应地进行不同的解释。六个CDR(轻链的CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3和重链的CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3)也将轻链和重链上的框架区在每条链上分成四个子区域(FR1、FR2、FR3和FR4),其中CDR1位于FR1和FR2之间,CDR2位于FR2和FR3之间以及CDR3位于FR3和FR4之间。在没有将特定的子区域指定为FR1、FR2、FR3或FR4的情况下,框架区,如其他所指,表示单一、天然存在的免疫球蛋白链的可变区内组合的FR。如在本文中所使用的,FR代表四个子区域之一,FR代表构成框架区的四个子区域中的两个或更多个。

[0279] 人源化抗体的框架区和CDR区不必精确地对应于亲本序列,例如,可通过取代、插入和/或缺失至少一个氨基酸残基来诱变供体抗体CDR或共有框架,从而使该位点的CDR或框架残基与供体抗体或共有构架均不对应。在一个优选的实施方式中,然而,此类突变不会广泛存在。通常,至少80%,优选至少85%,更优选至少90%和最优选至少95%的人源化抗体残基将对应于那些亲本FR和CDR序列。如在本文中所使用的,术语“共有框架”指在共有免疫球蛋白序列中的框架区。如在本文中所使用的,术语“共有免疫球蛋白序列”指由相关免疫球蛋白序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见例如,Winnaker,From Genes to Clones Verlagsgesellschaft,Weinheim,Germany 1987)。在免疫球蛋白家族中,共有序列中的每个位置都被家族中该位置最频繁出现的氨基酸占据。如果两个氨基酸均等地出现,则任何一个都可以包括在共有序列中。

[0280] 针对肽或多肽序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”定义为在比对序列且如有必要引入缺口以达到最大序列同一性百分比后,并且不考虑将任何保守取代作为序列同一性的一部分,候选序列中与特定肽或多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。为了确定氨基酸序列同一性百分比的目的,比对可以以本领域技术范围内的各种方式来实现,例如使用公众可获得的计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以确定用于测量比对的合适参数,包括在所比较序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。在一个实施方式中,本公开包括与SEQ ID NO:1至190中任一项所示的氨基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%同一性的氨基酸序列。

[0281] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC。

[0282] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导CDC。

[0283] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导ADCC和CDC。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC或CDC。

[0284] 术语“多价抗体”在本文中用于表示包含两个或更多个抗原结合位点的抗体。在某些实施方式中,可以对多价抗体进行工程化以使其具有三个或更多个抗原结合位点,并且其通常不是天然存在的抗体。

[0285] 术语“多特异性抗体”指能够结合两个或更多个不相关抗原的抗体。

[0286] 如在本文中可以互换使用的,术语“双可变结构域”或“DVD”是包含两个或更多个抗原结合位点的抗原结合蛋白,并且是四价或更多价的结合蛋白。此类DVD可以是单特异性的(即,能够结合一个抗原)或多特异性的(即,能够结合两个或更多个抗原)。将包含两个重链DVD多肽和两个轻链DVD多肽的DVD结合蛋白称为DVD Ig。DVD Ig的每一半均包含重链DVD多肽和轻链DVD多肽,以及两个抗原结合位点。每个结合位点包含具有总共6个CDR的重链可变结构域和轻链可变结构域,其参与每个抗原结合位点的抗原结合。在一个实施方式中,将本文所述的CDR用于抗-IL1RAP DVD中。

[0287] 术语“活性”包括诸如抗体或ADC(例如,结合指IL1RAP抗原的抗-hIL1RAP抗体或ADC)对抗原的结合特异性/亲和性的活性。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或抗-IL1RAP ADC活性包括但不限于在体外结合至IL1RAP;在体外结合至表达IL1RAP的细胞上的IL1RAP;调节(例如,抑制)IL-1(例如,IL-1β和/或IL-1α)的信号传导;在表达IL1RAP的细胞(包括白血病细胞)中诱导细胞死亡;抑制癌细胞侵袭和转移;减少或抑制癌症,例如急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、肺癌,包括非小细胞肺癌(NSCLC)和卵巢癌;和在体内减少或抑制肿瘤细胞增殖或肿瘤生长。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或ADC能够内化进入表达IL1RAP的细胞和/或诱导细胞毒性。

[0288] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC。

[0289] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导补体依赖性细胞毒性(CDC)。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导CDC。

[0290] 在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分能够诱导ADCC和CDC。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分不能诱导ADCC和CDC。

[0291] 术语“表位”指被抗体、抗体片段或ADC结合的抗原区域。在某些实施方式中,表位决定簇包括分子的化学活性表面分组,如氨基酸、糖侧链、磷酰基或磺酰基,并且在某些实施方式中,可以具有特定的三维结构特征和/或特定的电荷特征。在某些实施方式中,当抗体优先识别蛋白和/或大分子复杂混合物中的靶抗原时,可以说抗体特异性结合了抗原。

[0292] 如在本文中所使用的,术语“表面等离振子共振”是指一种光学现象,其可以通过检测生物传感器基质中蛋白浓度的变化(例如,使用BIAcore系统)来分析实时生物特异性相互作用(Pharmacia Biosensor AB,Uppsala,Sweden and Piscataway,NJ)。进一步的描述,参见Jönsson,U.等,(1993)Ann.Biol.Clin.51:19-26;Jönsson,U.等,(1991)Biotechniques 11:620-627;Johnsson,B.等,(1995)J.Mol.Recognit.8:125-131;和Johnnson,B.等,(1991)Anal.Biochem.198:268-277。

[0293] 如在本文中所使用的,术语“k_{on}”或“k_a”是旨在指抗体与抗原结合以形成抗体/抗原复合物的结合速率常数。

[0294] 如在本文中所使用的,术语“k_{off}”或“k_d”是旨在指抗体从抗体/抗原复合物中解离的解离速率常数

[0295] 如在本文中所使用的,术语“K_D”旨在指特定抗体-抗原相互作用的平衡解离常数。K_D由k_a/k_d计算。在一个实施方式中,本发明的抗体具有约2,000nM或更低、约1,000nM或更低、约500nM或更低、约200nM或更低、约100nM或更低、约75nM或更低、约25nM或更低、约21nM

或更低、约12nM或更低、约11nM或更低、约10nM或更低、约9nM或更低、约8nM或更低、约7nM或更低、约6nM或更低、约5nM或更低、约4nM或更低、约3nM或更低、约2nM或更低、约1nM或更低、约0.5nM或更低、约0.3nM或更低、约0.1nM或更低、约0.01nM或更低或者约0.001nM或更低的K_D。

[0296] 如在本文中所使用的,术语“竞争性结合”指第一抗体与第二抗体竞争第三分子(例如,抗原)上的结合位点的情况。在一个实施方式中,使用FACS分析确定两个抗体之间的竞争性结合。

[0297] 术语“竞争性结合测定”是用于确定是否两种或多种抗体结合至相同表位的测定。在一个实施方式中,竞争性结合测定是一种竞争荧光活化细胞分选(FACS)测定,其通过确定是否标记抗体的荧光信号由于引入了非标记抗体而减少用于确定是否两种或多种抗体结合至相同表位,其中竞争相同表位将降低荧光水平。

[0298] 如在本文中所使用的,术语“标记抗体”指具有掺入其以提供结合蛋白(例如,抗体)的鉴定的标记的抗体或其抗原结合部分。优选地,标记是可检测标志物,例如掺入放射性标记的氨基酸或附接至可以由标记的亲和素(含有可以通过光学或比色法检测到的荧光标志物或酶促活性的链酶亲和素)检测到的生物素部分的多肽。多肽标记的实例包括但不限于下述:放射性同位素或放射性核素(例如,^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm);荧光标记(例如,FITC、罗丹明、镧系荧光粉)、酶标记物(例如,辣根过氧化物酶、荧光素酶、碱性磷酸酶);化学发光标志物;生物素基团;由第二报告蛋白识别的预先确定的多肽表位(例如,亮氨酸拉链对序列、针对二抗的结合位点、金属结合结构域、表位标签);和磁性试剂,如钆螯合物。

[0299] 术语“抗体药物缀合物”或“ADC”指化学连接至一种或多种化学药物(在本文中也称为药剂)的结合蛋白(如抗体或其抗原结合片段),所述化学药物可以任选地是治疗剂或细胞毒剂。在一个优选的实施方式中,ADC包含抗体、细胞毒性或治疗性药物和接头,所述接头能够将药物附接至或缀合至抗体。ADC通常在任何地方具有与抗体缀合的1至8种药物,包括2、4、6或8种负载药物的物质。可以包括在ADC中的药物的非限制性实例是有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和放射性增敏剂。

[0300] 术语“含有V-集合结构域的T细胞激活抑制剂1抗体药物缀合物”、“抗-IL1RAP抗体药物缀合物”或“抗-IL1RAP ADC”在本申请中可以互换使用,指包含特异性结合至IL1RAP的抗体的ADC,其中抗体与一种或多种化学药剂或有效负载缀合。在一个实施方式中,化学药剂通过接头连接至抗体。

[0301] 术语“药物与抗体的比率”或“DAR”指附接至ADC的抗体的药物(例如,IGN、奥瑞他汀或美登素生物碱)的数量。ADC的DAR可以在1至8的范围内,尽管根据抗体上的连接位点的数量更高的负载(例如,10)也是可以的。术语DAR可以参照加载到单个抗体上的药物数量来使用,或者可以参照一组ADC的平均DAR或均值DAR来使用。

[0302] 如在本文中所使用的,术语“与IL1RAP相关的病症”包括在疾病或病症的病程或病因期间通过IL1RAP遗传组分或表达的表型或基因型异常来标记、诊断、检测或鉴定的任何病症或疾病(包括增殖性病症,例如癌症)。就这一点而言,IL1RAP表型异常或决定簇例如可

以包括与另一细胞群(例如,正常细胞群)相比,在一个细胞群体(例如,癌细胞群)上IL1RAP蛋白表达水平增加或减少,或者在某些可定义的细胞群上IL1RAP蛋白表达的增加或减少,或者在细胞生命周期不适当时期或阶段的IL1RAP蛋白表达的增加或减少。将意识到的是,还可以将IL1RAP基因型决定簇的类似表达模式(例如,mRNA的转录水平)用于分类或检测与IL1RAP相关的病症。在一个实施方式中,与IL1RAP相关的病症是白血病,例如急性髓性白血病(AML)。在另一个实施方式中,与IL1RAP相关的病症是骨髓增生异常综合症(MDS)。在另一个实施方式中,与IL1RAP相关的病症是肺癌。在另一个实施方式中,与IL1RAP相关的病症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在另一个实施方式中,与IL1RAP相关的病症是卵巢癌。

[0303] 如在本文中所使用的,术语“癌症”是指或描述通常以失控的细胞生长为特征的在哺乳动物中的生理状况。癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症更具体的实例包括但不限于乳腺癌(管状A型、TNBC、导管)、前列腺癌、鳞状细胞肿瘤、鳞状细胞癌(例如,鳞状细胞肺癌或鳞状细胞头颈癌)、神经内分泌肿瘤、尿路上皮癌、外阴癌、间皮瘤、肝癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌症、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾癌、子宫癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、环境诱导的癌症,包括由石棉诱导的那些、血液系统恶性肿瘤包括例如多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、非霍奇氏金淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性淋巴样白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、免疫原性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞白血病、蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和前体T淋巴母细胞淋巴瘤、PVNS、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、梯状尿路上皮癌、宫颈鳞状细胞癌、宫颈内腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多形胶质母细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病、脑低分化神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、大鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、卵巢浆液性囊腺癌、胃癌、软组织肉瘤、睾丸生殖细胞癌、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌、子宫癌性肉瘤、肾脏肾透明细胞癌和肾脏肾乳头状细胞癌,以及所述癌症的任何组合。本发明还适于治疗转移性癌症。

[0304] 在一个实施方式中,本发明的抗体或ADC向患有实体瘤(包括晚期实体瘤)的患者施用。在一个实施方式中,本发明的抗体或ADC向患有白血病的患者施用。在另一个实施方式中,本发明的抗体或ADC的施用诱导表达IL1RAP的细胞的细胞死亡。

[0305] 如在本文中所使用的,术语“表达IL1RAP的肿瘤”指表达IL1RAP蛋白的肿瘤(包括包含表达IL1RAP蛋白的肿瘤浸润细胞的肿瘤)。在一个实施方式中,使用肿瘤细胞膜的免疫组化染色确定肿瘤中的IL1RAP表达,其中肿瘤样品中高于背景水平的任何免疫组化染色都表明该肿瘤是表达IL1RAP的肿瘤。在另一个实施方式中,当在肿瘤样品中大于1%、大于2%、大于3%、大于4%、大于5%、大于6%、大于7%、大于8%、大于9%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、或大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、大于70%、大于

80％、大于90％或者更多的细胞是LI1RAP表达阳性时，则在患者中鉴定出表达IL1RAP的肿瘤。在另一个实施方式中，基于膜染色确定IL1RAP阳性表达，如通过例如免疫组化(IHC)分析所确定的。

[0306] 当IL1RAP的水平高于癌症周围组织中的水平时，将表达IL1RAP的肿瘤鉴定为具有“IL1RAP水平升高”或“以升高的水平表达IL1RAP”。在一些实施方式中，“IL1RAP水平升高”是其中在肿瘤样品中5％或更多细胞具有膜染色。在一些实施方式中，关于IL1RAP的“高水平”是5％或更多的染色，例如，在肿瘤样品中5、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100％的细胞被染色。在一些实施方式中，可以通过IHC分析测量蛋白表达水平。

[0307] 将表达IL1RAP的肿瘤鉴定为具有“IL1RAP水平降低”或“以降低的水平表达IL1RAP”是其中肿瘤样品中5％或更少的细胞具有膜染色的细胞。在一些实施方式中，关于IL1RAP的“低水平”是5％或更少的染色，例如，在肿瘤样品中4.9、4.5、4、3、2、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1％或更少的细胞被染色。在一些实施方式中，可以通过IHC分析测量蛋白表达水平。

[0308] 不表达IL1RAP的细胞也可以描述为表达“低水平的IL1RAP”。因此，短语“表达低水平的IL1RAP”包含不表达IL1RAP。在一些实施方式中，低水平IL1RAP是在背景染色水平内。在一些实施方式中，IL1RAP“阴性”的样品无IL1RAP表达或具有低水平的IL1RAP。在一些实施方式中，当没有或少于5％、4％、3％、2％或1％的细胞具有对IL1RAP的膜染色时，则IL1RAP染色是阴性的。

[0309] 如在本文中所使用的，术语“肿瘤样品”指从实体瘤获得的肿瘤组织或细胞样品。样品可以包括肿瘤细胞和肿瘤浸润细胞两者，例如肿瘤浸润免疫细胞。

[0310] 如在本文中所使用的，术语“非癌样品”或“正常样品”指来自正常组织的样品(例如，肺或卵巢组织样品或正常细胞样品)。在一些实施方式中，非癌样品来自同一受试者，但是来自所检测受试者的不同部分。在一些实施方式中，非癌样品来自癌症周围或邻近的组织区域。在一些实施方式中，非癌样品不是来自所检测的受试者，而是来自已知患有或不患有所述疾病(例如，特定的癌症，如IL1RAP相关病症)的受试者的样品。在一些实施方式中，非癌样品来自同一受试者，但来自受试者发展成癌症之前的时间点。在一些实施方式中，参照样品是来自相同或不同受试者的良性癌症样品(例如，良性卵巢癌样品)。

[0311] 用于检测肿瘤中IL1RAP表达的方法是本领域中公知的。

[0312] 术语“过表达(overexpress)”、“过表达(overexpression)”或“过表达(overexpressed)”可以互换使用，指与正常细胞相比，通常在癌细胞中以可检测的更高水平转录或翻译的基因。因此，过表达指蛋白和RNA的过表达(由于转录增加、转录后加工、翻译、翻译后加工、稳定性改变和蛋白降解改变引起)，以及由于蛋白运输方式改变(核定位增加)和功能活性增强(例如，在底物酶水解增加的情况下)而引起的局部过表达。因而，过表达指蛋白或RNA水平。过表达还可以是与正常细胞或比较细胞相比为5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在某些实施方式中，将抗-IL1RAP抗体或ADC用于治疗IL1RAP可能过表达的实体瘤。

[0313] 如在本文中所使用的，术语“施用”是指递送物质(例如，抗-IL1RAP抗体或ADC)以实现治疗目的(例如，治疗IL1RAP相关的病症或者抑制或减少肿瘤)。施用模式可以是胃肠外、肠内和局部。肠胃外施用通常通过注射进行，并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、

鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0314] 如在本文中所使用的,术语“联合治疗”指施用两种或更多种治疗性物质(例如,抗-IL1RAP抗体或ADC)和另外的治疗剂。可以与抗-IL1RAP抗体或ADC的施用同时、之前或之后施用另外的治疗剂。在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与用于治疗癌症的一种或多种免疫检查点抑制剂(例如,一种或多种抗体或小分子免疫检查点抑制剂)联合施用。

[0315] 如在本文中所使用的,术语“有效量”或“治疗有效量”指药物(例如,抗体或ADC)的量,其足以减轻或改善病症(例如,癌症)或其一种或多种症状的严重程度和/或持续时间,阻止病症进展,引起病症抑制,阻止与病症相关的一种或多种症状的复发、发展、发作或进展,检测病症或者增强或改善另一疗法(例如,预防剂或治疗剂)的预防性或治疗性作用。抗体或ADC的有效量可以例如抑制肿瘤生长(例如,抑制肿瘤体积增加),减少肿瘤生长(例如,减少肿瘤体积),减少癌细胞数量和/或在某种程度上缓解与癌症有关的一种或多种症状。有效量可以例如改善无病生存期(DFS)、改善总生存期(OS)或降低复发的可能性。

[0316] 在以下小节中将更详细地描述本发明的各个方面。

[0317] III.抗-IL1RAP抗体

[0318] 本文公开的一个方面提供了人源化抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分。本文公开的另一个方面提供了人抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分。在一个实施方式中,本文公开的抗体结合人IL1RAP。在另一个实施方式中,本文公开的抗体结合食蟹猴IL1RAP。在另一个实施方式中,本文公开的抗体结合肿瘤细胞上表达的人IL1RAP。

[0319] 本文公开的另一个方面涉及抗体药物缀合物(ADC),其包含一种本文所述的抗-IL1RAP抗体和至少一种药物。本文公开的抗体或ADC具有的特征包括但不限于在体外结合至人IL1RAP,调节(例如,抑制)IL-1信号传导,在表达IL1RAP的细胞(包括但不限于白血病细胞)中诱导细胞死亡,以及减少或抑制癌细胞、肿瘤细胞增殖或肿瘤生长或者肿瘤侵袭或转移。特别地,本文公开的ADC具有的特征包括但不限于在表达IL1RAP的细胞中诱导细胞死亡,例如表达IL1RAP的白血病细胞。在一个实施方式中,本文公开的抗-IL1RAP抗体或ADC能够内化进入表达IL1RAP的细胞。

[0320] 在一个实施方式中,如在下述实施例中所描述的,公开了具有与IL1RAP结合的能力的抗-IL1RAP抗体。新型抗体在本文中统称为“IL1RAP抗体”。抗-IL1RAP抗体、ADC或其抗原结合片段能够在体内抑制或减少肿瘤生长。肿瘤可以是IL1RAP阴性肿瘤或表达IL1RAP的肿瘤。在各种实施方式中,抗-IL1RAP抗体、ADC或其抗原结合片段能够调节IL1RAP的生物功能。在前述方面的其他实施方式中,抗-IL1RAP抗体、ADC或其抗原结合片段在表达IL1RAP的细胞上结合IL1RAP。因而,本公开包括抗-IL1RAP抗体、ADC或其抗原结合部分,其在抑制或减少肿瘤生长方面是有效的。不希望受到任何特定理论的束缚,在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体、其抗原结合部分和ADC能够抑制多种IL1RAP活性,包括但不限于通过IL1RAP的IL-1β信号传导;通过IL-1R的IL-1α、IL-1β和IL-38信号传导;通过IL-33R的IL-33信号传导以及通过IL-36R的IL-36Rα、IL-36β和IL-36γ信号传导。在本领域中公知的,阻断IL-1β信号传导对于治疗肺癌是有效的(参见例如,Ridker等,Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease,New England J.Med.,2017;和Ridker等,

The Lancet,390:1833-1842,2017,其每一个的全部内容均通过引用明确地并入本文)。因此,在一个实施方式中,本文所述的抗-IL1RAP抗体、其抗原结合部分和ADC可用于抑制IL-1β通路的下游以治疗癌症,例如肺癌。

[0321] 此外,本发明人进一步发现了IL1RAP是由白血病细胞表达的(参见实施例1)。因此,抗-IL1RAP抗体、ADC及其抗原结合部分能够用于在受试者中治疗白血病,例如急性髓性白血病。抗-IL1RAP抗体、ADC及其抗原结合部分能够用于治疗骨髓病症,如骨髓增生异常综合症(MDS)、急性髓性白血病(AML)、卵巢癌、肺癌和非小细胞肺癌。在一个实施方式中,在白血病样品中大于1%、大于2%、大于3%、大于4%、大于5%、大于6%、大于7%、大于8%、大于9%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、或大于30%、大于40%、大于50%、大于60%、大于70%、大于80%、大于90%或者更多的细胞是IL1RAP表达阳性的。在另一个实施方式中,白血病或肿瘤样品具有较高水平的IL1RAP表达。例如,在一个实施方式中,在白血病或肿瘤样品中至少5%或更多的细胞具有膜染色。在另一个实施方式中,从受试者中获得的肿瘤样品显示出低水平的IL1RAP表达。可以通过本领域公知的任何方法确定IL1RAP的表达水平。例如,可以通过免疫组化分析确定IL1RAP的表达水平。在另一个实施方式中,此前已使用另一抗癌剂或抗癌疗法(例如,化疗)治疗了癌症。在一个实施方式中,癌症对化疗具有抗性。

[0322] 具有任何前述特征的组合的抗体被认为是本公开的方面。在下面更详细描述的ADC也可以具有任何前述特征。

[0323] 本公开的一个方面涉及一种抗-IL1RAP(抗-hIL1RAP)抗体药物缀合物(ADC),其包含通过接头缀合至药物的抗-hIL1RAP抗体。能够在ADC中使用的示例性抗-IL1RAP抗体(及其序列)是如本文中所述的。

[0324] 本文所述的抗-IL1RAP抗体为ADC提供了与IL1RAP结合的能力,以使得附着于抗体的细胞毒性分子可以被递送至表达IL1RAP的细胞,特别是表达IL1RAP的癌细胞。

[0325] 尽管通篇使用了术语“抗体”,但是值得注意的是,抗体片段(即,抗-IL1RAP的抗原结合部分)也包括在本公开中,并且可以包括在通篇所述的实施方式(方法和组合物)中。例如,如本文所述,抗-IL1RAP抗体片段可以缀合至药物。在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体结合部分是Fab、Fab’、F(ab’)2、Fv、二硫键连接的Fv、单域抗体或双体。

[0326] 实施例2描述了针对人IL1RAP胞外域的全人IL1RAP抗体的产生。针对这些人抗体的重链和轻链可变区氨基酸序列如表5中所示。针对这些人抗体的重链和轻链可变区核苷酸序列如表6中所示。

[0327] 因而,在一个实施方式中,本公开包括人抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区具有选自以下的氨基酸序列:SEQ ID NO:1、9、17、25、32、40、48、56、64、71、74、83、90、96、100、106、109、116、118、121、123、125、127、130、136、140、144、151、158、163、170、173、180和185,所述轻链可变区具有选自以下的氨基酸序列:5、13、21、29、36、44、52、60、68、73、78、82、87、93、98、103、108、113、114、120、122、124、126、128、134、137、143、147、154、160、167、172、177、184和189。

[0328] 在一个实施方式中,本公开包括人抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其包含选自表5中所示的那些的HC CDR集合(CDR1、CDR2和CDR3);和选自表5中所示的那些的LC CDR集合(CDR1、CDR2和CDR3)。

[0329] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体5G8_18A1。5G8_18A1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链可变区。

[0330] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:1具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:5具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0331] 在一个实施方式中,本公开涉及一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其是人抗体10C8_15A1。10C8_15A1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的轻链可变区。

[0332] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:13具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0333] 在一个实施方式中,本公开涉及一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其是人抗体12F3_17C2。12F3_17C2抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的轻链可变区。

[0334] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:17所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:17具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:21所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:21具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0335] 在一个实施方式中,本公开涉及一种抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分,其是人抗体16H2_17D2。16H2_17D2抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:32的氨

基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列的轻链可变区。

[0336] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:25具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:29所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:29具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0337] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体32C12_21A4。32C12_21A4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链可变区。

[0338] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:32具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0339] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体34C11_21B2。34C11_21B2抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列的轻链可变区。

[0340] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:40所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:40具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:44具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0341] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体36A10_21B6。36A10_21B6抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列的轻链可变区。

[0342] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:48所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:48具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的

序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:52所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:52具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0343] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体39G1_21C4。39G1_21C4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列的轻链可变区。

[0344] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:56具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:60所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:60具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0345] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体37E10_15B5。37E10_15B5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的轻链可变区。

[0346] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:64所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:64具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:68所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:68具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0347] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体44E5_15C5。44E5_15C5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列的轻链可变区。

[0348] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:71具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:73所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0349] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体38E10_21C3。38E10_21C3抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列

的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列的轻链可变区。

[0350] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:74所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:74具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:78所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:78具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0351] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体10C8_C43A。10C8_C43A抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列的轻链可变区。

[0352] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:9所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:9具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:82所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:82具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0353] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体16H2_17D1。16H2_17D1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列的轻链可变区。

[0354] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:83所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:83具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:87具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0355] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体24G3_17C5。24G3_17C5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列的轻链可变区。

[0356] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:90所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:90具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:93所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:93具有至少90%、

95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0357] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体26C5_15B4。26C5_15B4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列的轻链可变区。

[0358] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:96所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:96具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:98所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:98具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0359] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体17E9_15B1。17E9_15B1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:105的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:104的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:103的氨基酸序列的轻链可变区。

[0360] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:100所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:100具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:103所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:103具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0361] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体10C8_15A4。10C8_15A4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:107的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:106的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:108的氨基酸序列的轻链可变区。

[0362] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:106所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:106具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:108所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:108具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0363] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体32A2_21A3。32A2_21A3抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:112的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:111的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:110的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸

序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:109的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:113的氨基酸序列的轻链可变区。

[0364] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:109所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:109具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:113所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:113具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0365] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体32C12_N26S。32C12_N26S抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:115的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:114的氨基酸序列的轻链可变区。

[0366] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:32具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:114所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:114具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0367] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体41G4_15B6。41G4_15B6抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:35的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:117的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:116的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列的轻链可变区。

[0368] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:116所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:116具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:36具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0369] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体31F9_21A1。31F9_21A1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:119的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:118的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:120的氨基酸序列的轻链可变区。

[0370] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:118所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:118具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:120所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:120具有至少

90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0371] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体32D4_21D6。32D4_21D6抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:121的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:122的氨基酸序列的轻链可变区。

[0372] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:121所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:121具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:122所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:122具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0373] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体32F9_21A5。32F9_21A5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:123的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:124的氨基酸序列的轻链可变区。

[0374] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:123所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:123具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:124所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0375] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体33E9_21A5。33E9_21A5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列的轻链可变区。

[0376] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:125所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:125具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:126所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:126具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0377] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体35D11_22A1。35D11_22A1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:129的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:69的氨

基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:127的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:128的氨基酸序列的轻链可变区。

[0378] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:127所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:127具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:128所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:128具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0379] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体39A9_28A4。39A9_28A4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:133的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:132的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:131的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:135的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:130的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:134的氨基酸序列的轻链可变区。

[0380] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:130所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:130具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:134所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:134具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0381] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体34D1_21B3。34D1_21B3抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:138的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:136的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:137的氨基酸序列的轻链可变区。

[0382] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:136所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:136具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:137所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:137具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0383] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体33H2_21B1。33H2_21B1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列的轻链可变区。

[0384] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:140所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:140具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:143所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:143具有至少

90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0385] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体36A12_21C1。36A12_21C1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:150的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:149的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:144的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:147的氨基酸序列的轻链可变区。

[0386] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:144具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:147所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:147具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0387] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体38G11_28A2。38G11_28A2抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:153的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:152的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:157的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:156的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:151的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:154的氨基酸序列的轻链可变区。

[0388] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:151所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:151具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:154所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:154具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0389] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体40C3_22B6。40C3_22B6抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:159的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:162的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:161的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:148的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:158的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:160的氨基酸序列的轻链可变区。

[0390] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:158所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:158具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:160所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:160具有至少90％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的序列的轻链。

[0391] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体5D12_18A4。5D12_18A4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:166的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:

164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:163的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:167的氨基酸序列的轻链可变区。

[0392] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:163所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:163具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:167所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:167具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0393] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体5D12_C108Y。5D12_C108Y抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:171的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:165的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:164的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:169的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:168的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:155的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:170的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:172的氨基酸序列的轻链可变区。

[0394] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:170所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:170具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:172所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:172具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0395] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体37D11_21C2。37D11_21C2抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:176的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:175的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:174的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:178的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:173的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:177的氨基酸序列的轻链可变区。

[0396] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:173所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:173具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:177所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:177具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0397] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体42D10_28A5。42D10_28A5抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:183的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:182的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:181的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:179的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:180的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:184的氨基酸序列的轻链可

变区。

[0398] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:180所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:180具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:184所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:184具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0399] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是人抗体34H8_21B4。34H8_21B4抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含具有SEQ ID NO:188的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:187的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:186的氨基酸序列的CDR1结构域,所述轻链可变区包含具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列的CDR3结构域、具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列的CDR2结构域和具有SEQ ID NO:190的氨基酸序列的CDR1结构域。在进一步的实施方式中,本申请公开的是一种抗体,其包含具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的重链可变区和具有SEQ ID NO:189的氨基酸序列的轻链可变区。

[0400] 在一些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:71所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:71具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的重链,和/或具有SEQ ID NO:73所示的氨基酸序列或与SEQ ID NO:73具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性的序列的轻链。

[0401] 前述抗-IL1RAP抗体CDR序列建立了根据本公开内容分离的新的IL1RAP结合蛋白家族,并且包括包含表5以及序列汇总中列出的CDR序列的抗原结合多肽。

[0402] 为了产生和选择针对hIL1RAP具有优选的IL1RAP结合和/或中和活性的CDR,可以使用本领域公知的用于产生抗体或抗原结合部分,和评估那些抗体或其抗原结合部分的IL1RAP结合和/或中和特征的标准方法,包括但不限于本文具体描述的那些。

[0403] 在某些实施方式中,抗体包含重链恒定区,如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恒定区。在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含选自下述的重链免疫球蛋白恒定结构域:人IgG恒定结构域、人IgM恒定结构域、人IgE恒定结构域和人IgA恒定结构域。在进一步的实施方式中,抗体或其抗原结合部分具有IgG1重链恒定区、IgG2重链恒定区、IgG3恒定区或IgG4重链恒定区。优选地,重链恒定区是IgG1重链恒定区或IgG4重链恒定区。在一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分是IgG4同种型。

[0404] 而且,抗体可以包含轻链恒定区,κ轻链恒定区或λ轻链恒定区。优选地,抗体包含κ轻链恒定区。或者,抗体部分可以是例如Fab片段或单链Fv片段。

[0405] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体结合部分是Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、二硫键连接的Fv、scFv、单域抗体或双体。

[0406] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分是多特异性抗体,例如双特异性抗体。

[0407] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0408] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:13所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0409] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:17所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0410] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0411] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ IDNO:36所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0412] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:40所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:44所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0413] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:48所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:52所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0414] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:56所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:60所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0415] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:64所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:68所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0416] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:71所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:73所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0417] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:74所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:78所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0418] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:82所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0419] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:83所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:87所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0420] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:90所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:93所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0421] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:96所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:98所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0422] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:100所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:103所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0423] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:106所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:108所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0424] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:109所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:113所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0425] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:32所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:114所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0426] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:116所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:36所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0427] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:118所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:120所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0428] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:121所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:122所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0429] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:123所

示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:124所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0430] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:125所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:126所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0431] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:127所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:128所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0432] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:130所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:134所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0433] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:136所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:137所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0434] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:140所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:143所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0435] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:144所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:147所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0436] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:151所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:154所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0437] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:158所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:160所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0438] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:163所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:167所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0439] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:170所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:172所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0440] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:173所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:177所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0441] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:180所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:184所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0442] 在某些实施方式中,抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含具有SEQ ID NO:185所示氨基酸序列的重链恒定区和/或具有SEQ ID NO:189所示氨基酸序列的轻链恒定区。

[0443] 已经描述了替代Fc部分中的氨基酸残基以改变抗体效应功能(Winter等,美国专利号5,648,260和5,624,821,通过引用并入本文)。抗体的Fc部分介导几种重要的效应功能,例如细胞因子诱导、ADCC、吞噬作用、补体依赖性细胞毒性(CDC)以及抗体和抗原-抗体复合物的半衰期/清除率。在一些情况下,这些效应功能对于治疗性抗体是理想的,但在其他情况下,取决于治疗目的,可能是不必要的甚至是有害的。某些人IgG同种型(特别是IgG1和IgG3)分别通过结合至Fc γR和补体C1q介导ADCC和CDC。新生儿Fc受体(FcRn)是决定抗体循环半衰期的关键成分。在又一个实施方式中,在抗体恒定区(例如,抗体的Fc区)中的至少一个氨基酸残基被替代,以使得抗体的效应功能被改变。

[0444] 一个实施方式包括标记的抗-IL1RAP抗体或其抗体部分,其中将抗体衍生化或连接至一个或多个功能性分子(例如,另一肽或蛋白)。例如,标记抗体可以衍生自将本公开的抗体或抗体部分与一种或多种其他分子实体功能性连接(通过化学偶联、基因融合、非共价结合或其他方式),如另一抗体(例如,双特异性抗体或双体)、检测试剂、药物试剂、能够介

导抗体或抗体部分与另一分子结合的蛋白或肽(如链霉亲和素核心区域或聚组氨酸标签),和/或选自下述的细胞毒剂或治疗剂:有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、抗激素剂、皮质类固醇、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、放射性增敏剂及其组合。

[0445] 可以与抗体或其抗体部分衍生化的有用的可检测试剂包括荧光化合物。示例性荧光可检测试剂包括荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。还可以使用可检测的酶将抗体衍生化,如碱性磷酸酶、辣根过氧化物酶、葡萄糖氧化酶等。当使用可检测的酶将抗体衍生化时,通过加入另外的试剂对其进行检测,酶用于产生可检测的反应产物。例如,当存在可检测的试剂辣根过氧化物酶时,添加过氧化氢和二氨基联苯胺会生成可检测的有色反应产物。抗体也可以用生物素衍生化,并通过间接测量亲和素或链霉亲和素的结合来检测。

[0446] 在一个实施方式中,抗体与成像剂缀合。可用于本文所述的组合物和方法中的成像剂的实例包括但不限于放射性标记(例如,铟)、酶、荧光标记、发光标记、生物发光标记、磁性标记和生物素。

[0447] 在一个实施方式中,抗体或ADC与放射性标记连接,例如但不限于铟(^{111}In)。^{111}铟可以用于标记本文所述的抗体和ADC,以用于鉴定IL1RAP阳性肿瘤。在某个实施方式中,使用^{111}I通过双功能性螯合物标记本文所述的抗-IL1RAP抗体(或ADC),所述双功能性螯合物是双功能性环已基二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)螯合物(参见美国专利号5,124,471;5,434,287;和5,286,850,其每一个均通过引用并入本文)。

[0448] 本公开的另一个实施方式提供了一种糖基化的结合蛋白,其中抗-IL1RAP抗体或其抗原结合部分包含一个或多个碳水化合物残基。新生体内蛋白生产可能会经历进一步的加工,称为翻译后修饰。特别地,可以酶促添加糖(糖基)残基,该过程称为糖基化。带有共价连接的寡糖侧链的所得到的蛋白称为糖基化蛋白或糖蛋白。抗体是在Fc结构域以及可变结构域具有一个或多个碳水化合物残基的糖蛋白。Fc结构域中的碳水化合物残基对Fc结构域的效应功能具有重要影响,对抗原结合或抗体的半衰期影响最小(R.Jefferis,Biotechnol.Prog.21(2005),pp.11-16)。而相反的是,可变结构域的糖基化可能对抗体的抗原结合活性具有影响。可变结构域中的糖基化可能对抗体结合亲和性有负面影响,可能是由于位阻(Co,M.S等,Mol.Immunol.(1993)30:1361-1367),或导致针对抗原的亲和性增加(Wallick,S.C.等,Exp.Med.(1988)168:1099-1109;Wright,A.等,EMBO J.(1991)10:2717-2723)。

[0449] 本公开的一个方面涉及产生糖基化位点突变,其中结合蛋白的O-或N-连接的糖基化位点已被突变。本领域技术人员可以使用标准的熟知技术产此类突变。保留生物活性,但是具有增加或减少的结合活性的糖基化位点突变是本公开的另一个目的。

[0450] 在又一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或抗原结合部分的糖基化是被修饰的。例如,可以制备无糖基化的抗体(即,抗体缺乏糖基化)。例如,可以改变糖基化,以增加抗体对抗原的亲和性。可以通过例如改变抗体序列中的一个或多个位点实现此类碳水化物修饰。例如,可以进行一个或多个氨基酸取代,以消除一个或多个可变区糖基化位点,从而消除在该位点的糖基化。此类无糖基化可以增加抗体对抗原的亲和性。在PCT公开WO2003016466A2

以及美国专利号5,714,350和6,350,861中进一步详细描述了此类方法,其每一个的全部内容均通过引用并入本文。

[0451] 另外地或替代地,可以制备具有改变的糖基化类型的修饰抗-IL1RAP抗体,如具有减少的岩藻糖基残基量的次岩藻糖基化抗体或具有增加的二等分GlcNAc结构的抗体。已经证明这种改变的糖基化模式增加了抗体的ADCC能力。此类碳水化合物修饰可以通过例如在宿主细胞中以改变的糖基化机制表达抗体来实现。在本领域中已描述了具有改变的糖基化机制的细胞,并且可以用作表达重组抗体从而生产具有改变的糖基化的抗体的宿主细胞。参见例如,Shields,R.L.等,(2002)J.Biol.Chem.277:26733-26740;Umana等,(1999)Nat.Biotech.17:176-1,以及欧洲专利号EP 1,176,195;PCT公开WO 03/035835;WO 99/54342 80,其每一个的全部内容均通过引用并入本文。

[0452] 蛋白糖基化取决于目标蛋白的氨基酸序列,以及在其中表达蛋白的宿主细胞。不同生物体可以生产不同糖基化酶(例如,糖基转移酶和糖苷酶),并具有可用的不同底物(核苷酸糖)。由于这些因素,使得蛋白的糖基化模式和糖基残基的组成可能会有所不同,具体取决于表达特定蛋白的宿主系统。有用的糖基残基可以包括但不限于葡萄糖、半乳糖、甘露糖、岩藻糖、n-乙酰基葡糖胺和唾液酸。优选地,糖基化结合蛋白包含糖基残基,以使得糖基化模式是人的。

[0453] 不同蛋白糖基化可以产生不同蛋白特征。例如,与在诸如CHO细胞系的哺乳动物细胞中表达的相同蛋白相比,在微生物宿主(如酵母)中产生的利用酵母内源途径糖基化的治疗性蛋白质的功效可能降低。此类糖蛋白在人体内也可以是免疫原,并且在施用后在体内显示出降低的半衰期。在人和其他动物中的特定受体可以识别特定的糖基残基,并促进蛋白从血流中快速清除。其他不利影响可以包括蛋白折叠、溶解度、对蛋白酶的敏感性、转运、运输、区室化、分泌、被其他蛋白或因子识别,抗原性或变应原性的变化。因此,从业者可能更优选具有特定糖基化组成和模式的治疗性蛋白,例如与人细胞或预期对象动物的物种特异性细胞中产生的糖基化组成和模式相同或至少相似的糖基化组成和模式。

[0454] 可以通过基因修饰宿主细胞以表达异源性糖基化酶来实现表达不同于宿主细胞的糖基化蛋白。使用重组技术,从业者可以产生显示出人蛋白糖基化的抗体或其抗原结合部分。例如,已对酵母菌株进行基因修饰以表达非天然存在的糖基化酶,以使得在这些酵母菌株中产生的糖基化蛋白(糖蛋白)显示出与动物细胞(特别是人细胞)相同的蛋白糖基化(美国专利公开号20040018590和20020137134以及PCT公开WO2005100584A2)。

[0455] 抗体可以通过多种技术中的任何一种来产生。例如,从宿主细胞表达,其中通过标准技术将编码重链和轻链的表达载体转染到宿主细胞中。术语“转染”的各种形式旨在涵盖通常用于将外源DNA引入原核或真核宿主细胞中的多种技术,例如电穿孔、磷酸钙沉淀、DEAE-葡聚糖转染等。尽管可以在原核或真核宿主细胞中表达抗体,但是在真核细胞中表达抗体是优选的,并且在哺乳动物宿主细胞中是最优选的,因为这种真核细胞(并且特别是哺乳动物细胞)比原核细胞更容易组装并分泌适当折叠且具有免疫活性的抗体。

[0456] 用于表达本文所公开的重组抗体的优选哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞(包括dhfr-CHO细胞,在Urlaub和Chasin,(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:4216-4220中所描述的,使用DFFR选择性标记物,例如在R.J.Kaufman和P.A.Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中所描述的)、NSO黑色素瘤细胞、COS细胞和SP2细胞。当将编码抗体

基因的重组表达载体引入哺乳动物宿主细胞时,可通过将宿主细胞培养足够长的时间以使抗体在宿主细胞中表达或更优选地将抗体分泌到宿主细胞在其中生长的培养基中来生产抗体。可以使用标准蛋白纯化方法从培养基中回收抗体。

[0457] 还可以将宿主细胞用于生产功能性抗体片段,如Fab片段或scFv分子。将理解的是,上述程序的变体在本公开的范围内。例如,用编码抗体轻链和/或重链功能片段的DNA转染宿主细胞可能是理想的。重组DNA技术也可用于去除编码与感兴趣的抗原结合不必要的轻链或重链中的一者或两者的一些或全部DNA。由这种截短的DNA分子表达的分子也包括在本公开的抗体中。此外,可以产生双功能抗体,其中一条重链和一条轻链是本公开的抗体,而另一条重链和轻链对除感兴趣的抗原以外的抗原具有特异性,其通过利用标准化学交联方法将本公开的抗体与第二抗体交联形成。

[0458] 在用于抗体或其抗原结合部分的重组表达的一个优选系统中,将编码抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入CHO细胞中,所述CHO细胞包含可以从Lonza购买获得的谷氨酰胺合酶表达系统(下文中称为GS-CHO)(Bebbington,C.R.等,(1992),Biotechnology,10,第169-175页)。

[0459] 在抗体或其抗原结合部分的重组表达的另一个系统中,通过磷酸钙介导的转染将编码抗体重链和抗体轻链的重组表达载体引入dhfr-CHO细胞中。在重组表达载体内,抗体重链和轻链基因均可操作地连接至CMV增强子/AdMLP启动子调控元件以驱动高水平的基因转录。重组表达载体还携带DHFR基因,该基因允许使用甲氨蝶呤的选择/扩增来选择已被载体转染的CHO细胞。培养所选择的转化宿主细胞以表达抗体重链和轻链,并从培养基中回收完整抗体。使用标准分子生物学技术制备重组表达载体、转染宿主细胞、选择转化体、培养宿主细胞并从培养基中回收抗体。更进一步,本公开内容提供了通过在适宜的培养基中培养宿主细胞直至合成重组抗体来合成重组抗体的方法。可以使用与本文公开的氨基酸序列对应的核酸分子生产重组抗体。在一个实施方式中,将SEQ ID NO:191-259所示的核酸分子用于生产重组抗体。该方法还可以包括从培养基中分离重组抗体。

[0460] III.抗-IL1RAP抗体药物缀合物(ADC)

[0461] 可以将本文所述的抗-IL1RAP抗体缀合至药物部分以形成抗-IL1RAP抗体药物缀合物(ADC)。抗体-药物缀合物(ADC)可以提高抗体治疗疾病(例如,癌症)的治疗有效性,这是因为ADC能够选择性地将一种或多种药物部分递送至靶组织或细胞(例如,表达IL1RAP的肿瘤或表达IL1RAP的细胞)。因而,在某些实施方式中,本公开提供了用于治疗用途(例如,治疗癌症)的抗-IL1RAP ADC。

[0462] 抗-IL1RAP ADC包含连接至一个或多个药物部分的抗-IL1RAP抗体(即,特异性结合至IL1RAP的抗体)。ADC的特异性是由抗体(即,抗-IL1RAP)的特异性所定义的。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体与一种或多种细胞毒性药物相连,其被递送至表达IL1RAP的癌细胞内。

[0463] 下文提供了可用在抗-IL1RAP ADC中的药物的实例,以及可用于将抗体与一种或多种药物缀合的接头。术语“药物”、“药剂”和“药物部分”可以在本文中互换使用。术语“连接的”和“缀合的”也可以在本文中互换使用,并表明抗体和部分是共价连接的。

[0464] 在一些实施方式中,ADC具有下式所示的结构(式I):

[0465] $Ab-(L-D)_n$ (I)

[0466] 其中Ab是本文所述的抗-IL1RAP抗体,和(L-D)是接头-药物部分。接头-药物部分由作为接头的L-和作为药物部分的-D组成,药物部分具有例如针对靶细胞(例如,表达IL1RAP的细胞)的抑制细胞生长、细胞毒性或其他治疗活性;以及n是从1至20的整数。在一些实施方式中,n范围从1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2或者是1。ADC的DAR相当于式I中的"n"。

[0467] 下文描述了针对可用于ADC以及替代的ADC结构的药物(式I中的D)和接头(式I中的L)的其他细节。

[0468] A.抗-IL1RAP ADC:用于缀合的示例性药物

[0469] 抗-IL1RAP抗体可用于ADC中,以将一种或多种药物靶向感兴趣的细胞(例如,表达IL1RAP的细胞)。本文公开的抗-IL1RAP ADC提供了一种靶向疗法,例如,可以减少将一种或多种药物递送至特定细胞时抗癌疗法常见的副作用。在一个实施方式中,在ADC中使用的药物是皂草素。在另一个实施方式中,在ADC中使用的药物是达卡巴嗪。在另一个实施方式中,在ADC中使用的药物是卡铂。

[0470] 在下文中提供了可以在ADC中使用的药物的实例,即可以缀合至抗-IL1RAP抗体的药物,并且包括有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、基因疗法载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素剂、糖皮质激素、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、放射性增敏剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂及其组合。

[0471] 1.有丝分裂抑制剂

[0472] 在一个方面中,可以将抗-IL1RAP抗体缀合至一种或多种有丝分裂抑制剂以形成用于治疗癌症的ADC。如在本文中所使用的,术语"有丝分裂抑制剂"指阻断对于癌细胞特别重要的生物过程有丝分裂或细胞分裂的细胞毒性和/或治疗剂。有丝分裂抑制剂破坏微管,从而通常通过影响微管聚合(例如,抑制微管聚合)或微管解聚(例如,使微管细胞骨架稳定以防止解聚)来阻止细胞分裂。因而,在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体缀合至一种或多种有丝分裂抑制剂,所述有丝分裂抑制剂通过抑制微管蛋白聚合破坏微管形成。在另一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体缀合至一种或多种有丝分裂抑制剂,所述有丝分裂抑制剂使微管细胞骨架稳定以防止解聚。在一个实施方式中,在本发明的ADC中使用的有丝分裂抑制剂是Ixempra(伊沙匹隆)。在下文中提供了可以在本发明的抗-IL1RAP ADC中使用的有丝分裂抑制剂的实例。在有丝分裂抑制剂类中包括奥瑞他汀,如下所述。

[0473] a.海兔毒素(Dolastatin)

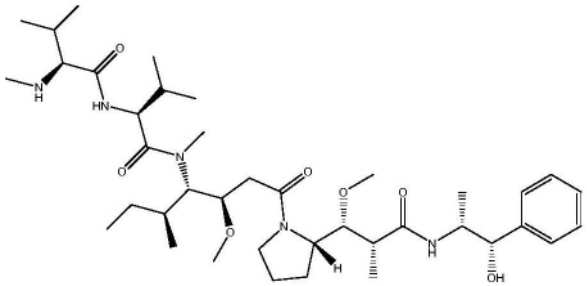
[0474] 可以将本发明的抗-IL1RAP抗体缀合至至少一个海兔毒素以形成ADC。海兔毒素是从印度洋海兔Dolabella auricularia中分离的短肽化合物(参见Pettit等,J.Am.Chem.Soc.,1976,98,4677)。海兔毒素的实例包括海兔毒素10和海兔毒素15。海兔毒素15(一种来自Dolabella auricularia的7个亚基的缩酚酸肽(depsipeptide))是一种高效的抗有丝分裂剂,其与抗微管蛋白剂海兔毒素10(一种从同一生物中获得的5个亚基的肽)在结构上相关。因而,在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP ADC包含如本文所述的抗-IL1RAP抗体和至少一种海兔毒素。奥瑞他汀是海兔毒素10的合成衍生物。b.奥瑞他汀(Auristatin)

[0475] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一个奥瑞他汀。奥瑞他汀代表一组海兔毒素类似物,通常已证明其具有干扰微管动力学和GTP水解从而抑制细胞分裂的作用,以具有抗癌

活性。例如,奥瑞他汀E(美国专利号5,635,483)是一种海洋天然产物海兔毒素10的合成类似物,海兔毒素10是通过与抗癌药长春新碱结合在微管蛋白上的相同位点来抑制微管蛋白聚合的化合物(G.R.Pettit,Prog.Chem.Org.Nat.Prod,70:1-79(1997))。海兔毒素10、奥瑞他汀PE和奥瑞他汀E是具有四个氨基酸的线性肽,其中的三个是海兔毒素类化合物所独有的。有丝分裂抑制剂奥瑞他汀亚类的示例性实施方式包括但不限于单甲基奥瑞他汀D(MMAD或奥瑞他汀D衍生物)、单甲基奥瑞他汀E(MMAE或奥瑞他汀E衍生物)、单甲基奥瑞他汀F(MMAF或奥瑞他汀F衍生物)、奥瑞他汀F苯二胺(AFP)、奥瑞他汀EB(AEB)、奥瑞他汀EFP(AEFP)和5-苯甲酰基戊酸-AE酯(AEVB)。在美国专利申请公开号2003-0083263、2005-0238649和2005-0009751;国际专利公开号WO 04/010957,国际专利公开号WO 02/088172和美国专利号6,323,315;6,239,104;6,034,065;5,780,588;5,665,860;5,663,149;5,635,483;5,599,902;5,554,725;5,530,097;5,521,284;5,504,191;5,410,024;5,138,036;5,076,973;4,986,988;4,978,744;4,879,278;4,816,444;和4,486,414中描述了奥瑞他汀衍生物的合成和结构,其每一个通过引用并入本文。

[0476] 在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体缀合至至少一个MMAE(单甲基奥瑞他汀E)。单甲基奥瑞他汀E(MMAE,vedotin)通过阻止微管蛋白的聚合来抑制细胞分裂。由于其超强的毒性,因而其本身也不能用作药物。在最近的癌症治疗发展中,其连接至识别在癌细胞中表达的特异性标志物的单克隆抗体(mAb),并将MMAE导向至癌细胞。在一个实施方式中,将MMAE与抗-IL1RAP抗体连接的接头在细胞外液(即,细胞外部的培养基或环境)中稳定,但是一旦ADC与特定癌细胞抗原结合并进入癌细胞,组织蛋白酶就会将其裂解,从而释放有毒的MMAE并激活高效的抗有丝分裂机制。

[0477] 下文中提供了MMAE的结构。

[0478] 

Monomethyl Auristatin E (MMAE)

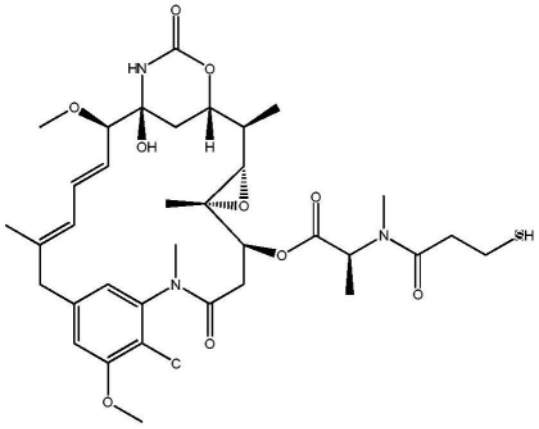
[0479] 在一个实施方式中,抗体与单一药物偶联,并且因此DAR是1。在某些实施方式中,ADC将具有2至8的DAR,或者替代地2至4。c.美登素生物碱(Maytansinoid)

[0480] 可以将本发明的抗-IL1RAP抗体缀合至至少一个美登素生物碱以形成ADC。美登素生物碱是高效的抗肿瘤剂,最初从卫矛科、鼠李科和大戟科高等植物以及一些藓类植物中分离出来(Kupchan登,J.Am.Chem.Soc.94:1354-1356[1972];Wani登,J.Chem.Soc.Chem.Commun.390:[1973];Powell登,J.Nat.Prod.46:660-666[1983];Sakai登,J.Nat.Prod.51:845-850[1988];和Suwanborirux等,Experientia46:117-120[1990])。有证据表明美登素生物碱通过抑制微管蛋白的微管蛋白聚合来抑制有丝分裂,从而防止微管的形成(参见例如,美国专利号6,441,163和Remillard等,Science,189,1002-1005(1975))。使用细胞培养模型在体外和使用实验室动物系统在体内已证明美登素生物碱抑制肿瘤细胞生长。而且,美登素生物碱的细胞毒性是常规化学治疗剂(比如例如,甲氨蝶呤、

柔红霉素和长春新碱)的1,000倍(参见例如,美国专利号5,208,020)。

[0481] 美登素生物碱包括美登素、美登醇、美登醇的C-3酯以及其他美登醇类似物和衍生物(参见例如,美国专利号5,208,020和6,441,163,其每一个均通过引用并入本文)。美登醇的C-3酯可以是天然存在的或合成衍生的。而且,可以将天然存在的和合成的C-3美登醇酯分类为具有简单羧酸的C-3酯,或具有N-甲基-L-丙氨酸衍生物的C-3酯,后者比前者具有更高的细胞毒性。例如,在Kupchan等,J.Med.Chem.,21,31-37(1978)中描述了合成的美登素生物碱的类似物。

[0482] 在本发明的ADC中使用的适宜美登素生物碱可以从天然来源分离、合成产生或半合成产生。而且,可以以任意适宜的方式对美登素生物碱进行修饰,只要在最终缀合物分子中保留足够的细胞毒性即可。在这一点上,美登素生物碱缺乏可以与抗体连接的适宜官能团。理想的是使用连接部分将美登素生物碱与抗体连接以形成缀合物,并且在下面的接头章节中对其进行了更详细的描述。下文中提供了示例性美登素生物碱mertansine(DM1)的结构。

[0483] 

Mertansine (DM1)

[0484] 美登素生物碱的代表性实例包括但不限于DM1(N^2'-脱乙酰基-N^2'-(3-巯基-1-氧丙基)-美登素;也称为mertansine,药物美登素生物碱1;ImmunoGen,Inc.;亦参见Chari等,(1992)Cancer Res 52:127)、DM2、DM3(N^2'-脱乙酰基-N^2'-(4-巯基-1-氧戊基)-美登素)、DM4(4-甲基-4-巯基-1-氧戊基)-美登素)和美登醇(一种合成的美登素生物碱类似物)。在美国专利号8,142,784中描述了美登素生物碱的其他实例,其并入本文。

[0485] 安丝菌素是已从多种细菌来源分离的一组美登素生物碱抗生素。这些化合物具有高效的抗肿瘤活性。代表性实例包括但不限于安丝菌素P1、安丝菌素P2、安丝菌素P3和安丝菌素P4。

[0486] 在本发明的一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体与至少一个DM1缀合。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体与至少一个DM2缀合。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体与至少一个DM3缀合。在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体与至少一个DM4缀合。

[0487] 2.抗肿瘤抗生素

[0488] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至用于治疗癌症的一种或多种抗肿瘤抗生素。如在本文中所使用的,术语"抗肿瘤抗生素"指通过干扰DNA来阻止细胞生长的抗肿瘤药,并且其是由微生物制成的。通常,抗肿瘤抗生素破坏DNA链或者使DNA合成减慢或停止。可以包括在抗-IL1RAP ADC中的抗肿瘤抗生素的实例包括但不限于放线菌素(例如,吡咯并[2,1-c][1,

4]苯二氮卓类)、蒽环类、刺孢霉素和杜卡霉素。除了上述以外,可以在抗-IL1RAP ADC中使用的其他抗肿瘤抗生素包括博来霉素(Blenoxane,Bristol-Myers Squibb)、丝裂霉素和普卡霉素(也称为光神霉素)。

[0489] 3.免疫调节剂

[0490] 在一个方面中,可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种免疫调节剂。如在本文中所使用的,术语“免疫调节剂”指能够刺激或调节免疫应答的药剂。在一个实施方式中,免疫调节剂是增强受试者的免疫应答的免疫刺激剂。在另一个实施方式中,免疫调节剂是阻止或降低受试者的免疫应答的免疫抑制剂。免疫调节剂可以调节髓系细胞(单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、巨核细胞和粒细胞)或者淋巴样细胞(T细胞、B细胞和自然杀伤(NK)细胞)及其任何进一步分化的细胞。代表性实例包括但不限于卡介苗(BCG)和左旋咪唑(Ergamisol)。可以在ADC中使用的其他免疫调节剂的实例包括但不限于癌症疫苗和细胞因子。

[0491] 如在本文中所使用的,术语“癌症疫苗”指激发肿瘤特异性免疫应答的组合物(例如,肿瘤抗原和细胞因子)。免疫应答是通过施用癌症疫苗或者在本公开的情况下施用包含抗-IL1RAP抗体和癌症疫苗的ADC由受试者自身的免疫系统激发的。在优选的实施方式中,免疫应答可消除体内的肿瘤细胞(例如,原发性或转移性肿瘤细胞)。癌症疫苗的使用通常涉及施用特定的抗原或抗原组,所述抗原或抗原组例如存在于特定癌细胞表面上,或存在于显示出促进癌症形成的特定致病因子表面上。在一些实施方式中,癌症疫苗的用途是用于预防性目的,而在其他实施方式中,其用途是用于治疗性目的。可以在抗-IL1RAP ADC中使用的癌症疫苗的非限制性实例包括重组二价人乳头瘤病毒(HPV)疫苗16型和18型疫苗(Cervarix,GlaxoSmithKline),重组四价人乳头瘤病毒(HPV)6、11、16和18型疫苗(Gardasil,Merck&Company)以及sipuleucel-T(Provenge,Dendreon)。因而,在一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种癌症疫苗,其是免疫刺激剂或免疫抑制剂。

[0492] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种细胞因子。术语“细胞因子”通常是指由一个细胞群释放的蛋白,其作为细胞间介质作用于另一细胞。细胞因子直接刺激肿瘤部位的免疫效应细胞和基质细胞,并通过细胞毒性效应细胞增强肿瘤细胞的识别能力(Lee和Margolin(2011)Cancers 3:3856)。大量动物肿瘤模型研究表明,细胞因子具有广泛的抗肿瘤活性,其已被转化为多种基于细胞因子的癌症治疗方法(Lee和Margoli,同上)。近年来,已有包括GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18和IL-21在内的多种细胞因子进入了针对晚期癌症患者的临床试验(Lee和Margoli,同上)。

[0493] 可以在ADC中使用的细胞因子的实例包括但不限于甲状旁腺激素;甲状腺素;胰岛素;胰岛素原;松弛素;松弛素原;糖蛋白激素,如卵泡刺激素(FSH)、甲状腺刺激素(TSH)和黄体生成素(LH);肝生长因子;成纤维细胞生长因子;催乳素;胎盘催乳素;肿瘤坏死因子;苗勒抑制物质;小鼠促性腺激素相关肽;抑制素;激活素;血管内皮生长因子;整合素;血小板生成素(TPO));神经生长因子,如NGF;血小板生长因子;转化生长因子(TGF);胰岛素样生长因子-I和-II;促红细胞生成素(EPO);骨诱导因子;干扰素,如干扰素α、β和γ;集落刺激因子(CSF);粒细胞-巨噬细胞-C-SF(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-11、IL-12;肿瘤坏死因子;和其他多肽因子,包括LIF和kit配体(KL)。如在本文中所使用的,术语细胞因子包括来自天然来源

或来自重组细胞培养物的蛋白以及天然序列细胞因子的生物活性等效物。因而,在一个实施方式中,本公开提供了包含本文所述的抗-IL1RAP抗体和细胞因子的ADC。

[0494] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种集落刺激因子(CSF)。集落刺激因子(CSF)是有助于骨髓制造红细胞的生长因子。由于某些癌症治疗(例如,化疗)会影响白细胞(其有助于抵抗感染),因而可以引入集落刺激因子以辅助支持白细胞水平并增强免疫系统。骨髓移植后也可以使用集落刺激因子,以帮助新骨髓开始产生白细胞。可以在抗-IL1RAP ADC中使用的CSF的代表性实例包括但不限于促红细胞生成素(Epoetin)、非格司亭(又称粒细胞集落刺激因子(G-CSF);Amgen,Inc.)、沙格司亭(leukine(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和GM-CSF);Genzyme Corporation)、promegapoietin和奥普瑞白介素(重组IL-11;Pfizer,Inc.)。因而,在一个实施方式中,ADC可以包含本文所述的抗-IL1RAP抗体和CSF。

[0495] 4.烷化剂

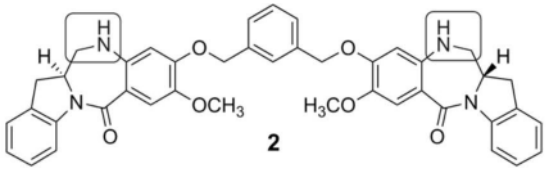
[0496] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至一种或多种烷化剂。烷基化剂是将烷基连接至DNA的一类抗肿瘤化合物。可以在ADC中使用的烷化剂的实例包括但不限于烷基磺酸盐、乙亚胺、甲胺衍生物、环氧化物、氮芥、亚硝基脲、三嗪和肼。

[0497] 4.DNA损伤剂

[0498] 在一个实施方式中,可以将本文所述的抗体及其抗原结合部分缀合至一种或多种DNA损伤剂。如在本文中所使用的,术语“DNA损伤剂”指能够破坏DNA的药剂,并且是本领域普通技术人员所熟知的(参见例如,Cheung-Ong等,Cell Chemical Biology,20(5):648-659,2013)。

[0499] DNA损伤剂包括DNA烷化剂。DNA烷基化剂是一类抗肿瘤化合物,其在DNA的鸟嘌呤碱基上将烷基(C_nH_{2n+1})连接到DNA。可以在ADC中使用的DNA烷化剂的实例包括但不限于烷基磺酸盐(例如,白消安)、乙亚胺(例如,六甲蜜胺和噻替哌)、甲胺衍生物、环氧化物、氮芥(例如,苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、甲氧乙胺、美法仑)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀和链脲菌素)、三嗪(例如,达卡巴嗪和替莫唑胺)和肼。

[0500] DNA损伤剂还包括吲哚-苯二氮卓类药物(IGN)。IGN代表细胞毒性分子的一个化学类别,对癌细胞具有很高的体外效力(IC_{50}值在较低pmol/L范围)。在Miller等,(2016)Molecular Cancer Therapeutics,15(8)中描述了能够用作ADC中的细胞毒性有效负载的IGN DNA烷化剂的实例。在Miller登中描述的IGN化合物结合至DNA的小沟,然后鸟嘌呤残基与分子中的两个亚胺官能团共价反应,导致DNA交联。下文中提供了示例性IGN的结构。

[0501] 

2

[0502] 在一个实施方式中,DNA损伤剂还可包括吡咯并苯二氮卓(pyrrolobenzodiazepine)(PBD)或吡啶并苯二氮卓(PDD)(参见例如,N.Veillard等,“Pyridinobenzodiazepines(PDDs):A new class of sequence-selective DNA mono-alkylating ADC payloads with low hydrophobicity”[摘要]。在:美国癌症研究协会第109届年会论文集;2018Apr 14-18;Chicago,Illinois.Philadelphia(PA):AACR;2018.摘要编号736/3和Stefano J.E.等,(2013)Micro-and Mid-Scale Maleimide-Based

Conjugation of Cytotoxic Drugs to Antibody Hinge Region Thiols for Tumor Targeting.在:Ducry L.(eds)Antibody-Drug Conjugates.Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols),vol 1045.Humana Press,Totowa,NJ))。

[0503] 在另一个实施方式中,DNA损伤剂是PARP抑制剂,例如奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼或iniparib。在一个实施方式中,PARP抑制剂是奥拉帕尼。在一个实施方式中,PARP抑制剂是卢卡帕尼。在一个实施方式中,PARP抑制剂是尼拉帕尼。在一个实施方式中,PARP抑制剂是iniparib。在一个实施方式中,试剂是皂草素毒素。

[0504] 5.抗血管生成剂

[0505] 在一个方面中,将本文所述的抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种抗血管生成剂。抗血管生成剂抑制新血管生长。抗血管生成剂以多种方式发挥作用。在一些实施方式中,这些试剂会干扰生长因子到达其靶点的能力。例如,血管内皮生长因子(VEGF)是通过结合至细胞表面上的特定受体引发血管生成的主要蛋白之一。因而,阻止VEGF与其同源受体相互作用的某些抗血管生成剂,会阻止VEGF启动血管生成。在其他实施方式中,这些药剂干扰细胞内信号传导级联。例如,一旦触发了细胞表面上的特定受体,就会引发一系列其他化学信号来促进血管的生长。因而,某些已知促进细胞内信号传导级联(例如,有助于细胞增殖)的酶(例如,一些酪氨酸激酶)是癌症治疗的靶点。在其他实施方式中,这些药剂干扰细胞内信号传导级联。然而,在其他实施方式中,这些药剂使激活和促进细胞生长或直接干扰血管细胞生长的特定靶点失去作用。已在300多种物质中发现了具有血管生成抑制作用,其具有很多直接和间接抑制作用。

[0506] 可以在ADC中使用的血管生成抑制剂的代表性实例包括但不限于血管抑素、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD 55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225(Erbitux)、ZD1839(易瑞沙)、OSI-774、厄洛替尼(特罗凯)、血管抑素、抑制蛋白、内皮抑素、BAY 12-9566与氟尿嘧啶或阿霉素联用、血管能抑素、羧胺三唑与紫杉醇联用、EMD121974、S-24、vitaxin、二甲基磺醌乙酸、IM862、白介素-12、白介素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、核酶(angiozyme)(核酶)、IMC-1C11、Neovastat、marimstat、普马司他、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416,与紫杉醇联用,与吉西他滨和顺铂联用,与伊立替康和顺铂联用以及与射线、替可加兰、替莫唑胺和PEG干扰素α2b、四硫钼酸盐、TNP-470、沙利度胺、CC-5013联用以及与泰索帝、肿瘤抑素、2-甲氧基雌二醇、VEGF捕获剂、mTOR抑制剂(雷帕霉素、依维莫司(Afinitor,Novartis Pharmaceutical Corporation)和替西罗莫司(Torisel,Pfizer,Inc.))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,厄洛替尼(特罗凯,Genentech,Inc.)、伊马替尼(格列卫,Novartis Pharmaceutical Corporation)、吉非替尼(易瑞沙,AstraZeneca Pharmaceuticals)、达沙替尼(施达赛,Brystol-Myers Squibb)、舒尼替尼(索坦,Pfizer,Inc.)、尼罗替尼(达希纳,Novartis Pharmaceutical Corporation)、拉帕替尼(泰克博,GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(多吉美,Bayer and Onyx))、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

[0507] 6.抗代谢剂

[0508] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种抗代谢剂。抗代谢剂是化疗治疗的类型,其与细胞内的正常物质非常相似。当细胞将抗代谢剂掺入细胞代谢中时,结果对细胞是负面的,例如细胞无法分裂。根据其干扰的物质对抗代谢剂分类。可以在ADC中使用的抗代谢剂

的实例包括但不限于叶酸拮抗剂(例如,甲氨蝶呤)、嘧啶拮抗剂(例如,5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、卡培他滨和吉西他滨)、嘌呤拮抗剂(例如,6-巯基嘌呤和6-硫鸟嘌呤)和腺苷脱氨酶抑制剂(例如,克拉屈滨、氟达拉滨、奈拉滨和戊抑素),如在下文中更加详细地描述的。

[0509] 7.含硼剂

[0510] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种含硼剂。含硼剂包含干扰细胞增殖的一类癌症治疗化合物。含硼剂的代表性实例包括但不限于borophycin和硼替佐米(万珂,Millenium Pharmaceuticals)。

[0511] 8.化学保护剂

[0512] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种化学保护剂。化学保护药是可帮助保护机体免受化学疗法的特定毒性作用的一类化合物。化学保护剂可以与多种化学疗法一起施用,以保护健康细胞免受化学疗法药物的毒性作用,同时允许通过所施用的化学疗法对癌细胞进行治疗。代表性化学保护剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol,Medimmune,Inc.),其用于减少与顺铂、右雷佐生(Totect,Apricus Pharma;Zinecard)累积剂量相关的肾毒性,用于治疗因施用蒽环类抗生素(Totect)引起的外渗,以及用于治疗因施用抗肿瘤抗生素阿霉素(Zinecard)引起的心脏相关并发症,以及美司钠(Mesnex,Bristol-Myers Squibb),其用于预防在使用异环磷酰胺化疗治疗期间的出血性膀胱炎。

[0513] 9.光活性治疗剂

[0514] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种光活性治疗剂。光活性治疗剂包括在暴露于特定波长的电磁辐射后可用于杀死已处理细胞的化合物。治疗上相关的化合物吸收穿透组织波长的电磁辐射。在优选的实施方式中,该化合物以无毒形式施用,该形式能够在充分激活后产生对细胞或组织有毒的光化学作用。在其他优选的实施方式中,这些化合物保留在癌组织中,并且很容易从正常组织清除。非限制性实例包括各种染色质和染料。

[0515] 10.放射性核素剂(放射性同位素)

[0516] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种放射性核素剂。放射性核素剂包括其特征在于具有能够经历放射性衰变的不稳定核的药剂。成功进行放射性核素治疗的基础取决于在癌细胞中放射性核素的足够浓度和较长时间保留。需要考虑的其他因素包括放射性核素的半衰期、发射粒子的能量以及发射粒子能够传播的最大范围。在优选的实施方式中,治疗剂是选自下述的放射性核素:^{111}In、^{177}Lu、^{212}Bi、^{213}Bi、^{211}At、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{90}Y、^{I25}I、^{I31}I、^{32}P、^{33}P、^{47}Sc、^{111}Ag、^{67}Ga、^{142}Pr、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{186}Re、^{188}Re、^{189}Re、^{212}Pb、^{223}Ra、^{225}Ac、^{59}Fe、^{75}Se、^{77}As、^{89}Sr、^{99}Mo、^{105}Rh、^{I09}Pd、^{143}Pr、^{149}Pm、^{169}Er、^{194}Ir、^{198}Au、^{199}Au和^{211}Pb。还优选使用俄歇发射粒子基本上衰变的放射性核素。例如,Co-58、Ga-67、Br-80m、Tc-99m、Rh-103m、Pt-109、In-111 1、Sb-119、I-125、Ho-161、Os-189m和Ir-192。有用的发射β粒子的核素的衰变能量优选Dy-152、At-211、Bi-212、Ra-223、Rn-219、Po-215、Bi-21 1、Ac-225、Fr-221、At-217、Bi-213和Fm-255。有用的发射α粒子的放射性核素的衰变能量优选2,000-10,000keV,更优选3,000-8,000keV和最优选4,000-7,000keV。其他可能使用的放射性同位素包括^{11}C、^{13}N、^{15}0、^{75}Br、^{198}Au、^{224}Ac、^{126}I、^{133}I、^{77}Br、^{113m}In、^{95}Ru、^{97}Ru、^{I03}Ru、^{105}Ru、^{107}Hg、^{203}Hg、^{121m}Te、^{122m}Te、^{125m}Te、^{165}Tm、^{I67}Tm、^{168}Tm、^{197}Pt、^{109}Pd、^{105}Rh、^{142}Pr、^{143}Pr、^{161}Tb、$^{!66}$Ho、^{199}Au、^{57}Co、^{58}Co、^{51}Cr、^{59}Fe、^{75}Se、^{201}Tl、^{225}Ac、^{76}Br、^{I69}Yb等。

[0517] 11.放射性增敏剂

[0518] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种放射性增敏剂。如在本文中所使用的,将术语“放射性增敏剂”定义为以治疗有效量施用于动物的分子(优选低分子量分子),以增加放射致敏的细胞对电磁辐射的敏感性和/或促进对可用电磁辐射治疗的疾病的治疗。放射性增敏剂是使癌细胞对放射疗法更敏感,同时通常对正常细胞的影响要小得多的药剂。因而,可以将放射性增敏剂与放射标记的抗体或ADC联用。与仅用放射性标记的抗体或抗体片段治疗相比,添加放射性增敏剂可导致功效增强。在D.M.Goldberg(ed.),Cancer Therapy with Radiolabeled Antibodies,CRC Press(1995)中描述了放射性增敏剂。放射性增敏剂的实例包括吉西他滨、5-氟尿嘧啶、紫杉烷和顺铂。

[0519] 可以通过X射线的电磁辐射激活放射性增敏剂。X射线激活的放射性增敏剂的代表性实例包括但不限于下述:甲硝唑、米索咪唑、去甲基咪唑、吡莫尼唑,依他硝唑、尼莫拉唑、丝裂霉素C、RSU 1069、SR 4233、E09、RB 6145、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FUdR)、羟基脲、顺铂及其治疗有效的类似物和衍生物。或者,可以使用光动力学疗法(PDT)激活放射性增敏剂。光动力学放射性增敏剂的代表性实例包括但不限于血卟啉衍生物、光敏素(r)、苯卟啉衍生物、NPe6、锡初卟啉(SnET2)、脱镁叶绿酸a、细菌叶绿素a、萘酞菁、酞菁、酞菁锌及其治疗有效的类似物和衍生物。

[0520] 12.拓扑异构酶抑制剂

[0521] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种拓扑异构酶抑制剂。拓扑异构酶抑制剂是设计用于干扰拓扑异构酶(拓扑异构酶I和II)的化疗剂,拓扑异构酶是在正常细胞周期中通过催化,然后断裂和重新连接DNA链的磷酸二酯主链来控制DNA结构变化的酶。DNA拓扑异构酶I的代表性实例包括但不限于喜树碱及其衍生物伊立替康(CPT-11,Camptosar,Pfizer,Inc.)和托泊替康(Hycamtin,GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)。DNA拓扑异构酶II的代表性实例包括但不限于安吖啶、柔红霉素、多柔比星、表鬼臼毒素、玫瑰树碱、表柔比星、依托泊苷、雷佐生和替尼泊苷。

[0522] 13.酪氨酸激酶抑制剂

[0523] 可以将抗-IL1RAP抗体缀合至至少一种酪氨酸激酶抑制剂。酪氨酸激酶是细胞内的酶,其功能是将磷酸基团连接到氨基酸酪氨酸上。通过阻断蛋白酪氨酸激酶的功能,可以抑制肿瘤的生长。可以在ADC上使用的酪氨酸激酶的实例包括但不限于阿昔替尼、博舒替尼、西地尼布、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、来他替尼、尼罗替尼、司马沙尼、舒尼替尼和凡德他尼。

[0524] 14.其他药剂

[0525] 可以在ADC中使用的其他药剂的实例包括但不限于相思豆毒素(例如,相思豆毒素A链)、α毒素、油酮蛋白、鹅膏毒素、巴豆毒素、麻疯树毒蛋白、石竹素蛋白、霍乱毒素(例如,霍乱毒素A链和霍乱毒素的非结合活性片段)、脱氧核糖核酸酶(Dnase)、白树毒素、丝林霉素、蒴莲根毒素A链、苦瓜抑制剂、新霉素、豹蛙酶、酚霉素、美洲商陆蛋白(PAPI、PAPII和PAP-S)、商陆抗病毒蛋白、假单胞菌内毒素、假单胞菌外毒素(例如,外毒素A链(来自铜绿假单胞菌))、局限曲菌素、蓖麻毒素A链,核糖核酸酶(Rnase)、肥皂草抑制剂、皂草素、α八叠球菌素、葡萄球菌肠毒素-A、破伤风毒素、顺铂、卡铂和奥沙利铂(乐沙定,Sanofi Aventis)、蛋白酶体抑制剂(例如,PS-341[硼替佐米或万珂])、HDAC抑制剂(伏立诺他(Zolinza,

Merck&Company,Inc.)、贝利司他、恩替司他、莫西司他和帕比司他)、COX-2抑制剂、取代的脲、热休克蛋白抑制剂(例如,格尔德霉素及其多种类似物)、肾上腺皮质抑制剂和单端孢霉烯。(参见例如,WO 93/21232)。其他药剂还包括天冬酰胺酶(Espar,Lundbeck Inc.)、羟基脲、左旋咪唑、米托坦(Lysodren,Bristol-Myers Squibb)和维甲酸(瑞诺瓦,Valeant Pharmaceuticals Inc.)。

[0526] 应当指出的是,可以在抗-IL1RAP ADC中使用的上述药物部分的组并不是唯一的,因为药物的某些实例可以在一个以上类别中,例如安丝菌素既是有丝分裂抑制剂,又是抗肿瘤抗生素。

[0527] 上述药物部分的所有立体异构体均预期用于本文,即在D的手性碳上R和S构型的任何组合。

[0528] 还可以将上述药剂(即,未与抗体缀合的裸药剂)用于与本文所述抗-IL1RAP抗体的联用疗法。在一个实施方式中,将抗-IL1RAP抗体或ADC与任何前述药剂一起用于联用疗法中以治疗癌症,其中所述药剂在向受试者施用抗-IL1RAP抗体或ADC之前、同时或之后施用。

[0529] B.抗-IL1RAP ADC:示例性接头

[0530] 抗-IL1RAP ADC包含抗-IL1RAP抗体和至少一种药物,其中抗体和至少一种药物通过接头缀合。如在本文中所使用的,术语“接头”指可以是双功能或多功能的化学部分,用于将抗体连接至药物部分。接头可以包含一个缀合组分或者可以包含多个组分。

[0531] 例如,接头可以包含间隔子,其是延长药物连接的部分,以避免例如屏蔽抗体的活性位点或提高ADC的溶解度。接头的组分的其他实例包括延伸物单元和氨基酸单元。

[0532] 通常使用两种方法将药物与抗体缀合:通过酶促不可裂解的马来酰亚胺或简单且可裂解的二硫键接头使还原的链间半胱氨酸二硫键烷基化,以及通过可裂解的线性氨基酸酰化赖氨酸。

[0533] 在一个方面中,接头将抗体共价附接至药物部分。使用具有用于将抗体与药物连接的反应性官能团的接头制备ADC。例如,抗体的半胱氨酸硫醇或胺(例如,N末端或氨基酸侧链,如赖氨酸)可与接头的官能团形成键。

[0534] 在一个方面中,接头具有能够与抗体上存在的游离半胱氨酸反应以形成共价键的官能团。这种反应性官能团的非限制性实例包括马来酰亚胺、卤代乙酰胺、α-卤代乙酰基,活化的酯,如琥珀酰亚胺酯、4-硝基苯基酯、五氟苯基酯、四氟苯基酯、酸酐、酰氯、磺酰氯、异氰酸酯和异硫氰酸酯。参见例如,缀合方法在Klussman等,(2004),Bioconjugate Chemistry 15(4):765-773的第766页。

[0535] 在一些实施方式中,接头具有能够与抗体上存在的亲电基团反应的官能团。这样的亲电基团的实例包括但不限于醛和酮羰基。在一些实施方式中,接头的反应性官能团的杂原子可与抗体上的亲电基团反应并与抗体单元形成共价键。这样的反应性官能团的非限制性实例包括但不限于酰肼、肟、氨基、肼、缩氨基硫脲、肼甲酸苄酯和芳基酰肼。

[0536] 适宜的接头包括例如可裂解和不可裂解接头。接头可以是“可裂解接头”,便于药物的释放。非限制性示例性可裂解接头包括酸不稳定接头(例如,包含腙)、蛋白酶敏感性(例如,肽酶敏感性)接头、光不稳定接头或含二硫键的接头(Chari等,Cancer Research52:127-131(1992);美国专利号5,208,020)。可裂解的接头通常在细胞内条件下易于裂解。适

宜的可裂解接头包括例如可被细胞内蛋白酶如溶酶体蛋白酶或内体蛋白酶裂解的肽接头。在示例性实施方式中,接头可以是二肽接头,如缬氨酸-瓜氨酸(val-cit)或苯丙氨酸-赖氨酸(phe-lys)接头。

[0537] 接头优选以足以治疗有效的方式在细胞外稳定。在转运或递送入细胞之前,ADC优选是稳定的并保持完整,即抗体保持与药物部分缀合。在靶细胞外稳定的接头一旦进入细胞内,就可以以某种有效的速率裂解。因而,有效的接头将:(i)保持抗体的特异性结合性质;(ii)允许药物部分的递送,例如胞内递送;和(iii)保持药物部分的治疗作用,例如细胞毒作用。

[0538] 在一个实施方式中,接头在胞内条件下是可裂解的,以使得接头的裂解在胞内环境中使药物从抗体上充分释放,从而具有治疗作用。在一些实施方式中,可裂解接头是pH敏感性的,即在某些pH值下对水解敏感。通常,pH敏感的接头在酸性条件下是可水解的。通常地,pH敏感性接头是在酸性条件下可水解的。例如,可以使用在溶酶体中可水解的酸不稳定的接头(例如,腙、半卡巴腙、缩氨基硫脲、顺式乌头酰胺、原酸酯、乙缩醛、缩酮等)。(参见例如,美国专利号5,122,368;5,824,805;5,622,929;Dubowchik和Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123;Neville等,1989,Biol.Chem.264:14653-14661.)此类接头通常在中性pH条件下(如在血液中的那些)相对稳定,但是在低于pH 5.5或5.0时不稳定(溶酶体的近似pH)。在某些实施方式中,可水解的接头是巯基醚接头(比如例如,通过酰腙键附接至治疗剂的巯基醚(参见例如,美国专利号5,622,929))。

[0539] 在其他实施方式中,接头是在还原条件下可裂解的(例如,二硫键接头)。多种二硫键接头是本领域公知的,包括例如来可以使用SATA(N-琥珀酰亚胺-5-乙酰基硫代乙酸酯)、SPDP(N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫基)丙酸酯)、SPDB(N-琥珀酰亚胺-3-(2-吡啶二硫基)丁酸酯)和SMPT(N-琥珀酰亚胺氧羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基-二硫代)甲苯)、SPDB和SMPT形成的那些。(参见例如,Thorpe等,1987,Cancer Res.47:5924-5931;Wawrzynczak等,In Immunoconjugates:Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer C.W.Vogel ed.,Oxford U.Press,1987。亦参见美国专利号4,880,935。)。

[0540] 在一些实施方式中,接头是可被在胞内环境中(例如,在溶酶体或内体或小窝内)存在的裂解剂(例如,酶)裂解的。接头可以是例如被细胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体或内体蛋白酶)裂解的肽基接头。在一些实施方式中,肽基接头的长度至少为两个氨基酸或至少为三个氨基酸。裂解剂可以包括组织蛋白酶B和D以及纤溶酶,已知其均能水解二肽药物衍生物,从而导致活性药物在靶细胞内释放(参见例如,Dubowchik和Walker,1999,Pharm.Therapeutics 83:67-123)。最典型的是可被在表达IL1RAP的细胞中存在的酶裂解的肽基接头。在例如美国专利号6,214,345中描述了此类接头的实例,用于各种目的其全部内容通过引用并入本文。在一个特定的实施方式中,可以通过胞内蛋白酶裂解的肽基接头是Val-Cit接头或Phe-Lys接头(参见例如,美国专利号6,214,345,其描述了具有val-cit接头的阿霉素的合成)。使用治疗剂细胞内蛋白水解释放的一个优点是,当缀合时,药剂被减弱并且缀合物的血清稳定性通常较高。

[0541] 在其他实施方式中,接头是丙二酸酯接头(Johnson等,1995,Anticancer Res.15:1387-93)、马来酰亚胺基苯甲酰基接头(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1299-1304)或3'-N-酰胺类似物(Lau等,1995,Bioorg-Med-Chem.3(10):1305-12)。

[0542] 在另外的其他实施方式中,接头单元是不可裂解的,并且例如通过抗体降解释放那个药物。参见美国公开号20050238649,其全部内容通过引用并入本文。可以设计包含不可裂解接头的ADC,以使得ADC基本上保持在细胞外并且与靶细胞表面上的某些受体相互作用,以使得ADC的结合启动(或阻止)特定的细胞信号传导通路。

[0543] 在一些实施方式中,接头基本上是亲水性接头(例如,PEG4Mal和磺基-SPDB)。亲水性接头可用于减少药物通过MDR(多药耐药性)或功能相似的转运蛋白从耐药性癌细胞中泵出的程度。

[0544] 在其他实施方式中,裂解后,接头直接或间接地抑制细胞生长和/或细胞增殖。例如,在一些实施方式中,接头在裂解后可以作为嵌入剂,从而抑制大分子的生物合成(例如,DNA复制、RNA转录和/或蛋白合成)。

[0545] 在其他实施方式中,将接头设计为通过使接头-药物和/或单独的药物扩散至相邻细胞以促进旁观者杀伤(相邻细胞的杀伤)。在其他实施方式中,接头促进细胞内化。

[0546] 位阻二硫键的存在可以增加特定二硫键的稳定性,从而增强ADC的效能。因而,在一个实施方式中,接头包含位阻二硫键连接。位阻二硫键指在特定分子环境内存在的二硫键,其中所述环境的特征在于原子的特定空间排列或取向通常在同一分子或化合物内,其防止或至少部分抑制二硫键的还原。因而,存在靠近二硫键的大分子(或位阻)化学部分和/或大分子氨基酸侧链阻止或至少部分抑制了二硫键的潜在相互作用,其将导致二硫键的还原。

[0547] 值得注意的是,前述接头类型不是互斥的。例如,在一个实施方式中,本文所述的抗-IL1RAP ADC中使用的接头是促进细胞内化的不可裂解接头。

[0548] 在一些实施方式中,ADC具有下式(式I)所示的结构:

[0549] $Ab-(L-D)_n$ (I)

[0550] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中Ab是抗体,例如抗-IL1RAP抗体,和(L-D)是接头-药物部分。接头-药物部分由作为接头的L-和作为药物部分的-D组成,药物部分具有例如针对靶细胞(例如,表达IL1RAP的细胞)的抑制细胞生长、细胞毒性或其他治疗活性;以及n是从1至20的整数。

[0551] 在一些实施方式中,n的范围从1至8、1至7、1至6、1至5、1至4、1至3、1至2或者是1。

[0552] 在一些实施方式中,-D部分是相同的。在另外另一个实施方式中,-D部分是不同的。

[0553] 在一些实施方式中,接头组分包含“氨基酸单元”。在一些此类实施方式中,氨基酸单元使得接头被蛋白酶裂解,从而在暴露于胞内蛋白酶(如溶酶体酶)后促进药物从免疫缀合物释放(Doronina等,(2003)Nat.Biotechnol.21:778-784)。示例性氨基酸单元包括但不限于二肽、三肽、四肽和五肽。示例性二肽包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)、丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe);苯丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);和N-甲基-缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性三肽包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit)和甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly)。氨基酸单元可以包含天然存在的氨基酸残基和/或次要氨基酸和/或非天然存在的氨基酸类似物,如瓜氨酸。可以设计和优化氨基酸单元,以通过特定的酶(例如,肿瘤相关的蛋白酶,组织蛋白酶B、C和D或纤溶酶蛋白酶)进行酶切。

[0554] 在一个实施方式中,氨基酸单元是缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit)。在另一个方面中,氨基酸单元是苯丙氨酸-赖氨酸(即,fk)。在氨基酸单元的另外另一个方面中,氨基酸单元是N-甲基缬氨酸-瓜氨酸。在另外另一个方面中,氨基酸单元是5-氨基戊酸、均苯丙氨酸赖氨酸、四异喹啉羧酸赖氨酸、环己基丙氨酸赖氨酸、异哌啶酸赖氨酸、β-丙氨酸赖氨酸、甘氨酸丝氨酸缬氨酸谷氨酰胺和异哌啶酸。

[0555] 用于产生ADC的另一种方法涉及使用将抗-IL1RAP抗体连接至药物部分的异双功能性交联接头。可以使用的交联接头的实例包括N-琥珀酰亚胺4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)-戊酸酯或高水溶性类似物N-磺基琥珀酰亚胺4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)-戊酸酯、N-琥珀酰亚胺-4-(2-吡啶二硫基)丁酸酯(SPDB)、N-琥珀酰亚胺-4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)丁酸酯(SNPB)、和N-磺基琥珀酰亚胺-4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)丁酸酯(SSNPB)、N-琥珀酰亚胺-4-甲基-4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)戊酸酯(SMNP)、N-琥珀酰亚胺-4-(5-N,N-二甲基羧酰胺基-2-吡啶二硫基)丁酸酯(SCPB)或N-磺基琥珀酰亚胺4-(5-N,N-二甲基羧酰胺基-2-吡啶二硫基)丁酸酯(SSCPB)。可以使用交联接头N-琥珀酰亚胺4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)-戊酸酯、N-磺基琥珀酰亚胺4-(5-硝基-2-吡啶二硫基)-戊酸酯、SPDB、SNPB、SSNPB、SMNP、SCPB或SSCPB对抗体进行修饰,然后可以与含有巯基部分的稍过量的特定药物反应,以获得良好的ADC收率(亦参见美国专利号6,913,748,其通过引用并入本文)。

[0556] 在一个实施方式中,将带电接头(也称为原-带电接头)用于将抗-IL1RAP抗体缀合至药物以形成ADC。带电接头包括在细胞加工后变得带电的接头。细胞加工后,特定ADC的接头中或药物上存在一个或多个带电基团,具有很多优点,如(i)更高的ADC水溶性,(ii)具有在较高浓度的水溶液中运行的能力,(iii)具有使每个抗体连接更多数量的药物分子的能力,潜在地导致更高的效力,(iv)带电的缀合物具有保留在靶细胞内部的潜力,从而使效力更高,和(v)改善多药耐药细胞的敏感性,其将无法从细胞排出带电的药物。一些适宜的带电或原-带电交联接头及其合成的实例如美国专利号8,236,319的图1至10中所示,并且其通过引用并入本文。优选地,带电或原-带电的交联剂是含有磺酸盐酯、磷酸酯、羧基或季胺取代基的那些交联剂,这些交联剂会显著提高ADC的溶解度,特别是对于具有2至20个缀合药物的ADC。由含有原-带电部分的接头制备的缀合物在缀合物在细胞中代谢后将产生一个或多个带电部分。

[0557] 可以与组合物和方法一起使用的接头的其他实例包括缬氨酸-瓜氨酸;马来酰亚胺基己酰基;氨基苯甲酸;对氨基苄基氨基甲酰基(PAB);溶酶体酶可裂解接头;马来酰亚胺基己酰基-聚乙二醇(MC(PEG)6-OH);N-甲基-缬氨酸瓜氨酸;N-琥珀酰亚胺4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC);N-琥珀酰亚胺4-(2-吡啶二硫基)丁酸酯(SPDB);和N-琥珀酰亚胺4-(2-吡啶基巯基)戊酸酯(SPP)(亦参见US 2011/0076232)。使用的另一个接头包含亲和素-生物素连接,以提供含有亲和素-生物素的ADC(亦参见美国专利号4,676,980,PCT公开号WO1992/022332A2、WO1994/016729A1、WO1995/015770A1、WO1997/031655A2、WO1998/035704A1、WO1999/019500A1、WO2001/09785A2、WO2001/090198A1、WO2003/093793A2、WO2004/050016A2、WO2005/081898A2、WO2006/083562A2、WO2006/089668A1、WO2007/150020A1、WO2008/135237A1、WO2010/111198A1、WO2011/057216A1、WO2011/058321A1、WO2012/027494A1和EP77671B1),其中一些此类接头对生物素酶裂解具有抗性。可以使用的其他接头包含cohesin/dockerin对,以提供含有cohesin/dockerin的ADC(参见

PCT公开号WO2008/097866A2、WO2008/097870A2、WO2008/103947A2和WO2008/103953A2)。

[0558] 其他接头可以含有非肽聚合物(例如包括但不限于聚乙二醇、聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、聚乙烯醇、多糖、葡聚糖、聚乙烯基乙醚,PLA(聚乳酸)、PLGA(聚乳酸-乙醇酸))及其组合,其中优选的聚合物是聚乙二醇(亦参见PCT公开号WO2011/000370)。还在WO 2004-010957、美国公开号20060074008、美国公开号20050238649和美国公开号20060024317中描述了其他接头,其每一个的全部内容均通过引用并入本文)。

[0559] 对于含有美登素生物碱的ADC,可以将美登素生物碱上的很多位置作为化学连接连接部分的位置。在一个实施方式中,美登素生物碱包含一个含有反应性化学基团的连接部分,是美登醇及其类似物的C-3酯,其中该连接部分含有一个二硫键,该化学反应性基团含有一个N-琥珀酰亚胺或N-磺基琥珀酰亚胺酯。例如,具有羟基的C-3位置,具有羟甲基的修饰的C-14位置和具有羟基的C-20位置均是有用的。连接部分最优选地是连接酯美登醇的C-3位置。

[0560] 药物与抗体通过接头的缀合可以通过本领域公知的任何技术实现。有许多不同的反应可用于药物和接头与抗体的共价附接。这可以通过抗体氨基酸残基的反应来实现,包括赖氨酸的胺基,谷氨酸和天冬氨酸的游离羧基,半胱氨酸的巯基以及芳香氨基酸的各个部分。共价附接的最常用的非特异性方法之一是碳二亚胺反应,该反应将化合物的羧基(或氨基)与抗体的氨基(或羧基)连接。或者,已将诸如二醛或酰亚胺酯之类的双功能试剂用于将化合物的氨基连接至抗体的氨基。Schiff碱反应也可用于药物与抗体的附接。该方法涉及对含有乙二醇或羟基的药物进行高碘酸盐氧化,从而形成醛,然后使其与结合剂反应。附接是通过形成带有抗体氨基的Schiff碱发生的。还可以将异氰硫酸酯作为用于将药物共价附接至抗体的偶联剂。其他技术是本领域技术人员公知的并且在本公开的范围内。

[0561] 在某些实施方式中,在适当条件下,将作为接头前体的中间体与药物反应。在某些实施方式中,将反应性基团作为药物或中间体。随后,在适当条件下,将药物与中间体之间的反应产物或衍生化的药物与抗-IL1RAP抗体反应。在美国专利申请公开号20030083263、20050238649和20050009751中描述了示例性接头、延伸物单元、氨基酸单元、自毁间隔子单元的合成和结构,其每一个均通过引用并入本文。

[0562] 可以通过诸如质谱、HPLC和分离/分析技术LC/MS之类的标准分析技术测量ADC的稳定性。

[0563] IV.抗-IL1RAP抗体和抗-IL1RAP ADC的用途

[0564] 抗体和抗体部分(和ADC)优选地能够在体内和体外中和人IL1RAP的活性。因此,此类抗体和抗体部分可用于抑制hIL1RAP活性,例如在含有hIL1RAP的细胞培养物中,在具有与本文公开的抗体发生交联反应的hIL1RAP的人受试者或其他哺乳动物受试者中。在一个实施方式中,本公开提供了一种用于抑制hIL1RAP活性的方法,其包括将hIL1RAP与抗体或抗体部分接触,以使得hIL1RAP的活性被抑制。例如,在含有或疑似含有hIL1RAP的细胞培养物中,可以将抗体或抗体部分加入培养基以抑制培养物中hIL1RAP的活性。

[0565] 在另一个实施方式中,本文公开了一种用于在受试者中降低hIL1RAP活性的方法,有利地在含有IL1RAP相关病症,例如癌症,如急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、NSCLC或卵巢癌,或者其中IL1RAP的活性是有害的病症的受试者中。本文提供了用于在患有此类疾病或病症的受试者中降低IL1RAP活性的方法,其中所述方法包括向受试者施

用本公开的抗体或抗体部分,以使得在受试者中的IL1RAP活性降低。

[0566] 优选地,IL1RAP是人IL1RAP,且受试者是人受试者。或者,受试者可以是表达本公开的抗体能够结合的IL1RAP的哺乳动物。更进一步地,受试者可以是已引入IL1RAP(例如,通过施用IL1RAP或通过表达IL1RAP转基因)的哺乳动物。出于治疗目的,可以将本公开的抗体施用于人类受试者。而且,可以将本公开的抗体施用给表达IL1RAP的非人类哺乳动物,抗体与IL1RAP的结合能够用于兽医目的或作为人类疾病的动物模型。关于后者,可以将此类动物模型用于评价本公开的抗体和ADC的治疗有效性(例如,检测有效性、剂量和给药时程)。

[0567] 如在本文中所使用的,术语"其中IL1RAP的活性是有害的病症"旨在包括疾病或其他病症,其中在患有病症的受试者中存在IL1RAP已被证实或疑似负责该病症的病理生理学或者是促进该病症恶化的因素。因此,其中IL1RAP的活性是有害的病症是IL1RAP活性降低有望缓解该病症的症状和/或进展的病症。例如,通过在患有该病症的受试者的生物细胞、流体或组织中IL1RAP浓度的增加可以证实此类病症(例如,在受试者的肿瘤、血清、血浆、滑液等中IL1RAP的浓度增加),例如可以使用如上文所述的抗-IL1RAP抗体对其进行检测。

[0568] 可以使用抗体或其抗原结合片段治疗的病症的非限制性实例包括下文中讨论的那些病症。例如,适宜的病症包括但不限于各种癌症,包括但不限于急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、NSCLC或卵巢癌。

[0569] 可以使用本文所述的组合物和方法治疗的癌症的其他实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症更具体的实例包括但不限于乳腺癌(管状A型、TNBC、导管)、前列腺癌、鳞状细胞肿瘤、鳞状细胞癌(例如,鳞状细胞肺癌或鳞状细胞头颈癌)、神经内分泌肿瘤、尿路上皮癌、外阴癌、间皮瘤、肝癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头部或颈部癌症、肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、肾癌、子宫癌、卵巢癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、肛门区域癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾脏或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、环境诱导的癌症,包括由石棉诱导的那些、血液系统恶性肿瘤包括例如多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、非霍奇氏金淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性髓性白血病(CML)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性淋巴样白血病、滤泡性淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、免疫原性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、急性淋巴母细胞白血病、蕈样真菌病、间变性大细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤和前体T淋巴母细胞淋巴瘤、PVNS、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、梯状尿路上皮癌、宫颈鳞状细胞癌、宫颈内腺癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、多形胶质母细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病、脑低分化神经胶质瘤、头颈部鳞状细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、大鳞状细胞癌、皮肤黑色素瘤、卵巢浆液性囊腺癌、胃癌、软组织肉瘤、睾丸生殖细胞癌、胸腺瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌、子宫癌性肉瘤、肾脏肾透明细胞癌和肾脏肾乳头状细胞癌。本发明还适于治疗转移性癌症。

[0570] 在一个实施方式中,本文公开的抗体和ADC用于治疗实例瘤,例如,抑制实体瘤生

长或缩小其尺寸,例如过表达IL1RAP或其是IL1RAP阳性的原发肿瘤。在另一个实施方式中,本文公开的抗体和ADC用于治疗白血病,例如急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、NSCLC或卵巢癌。可以通过抗-IL1RAP抗体或ADC以及包含此类抗-IL1RAP抗体或ADC的药物组合物治疗本文所述的疾病或病症。

[0571] 在某些实施方式中,向有需要的受试者使用本文公开的抗体和ADC以治疗晚期癌症,包括可能显示出IL1RAP水平升高的实体瘤类型。

[0572] 在某些实施方式中,本公开包括一种用于在患有实体瘤的受试者中抑制或减少实体瘤生长的方法,所述方法包括向患有实体瘤的受试者施用本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC,以使得实体瘤的生长被抑制或减少。

[0573] 在进一步的实施方式中,实体瘤是表达IL1RAP的实体瘤。在进一步的实施方式中,实体瘤是原发肿瘤。在某些实施方式中,向患有癌症的受试者单独施用本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC,或者将其与其他药剂(例如,放射/化疗或免疫检查点抑制剂)联用。

[0574] 在某些实施方式中,本公开包括一种用于在患有实体瘤的受试者中抑制或减少实体瘤生长的方法,所述实体瘤已被鉴定为是表达IL1RAP或IL1RAP阳性的肿瘤,所述方法包括向患有实体瘤的受试者施用本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC,以使得实体瘤的生长被抑制或减少。在进一步的实施方式中,实体瘤是原发肿瘤。

[0575] 在某些实施方式中,本公开包括一种用于在患有实体瘤的受试者中抑制或减少实体瘤生长的方法,所述实体瘤已被鉴定为是不表达IL1RAP或IL1RAP阴性的肿瘤,所述方法包括向患有实体瘤的受试者施用本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC,以使得实体瘤的生长被抑制或减少。在进一步的实施方式中,实体瘤是原发肿瘤。

[0576] 用于鉴定表达IL1RAP的肿瘤的方法是本领域公知的,并且包括FDA批准的检测和验证测定法。例如,这次测定可以使用对IL1RAP基因和cDNA具有特异性的引物,并且导致IL1RAP基因/cDNA或其部分的扩增。随后,例如可以使用本领域公知的标准方法通过凝胶电泳对扩增的PCR产物进行分析,以确定PCR产物的尺寸。可以将此类方法用于鉴定可以使用本文所述的方法和组合物治疗的肿瘤。

[0577] 在另一个方面中,本申请涉及一种在受试者中治疗(例如,治愈、抑制、改善,延迟或预防发作,或预防其复发或再发)或预防IL1RAP相关病症的方法。该方法包括:以足以治疗或预防IL1RAP相关病症的量向受试者施用IL1RAP结合剂(特别是激动剂),例如如本文所述的抗-IL1RAP抗体或其片段。可以向受试者单独施用IL1RAP拮抗剂(例如,抗-IL1RAP抗体或其片段),或者将其与如本文所述的其他治疗模式联用。

[0578] 在一些实施方式中,在本发明的方法中使用的抗-IL1RAP抗体或其片段是人或人源化抗-IL1RAP抗体或其片段。

[0579] 在另一个实施方式中,抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)活性对于抗IL1RAP抗体抑制肿瘤生长或缩小肿瘤尺寸不是必需的。因此,在一个实施方式中,本发明的抗体或其抗原结合部分包含缺乏效应功能的同种型(例如,人IgG_4)。

[0580] 抗体或ADC或者其抗原结合部分可以单独使用或联用以治疗此类疾病。应当理解的是,可以将抗体或其抗原结合部分单独使用或与其他药剂(例如,治疗剂)联用,所述其他药剂由本领域技术人员出于其预期目的选择。例如,其他药剂可以是本领域公认的可用于治疗由抗体治疗的疾病或病况的治疗剂。其他试剂还可以是赋予治疗组合物有益性质试

剂,例如影响组合物粘度的试剂。

[0581] 应当进一步理解的是,将包括在本公开中的组合是对于其预期目的有用的那些组合。下文中列出的试剂是说明性目的,而非旨在进行限制。作为本公开的一部分的组合可以是本公开的抗体和选自以下列表的至少一种其他药剂。如果组合使得所形成的组合物能够执行其预期功能,则所述组合还可以包括一种以上其他药剂,例如两种或三种其他药剂。

[0582] 如在本文中更多地描述的,联用疗法可以包含一种或多种IL1RAP拮抗剂(例如,抗-IL1RAP抗体或其片段),其与一种或多种其他治疗剂(例如,一种或多种细胞因子和生长因子抑制剂、免疫抑制剂、抗炎剂(例如,系统性抗炎剂)、抗纤维化剂、代谢抑制剂、酶抑制剂、和/或细胞毒性或细胞抑制剂、有丝分裂抑制剂、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂、用于基因疗法的载体、烷化剂、抗血管生成剂、抗代谢剂、含硼剂、化学保护剂、激素、抗激素剂、糖皮质激素、光活性治疗剂、寡核苷酸、放射性核素剂、拓扑异构酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂或放射性增敏剂)一起制剂和/或共同施用。

[0583] 在一个特定的实施方式中,本文公开的抗-IL1RAP抗体用于与抗癌剂或抗肿瘤药联用。术语“抗癌剂”和“抗肿瘤药”指用于治疗恶性肿瘤(如癌症生长)的药物。在一个实施方式中,将本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与一种或多种免疫检查点抑制剂(例如,抗体或小分子免疫检查点抑制剂)联合施用用于治疗癌症。在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂(ICI)是程序性死亡配体1(PD-L1,也称为B7-H1、CD274)、程序性死亡1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、4-1BB、A2aR、B7H1、B7H3、BTLA、CD2、CD6、CD27、CD28、CD30、CD38、CD39、CD40、CD47、CD70、CD73、CD80、CD86、CD137、CD160、CD166、CD200、CD200R1、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(可诱导的T细胞共刺激剂)、KIR、LAG3、LAIR1、TREM2、LILRB1、LILRB2、LILRB3、LILRB4、LIGHT、MARCO(具有胶原结构的巨噬细胞受体)、PS(磷脂酰丝氨酸)、OX-40、SLAM、SIRPA、CSF1R、CD47、SIRPA、TIGHT、TGFβ、VISTA或其任意组合的抑制剂(例如,抗体)。

[0584] 在一些实施方式中,免疫检查点抑制剂是抗-CTLA-4、PD-L1或PD-1抗体疗法,诸如但不限于Yervoy®(伊匹单抗;Bristol-Myers Squibb)、Opdivo®(纳武单抗;Bristol-Myers Squibb)、Keytruda®(派姆单抗;Merck)和Tecentriq®(阿特朱单抗;Roche)。

[0585] 在其他实施方式中,免疫检查点抑制剂是抗-CD38抗体疗法,如isatuximab(Sanofi)、Darzalex®(达雷木单抗;Genmab A/S and Janssen Biotech)、MOR202(MorphoSys AG)和Tusk Therapeutics Ltd.的抗-CD38单克隆抗体。

[0586] 在一些实施方式中,检查点抑制剂是目前正在临床检测中的抗体或小分子,包括例如针对IDO(Epacadostat和Indoximod和BMS-986205)、4-1BB/CD137(Utomilumab和Urelumab)、KIR(Lirilulmab)、CD40(CP-870,893)、CD27(Varlilumab)、LAG-3(Relatilimab)、MHCII(Eftilagimod Alpha)的抗体。

[0587] 在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与一种检查点抑制剂(例如,抗-CTLA-4、CD38、PD-L1或PD-1抗体)联合施用。在其他实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与一种以上检查点抑制剂联合施用,例如本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与抗-CD38抗体和抗-PD-L1抗体联用,或者本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与抗-CD38抗体和抗-PD-1抗

体联用。

[0588] 药物疗法可以单独使用,或与其他治疗(如化疗、手术或放疗)联用。可以将几种类型的药物用于癌症治疗,其取决于所涉及的器官的性质。例如,乳腺癌通常由雌激素刺激,可以用使性激素失活的药物治疗。类似地,可以用使雄激素(雄性激素)失活的药物治疗前列腺癌。

[0589] 本文提供了用于在患者中治疗癌症(例如,急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合症(MDS)、肺癌,包括非小细胞肺癌(NSCLC)和卵巢癌)或其中IL1RAP的活性是有害的病症的方法,所述方法包括向患者施用本发明的抗-IL1RAP抗体或其片段或者ADC,其中联用疗法在受试者中显示出协同作用,例如治疗性协同作用。如在本文中所使用的,"协同作用"或"治疗性协同作用"指一种现象,其中使用治疗剂组合治疗的患者的治疗结局优于以其最佳剂量使用的每种组合药物所达到的结局(Corbett,T.H.等,Cancer Treatment Reports,66:1187(1982))。例如,治疗效果更好的结局是其中患者a)与联合用药的单个成分以与联合用药相同的剂量作为单一疗法给药的情况相比,显示出更低的不良事件发生率,且获得的治疗获益相等或更高,或者b)当组合物中的每种成分以与组合物中单个成分相同的剂量给药时,不会表现出剂量限制性毒性,同时获得大于使用该组合物中每种单独成分的治疗获益的治疗获益。

[0590] 在特定的实施方式中,抗-IL1RAP抗体或ADC可以单独施用,或与另一种抗癌剂一起施用,抗癌剂与抗体联合或协同地治疗与IL1RAP的活性相关的疾病。此类抗癌剂包括例如本领域熟知的一种或多种药剂(例如,细胞毒素,诸如吉西他滨、卡铂和5-Fu之类化学治疗剂,小分子和辐射)或者上文所示的一种或多种免疫检查点抑制剂。在一个实施方式中,一种或多种化学治疗剂是培美曲塞(Alimta®)和/或铂类化学疗法,例如顺铂或卡铂(参见例如,Gandhi等,New England Journal of Medicine DOI:10.1056/NEJMoa1801005,4月16日,2018)。

[0591] 抗癌剂的其他实例包括但不限于Panorex(Glaxo-Welcome)、美罗华(IDEC/Genentech/Hoffman la Roche)、麦罗塔(Wyeth)、坎帕斯(Millennium)、泽娃灵(IDEC and Schering AG)、百克沙(Corixa/GSK)、爱必妥(Imclone/BMS)、阿瓦斯汀(Genentech)和赫赛汀(Genentech/Hoffman la Roche)。可以与本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC联合施用的抗癌剂的实例包括在本公开的第III(A)节中的上文所述的任何一种或多种那些药剂。

[0592] 在一个实施方式中,本发明的抗-IL1RAP抗体或ADC与一种或多种化合物联合施用,所述化合物在受试者中能够减少调节性T细胞和/或增加效应T细胞与调节性T细胞的比率(参见例如,Eriksson等,(2016)Journal of Translational Medicine 14:282)。在一个实施方式中,例如,化合物是吉西他滨。

[0593] 在另一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或ADC可以与调控肿瘤微环境的抗癌剂联合施用,包括抑制MDSC和巨噬细胞的活性或群体,比如例如,CSF-1R抗体、全反式维甲酸、吉西他滨、COX2抑制剂(SC58236)、氨基双膦酸酯、磷酸二酯酶5抑制剂(西地那非和他达拉非)、KIT特异性抗体、硝基阿司匹林、三萜类化合物、25-羟基维生素D3、VEGF捕获剂、VEGF特异性抗体(例如,阿瓦斯汀)、阿霉素、环磷酰胺、CXCR2(例如,S-265610)和CXCR4(例如,AMD3100)的拮抗剂、酪氨酸激酶抑制剂(例如,舒尼替尼)和PROK2特异性抗体(参见V.Bronte和D.Gabrilovich,Myeloid derived suppressor cells,Nature Rev.Immunology poster,

从www.Biolegend.com获得)。

[0594] 在另一个实施方式中,抗-IL1RAP抗体或ADC可以与调节肿瘤血管生成的抗癌剂联合施用,比如但不限于血管抑素、ABX EGF、C1-1033、PKI-166、EGF疫苗、EKB-569、GW2016、ICR-62、EMD55900、CP358、PD153035、AG1478、IMC-C225(Erbitux)、ZD1839(易瑞沙)、OSI-774、厄洛替尼(特罗凯)、血管抑素、抑制蛋白、内皮抑素、BAY 12-9566与氟尿嘧啶或阿霉素联用、血管能抑素、羧胺三唑与紫杉醇联用、EMD121974、S-24、vitaxin、二甲基磺醌乙酸、IM862、白介素-12、白介素-2、NM-3、HuMV833、PTK787、RhuMab、核酶(angiozyme)(核酶)、IMC-1C11、Neovastat、marimstat、普马司他、BMS-275291、COL-3、MM1270、SU101、SU6668、SU11248、SU5416,与紫杉醇联用,与吉西他滨和顺铂联用,与伊立替康和顺铂联用以及与射线、替可加兰、替莫唑胺和PEG干扰素α2b、四硫钼酸盐、TNP-470、沙利度胺、CC-5013联用以及与泰索帝、肿瘤抑素、2-甲氧基雌二醇、VEGF捕获剂、mTOR抑制剂(雷帕霉素、依维莫司(Afinitor,Novartis Pharmaceutical Corporation)和替西罗莫司(Torisel,Pfizer,Inc.))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,厄洛替尼(特罗凯,Genentech,Inc.)、伊马替尼(格列卫,Novartis Pharmaceutical Corporation)、吉非替尼(易瑞沙,AstraZeneca Pharmaceuticals)、达沙替尼(施达赛,Brystol-Myers Squibb)、舒尼替尼(索坦,Pfizer,Inc.)、尼罗替尼(达希纳,Novartis Pharmaceutical Corporation)、拉帕替尼(泰克博,GlaxoSmithKline Pharmaceuticals)、索拉非尼(多吉美,Bayer and Onyx))、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

[0595] 在一些实施方式中,抗体或其抗原结合部分或ADC与IL-6和/或干扰素-γ(IFN-γ)联合施用。例如,IL-6和/或IFN-γ可以在抗体或其抗原结合部分或ADC之前施用。

[0596] 在另一个实施方式中,抗体或其抗原结合部分或ADC与DNA烷基化剂(例如,顺铂)和/或PARP抑制剂联合施用。

[0597] 其他抗癌剂包括但不限于在美国专利号7,598,028和国际公开号WO2008/100624中所公开的那些,其内容通过引用并入本文。一种或多种抗癌剂可以与抗体或其抗原结合部分同时施用,或者在其之前或之后施用。

[0598] 在本发明的特定实施方式中,本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC可以用于与NAMPT抑制剂联用(参见US 2013/0303509中抑制剂的实例;AbbVie,Inc.,通过引用并入本文)以治疗有需要的受试者。NAMPT(也称为前B细胞集落增强因子(PBEF)和内脂素)是催化烟酰胺磷酸核糖基化的酶,并且是挽救NAD的两个途径之一中的限速酶。在一个实施方式中,本文所述的抗-IL1RAP抗体和ADC与NAMPT抑制剂联合使用用于在受试者中治疗癌症。

[0599] 在特定的实施方式中,本文所述的抗-IL1RAP抗体或ADC可以用于与SN-38的联用疗法,其是拓扑异构酶抑制剂伊立替康的活性代谢产物。

[0600] 药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的抗体或抗体部分。“治疗有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到所需治疗结果的量。抗体或抗体部分的治疗有效量可以由本领域技术人员确定,并且可以根据例如个体的疾病状态、年龄、性别和体重,以及抗体或抗体部分在个体中激发所需应答的能力之类的因素而改变。治疗有效量也是抗体或抗体部分的任何毒性或有害作用均被治疗有益作用所抵消的量。“预防有效量”是指在必要的剂量和时间段内有效达到所需的预防性结果的量。通常地,因为在疾病之前或疾病的较早阶段在受试者中使用预防剂量,所以预防有效量将小于治疗有效量。

[0601] 可以对剂量方案进行调整以提供最佳所需应答(例如,治疗性或预防性应答)。例如,可以单次推注施用,可以随时间推移分几次施用,或者可以根据治疗情况的紧急程度按比例减少或增加剂量。以剂量单位形式配制肠胃外组合物是特别有利的,以易于施用和剂量均匀。如在本文中所使用的,剂量单位形式是指适合作为待治疗的哺乳动物受试者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位包含预定量的活性化合物,该活性化合物经计算可与所需的药物载体结合产生所需的治疗作用。剂量单位形式的规格由以下决定并直接依赖于(a)活性化合物的独特特征以及要实现的特定治疗或预防作用,和(b)针对在个体中的治疗敏感性配制此类活性化合物在现有技术中的固有局限性。

[0602] ADC、抗体或抗体部分的治疗或预防有效量的示例性、非限制性范围是0.1-20mg/kg,更优选地是1-10mg/kg。值得注意的是,剂量值可以随着待缓解的病况的类型和严重程度而改变。需进一步理解的是,针对任何特定的受试者,应根据个体需求以及施用或监督组合物施用的人员的专业判断,随时间调整具体的剂量方案,并且本文中所示的剂量范围仅是示例性的并且并非旨在限制所要求保护组合物的范围或实施。

[0603] 在另一个方面中,本申请提供了一种用于在体外检测样品(例如,生物样品,如血清、血浆、组织、组织活检)中IL1RAP存在情况的方法。可以将题述方法用于诊断病症(例如,癌症)。该方法包括:(i)将样品或对照样品与如本文所述的抗-IL1RAP抗体或其片段接触;和(ii)检测抗-IL1RAP抗体或其片段与样品或对照样品之间的复合物形成情况,其中相对于对照样品,样品中复合物形成的统计学上显著变化指示样品中存在IL1RAP。

[0604] 鉴于其与人IL1RAP的结合能力,可以将抗-人IL1RAP抗体或其部分(以及其ADC)用于使用常规免疫测定(如酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射性免疫测定(RIA)或组织免疫组织化学)检测人IL1RAP(例如,在生物样品中,如血清或血浆)。在一个方面中,本公开提供了一种用于在生物样品中检测人IL1RAP的方法,所述方法包括将生物样品与抗体或抗体部分接触,并且检测与人IL1RAP结合的抗体(或抗体部分)或未结合的抗体(或抗体部分),从而检测在生物样品中的人IL1RAP。使用可检测物质直接或间接地对抗体进行标记以便于检测结合或未结合的抗体。适宜的可检测物质包括各种酶、辅基、荧光物质、发光物质和放射性物质。适宜的酶的实例包括辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、β半乳糖苷酶或乙酰胆碱酯酶;适宜的辅基复合物的实例包括抗生物素蛋白链菌素/生物素和亲和素/生物素;适宜的荧光物质的实例包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光物质的实例包括鲁米诺;和适宜的放射活性物质的实例包括^{3}H、^{14}C、^{35}S、^{90}Y、^{99}Tc、^{111}In、^{125}I、^{131}I、^{177}Lu、^{166}Ho或^{153}Sm。

[0605] 除了标记抗体以外,还可以在生物流体中通过利用使用可检测物质标记的rhIL1RAP标准品与未标记抗-人IL1RAP抗体的竞争性免疫测定检测人IL1RAP。在该测定中,将生物样品、标记的rhIL1RAP标准品和抗-人IL1RAP抗体组合,并确定与未标记抗体结合的标记的rhIL1RAP标准品的量。在生物样品中的人IL1RAP的量与同抗-IL1RAP抗体结合的标记的rhIL1RAP标准品的量成反比。类似地,还可以在生物流体中通过利用使用可检测物质标记的rhIL1RAP标准品与未标记的抗-人IL1RAP抗体的竞争性免疫测定检测人IL1RAP。

[0606] 在另外另一个方面中,本申请提供了一种在体内检测IL1RAP存在情况的方法(例如,在受试者中的体内成像)。该题述方法可以用于诊断病症,例如与IL1RAP相关的病症。该方法包括:(i)在允许抗体或片段与IL1RAP结合的条件下向受试者或对照受试施用如本文

所述的抗-IL1RAP抗体或其片段;和(ii)检测抗体或片段与IL1RAP之间的复合物形成情况,其中相对于对照受试者,受试者中复合物形成的统计学上显著变化指示存在IL1RAP。

[0607] V.药物组合物

[0608] 本公开还提供了药物组合物,所述药物组合物包含抗体或其抗原结合部分或ADC以及药学上可接受的载体。包含抗体或ADC的药物组合物用于但不限于诊断、检测或监测病症,预防、治疗、控制或改善病症或其一种或多种症状,和/或用于研究。在一个特定的实施方式中,组合物包含一种或多种抗体。在另一个实施方式中,药物组合物包含一种或多种抗体或ADC以及一种或多种抗体或ADC之外的预防性或治疗性药剂,以用于治疗其中IL1RAP的活性是有害的病症。优选地,预防性或治疗性药剂已知可用于或已经或目前用于预防、治疗、控制或改善疾病或其一种或多种症状。根据这些实施方式,组合物还可以包含载体、稀释剂或赋形剂。

[0609] 可以将抗体和抗体部分或ADC掺入适于向受试者施用的药物组合物。通常地,药物组合物包含抗体或抗体部分和药学上可接受的载体。如在本文中所使用的,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗细菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。药学上可接受载体的实例包括水、盐水、磷酸缓冲盐、右旋糖、甘油、乙醇等中的一种或多种,以及其组合。在很多情况下,在组合物中将优选地包含等渗剂(例如,糖)、多元醇(如甘露醇、山梨糖醇)或氯化钠。药学上可接受的载体可进一步包含少量辅助物质,如润湿剂或乳化剂、防腐剂或缓冲剂,其可延长抗体或抗体部分或ADC的保质期或增强其有效性。

[0610] 各种递送系统是已知的,并且可以用于施用一种或多种抗体或ADC,或者一种或多种抗体与治疗性药剂或预防性药剂的组合,用于预防、管理、治疗或改善病症或其一种或多种症状,例如包封在脂质体、微粒、微囊中,能够表达抗体或抗体片段的重组细胞,受体介导的内吞作用(参见例如,Wu和Wu,J.Biol.Chem.262:4429-4432(1987)),构建作为逆转录病毒或其他载体的一部分的核酸等等。施用预防性或治疗性药剂的方法包括但不限于胃肠外施用(例如,皮内、肌内、腹腔内、静脉内和皮下)、硬膜外施用、瘤内施用和粘膜施用(例如,鼻内和口服途径)。此外,例如,可以通过使用吸入器或喷雾器来进行肺部施用,并与雾化剂一起配制。参见例如,美国专利号6,019,968、5,985,320、5,985,309、5,934,272、5,874,064、5,855,913、5,290,540和4,880,078;以及PCT公开号WO 92/19244、WO 97/32572、WO 97/44013、WO 98/31346和WO 99/66903,其每一个的全部内容均通过引用并入本文。在一个实施方式中,使用Alkermes AIR®肺部药物递送技术(Alkermes,Inc.,Cambridge,Mass.)施用抗体、联用疗法或组合物。在一个特定的实施方式中,预防性或治疗性药剂肌内、静脉内、瘤内、口服、鼻内、肺内或皮下施用。预防性药剂或治疗性药剂可以通过任何方便的途径施用,例如通过输注或推注注射,通过上皮或粘膜皮肤内衬(例如,口腔粘膜、直肠和肠粘膜等)吸收以及可以与其他生物活性剂一起施用。施用可以是全身性或局部。

[0611] 在一个特定的实施方式中,向需要治疗的区域局部施用预防性或治疗性药剂可能是期望的;其可以通过例如但不限于局部输注、通过注射或借助于植入物来实现,所述植入物是多孔性或无孔材料,包括膜和基质,如唾液弹性膜、聚合物、纤维基质(例如,Tissuel®)或胶原蛋白基质。在一个实施方式中,向受试者的受累区域局部施用有效量的一种或多种抗体拮抗剂,以预防、治疗、管理和/或改善病症或其症状。在另一个实施方式

中,将向受累区域局部施用有效量的一种或多种抗体与向受试者施用抗体之外的有效量的一种或多种疗法(例如,一种或多种预防性或治疗性药剂)联用,以预防、治疗、管理和/或改善病症或其一种或多种症状。

[0612] 将药物组合物配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括但不限于胃肠外,例如,静脉内、皮内、皮下、口服、鼻内(例如,吸入)、透皮(例如,局部)、跨粘膜和直肠施用。在一个特定的实施方式中,根据常规程序,将组合物配制成适于静脉内、皮下、肌内、口服、鼻内或局部向人体施用的药物组合物。通常地,用于静脉内施用的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,组合物还可以包含增溶剂和局部麻醉剂(如利多卡因)以减轻注射部位的疼痛。

[0613] 如果本公开的方法包括口服施用,则组合物可以以片剂、胶囊剂、扁囊剂、凝胶帽、溶液剂、混悬剂等形式口服配制。可以通过常规方法使用药学上可接受的赋形剂,如粘合剂(例如,预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙甲纤维素);填充剂(例如,乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅);崩解剂(例如,马铃薯淀粉或羟乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如,月桂基硫酸钠)制备片剂或胶囊剂。可以采用本领域熟知的方法将片剂包衣。用于口服的液体制剂可以采取但不限于溶液剂、糖浆剂或混悬剂的形式,或者可以将其制成干燥产品,用于在使用前用水或其他合适载剂复溶。此类液体制剂可以通过常规方法施用药学上可接受的添加剂,如混悬剂(例如,山梨醇糖浆、纤维素衍生物或或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水载剂(例如,杏仁油、油性酯、乙醇或分馏植物油);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或者山梨酸)。制剂还可以适当地包含缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。口服施用的制剂可以适当地配制以用于预防性药剂或治疗性药剂的缓慢释放、控制释放或持续释放。

[0614] 该方法可以包括施用配制成用于通过注射(例如,通过推注注射或连续输注)进行胃肠外施用的组合物。用于注射的制剂可以存在于加入防腐剂的单位剂型中(例如,在安瓿中或在多剂量容器中)。组合物可以采取例如在油性或水性载剂中的混悬液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制剂,如混悬剂,稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可以是粉末形式,以便在使用前与适宜的载剂(例如,无菌无热原水)一起配制。

[0615] 在通常情况下,组合物的成分单独地或混合在一起在单位剂型中,以例如干燥的冻干粉末或无水浓缩物形式,在标明活性剂的量的密封容器(如安瓿或小药囊)中提供。当施用模式是输注时,可以将组合物分散在含有无菌药用级水或盐水的输注瓶中。当施用模式是通过注射时,可以通过含无菌注射用水或盐水的安瓿,以使得可以将各成分在施用前混合。

[0616] 特别地,本公开还提供了包装在标明了药剂的量的密封容器(如安瓿或小药囊)中的一种或多种预防性或治疗性药剂或者药物组合物。在一个实施方式中,一种或多种预防性或治疗性药剂或者药物组合物以在密封容器中的干燥的无菌冻干粉或无水浓缩物形式提供,并且复溶(例如,使用水或盐水)至向受试者施用的适宜浓度。可以通过本领域公知的多种方法来施用抗体和抗体部分或ADC,尽管对于很多治疗应用而言,优选的施用途径/方式是皮下注射、静脉内注射或输注。如本领域技术人员将意识到的是,施用途径和/或方式将根据所需结果而变化。在某些实施方式中,活性化合物可以与保护化合物免于快速释放的载体一起制备,如控释制剂,包括植入物、透皮贴片和微囊递送系统。可以使用可生物降

解的生物相容性聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。制备此类制剂的很多方法已获得专利或者是本领域技术人员通常所熟知的。参见例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0617] 对于本领域技术人员而言将显而易见的是,本文所述的本发明方法的其他适宜的修改和改变是显而易见的,并且在不脱离本发明或本文所公开的实施方式的范围的前提下,可以使用适宜的等同物来进行。现在已经详细描述了本发明,通过参考以下实施例将更清楚地理解本发明,包括这些实施例仅出于说明目的,而不旨在进行限制。

[0618] 实施例

[0619] 实施例1:IL1RAP在白血病细胞系中表达

[0620] 进行下述实验以确定在白血病细胞系中IL1RAP蛋白的表达。

[0621] 方法

[0622] 组织培养和细胞系

[0623] 人白血病细胞系EOL1、Monomac 6、OCI/AML1、KG-1和Karpas299获自DSMZ。将细胞维持在含10%胎牛血清(FBS)(Sigma)的RPMI-1640培养基(Invitrogen)中。

[0624] 流式细胞术

[0625] 在含0.5%BSA的1x冷PBS中进行用于流式细胞术的染色。将一抗(1ug/ml)与活细胞在冰上孵育30分钟,短暂洗涤后,将细胞与Alexa Fluro® 488-缀合的抗-小鼠IgG二抗@1:1000(#4408,Cell Signaling Technology)一起孵育。在MACSQuant®流式细胞仪(Miltenyi Biotec)上进行数据采集并使用FlowJo®软件进行分析。

[0626] 结果

[0627] 使用小鼠单克隆抗-IL1RAP抗体(MAB676,R&D System)针对其表面IL1RAP的表达检测了一系列白血病细胞系。针对急性髓性白血病细胞系EOL1、Monomac 6、OCI/AML1和KG-1以及T细胞白血病细胞系Karpas 299进行流式细胞术分析。在所检测的所有细胞系中观察到丰富的IL1RAP表面表达(见图1)。

[0628] 实施例2:针对IL1RAP胞外域的人单克隆抗体的产生

[0629] 进行下述实验以产生针对IL1RAP胞外域(SEQ ID NO:286)(IL1RAP-ECD)的全人抗体。

[0630] 方法

[0631] 在人源化小鼠中的免疫接种

[0632] 通过使用重组人IL1RAP-ECD或293T细胞免疫接种而获得单克隆抗体,所述293T细胞表达在C-末端使用MYC-DDK标签化的全长人IL1RAP。转基因小鼠被工程化具有在可变区产生人免疫球蛋白的能力。小鼠通过腹腔注射(IP)接受5轮重组蛋白或细胞,并允许休息一个月。然后,在将脾脏与表达全长IL1RAP或IL1RAP的胞外域(ECD)重组蛋白的兔脾细胞融合之前,将小鼠强化免疫4天和2天。通过EBNA293细胞表达人IL1RAP-ECD重组蛋白并对其进行纯化。对于每种杂交瘤,通过RT-PCR将每个可变结构域克隆到已提供适当恒定区的表达载体中。将每个克隆的四个质粒分离物进行Sanger测序。分析后,将独特的重组重链与独特的重组轻链配对。将这些质粒对转染进入在24孔板的CHO细胞中。8至12天后,通过FLOW™或

Octet™针对与IL1-RAP的结合筛选每个对的条件培养基。重组IL1RAP的克隆

[0633] 人、大鼠、小鼠IL1RAP cDNA购自Origene(RC211970,RR213032,MR223729,Rockville,MD)。编码蛋白与GenBank IL1RAP_HUMAN100％对齐。食蟹猴IL1RAP cDNA由Gen9(CST-35853,Cambridge,MA)合成。人、食蟹猴、大鼠和小鼠的胞外域由PCR克隆。合成的基因基于GenBank的序列(见表1)。

[0634] 将所有DNA序列克隆到适当的基于CMV的表达载体,所述表达载体具有非天然信号肽和用于纯化的C-末端组氨酸标签。

[0635] 表1:IL1RAP蛋白序列的来源

[0636]

物种	GenBank蛋白参考
人	NP_002173.1
食蟹猴	G7NYP7
褐家鼠(Rattus norvegicus)	NP_037100.1
小家鼠(Mus musculus)	NP_032390.1

[0637] 将逆转录病毒MSCV构建体用于在HEK-293T、CHO和兔脾细胞表面上表达全长人IL1RAP蛋白(见表2)。还在HEK-293T表面上表达小鼠、大鼠和食蟹猴IL1RAP。

[0638] 表2:IL1RAP细胞表面表达载体

[0639]

质粒名称	物种	序列特征	注释
CST-30815	人	Met1-Val570(加Myc-DDK)	全构建体
CST-35853	食蟹猴	Met1-Val570(加Myc-DDK)	全构建体
RR213032	褐家鼠	Met1-Val570(加Myc-DDK)	全构建体
MR223729	小家鼠	Met1-Val570(加Myc-DDK)	全构建体

[0640] 设计以分泌可溶性IL1RAP胞外域的一系列质粒构建体由全长质粒构建。在表3中的每个构建体作为具有N-末端麦芽糖结合蛋白(MBP)和8个组氨酸(8xHis)的C-末端标签的融合蛋白克隆。产生构建体的人和小鼠形式两者。

[0641] 表3:分泌的、可溶性重组IL1RAP载体

[0642]

质粒名称	物种	序列特征	注释
BBP1554	人	MBP-IL1RAP(S21-T367)-8xHis	全胞外域
BBP2182	小家鼠	MBP-IL1RAP(S21-T367)-8xHis	全胞外域

[0643] 从杂交瘤克隆VH和VL序列

[0644] 为了确定CDR序列,使用RNeasy®试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany)从杂交瘤细胞中分离总RNA。使用OneTaq®One-Step RT-PCR试剂盒(New England BioLabs,Ipswich,MA)进行第一链和第二链cDNA的合成。使用了几组引物对(见表4)。通过琼脂糖电泳分离PCR产物,切下片段并通过QIAquick®凝胶提取试剂盒(Qiagen,Hilden,Germany)进行纯化。使用BspQI(New England BioLabs,Ipswich,MA)通过Golden Gate克隆技术将片段直接克隆到表达载体。每个反应按比例放大四个克隆用于通过SequeMid® DNA纯化试剂盒(Aline Biosciences,Woburn,MA)进行小制备规模的质粒纯化。

[0645] 表4:寡核苷酸序列

[0646]

SEQ ID NO	寡核苷酸序列	寡核苷酸的用途
260	ATAGCTCTTCAGGGaccATGAARCAYCTGTGGTTCTTCCT	IGHV4 先导序列
261	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACATACTTTGTTCCACGC	IGHV2 先导序列
262	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACACACTTTGCTACACAC	IGHV2-26 先导序列
263	ATAGCTCTTCAGGGaccATGTCTGTCTCCTTCCTCATCT	IGHV6 先导序列
264	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACTGGACCTGGAGVATC	IGHV1 先导序列
265	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACTGGATTTGGAGGRTC	IGHV1-58 先导序列
266	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACTGCACCTGGAGGATC	IGHV1-24 先导序列
267	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACTGGACCTGGAGGKTC	IGHV1-69/1-46/7-4-1 先导序列
268	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGAGTTKGGRCTGAGCTGG	IGHV3 先导序列
269	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGAGTTTKGGCTKAGCTGG	IGHV3-53/3-49 先导序列
270	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGAACTGGGGCTCCGCTGG	IGHV3-21 先导序列
271	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGARTTGGGGCTGWGCTGG	IGHV3-48/3-7 先导序列
272	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGGGTCAACCGCCATCCTC	IGHV5 先导序列
273	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACATGAGGGTSCCYGCTCAGCTC	IgkV1a 先导序列
274	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGACATGAGRGTCCTCGCTCAGCTC	IgkV1b 先导序列
275	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGAAGCCCCAGCDCAGCTTCTC	IgkV3 先导序列
276	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCTC	IgkV3-20 先导序列

[0647]

277	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGTGTTGCAGACCCAGGTCTTC	IgkV4 先导序列
278	ATAGCTCTTCAGGGaccATGGGGTCCCAGGTTCACCTCCTC	IgkV5 先导序列
279	ATAGCTCTTCAGGGaccATGAGGCTCCYTGCTCAGCTCCTG	IgkV2 先导序列
280	ATAGCTCTTCTTCGTTTGATCTCCASCTTGGTC	κFW4
281	ATAGCTCTTCTTCGTTTAATCTCCAGTCGTGTC	κFW4
282	ATAGCTCTTCTGGCTGAGGAGACGGTGACC	重链 FW4
283	ATAGCTCTTCATGTGACGCTGTTGTGACTCAGGA	VL-FOR L1
284	ATAGCTCTTCATGTGACCYTGTGCTCACTCAGTC	VL-FOR L2
285	GATGCTCTTCTGGGCTGGCCTAGGACAGTCAMCYTGG	VL-REV L

[0648] 中等规模抗体生产或重组蛋白的瞬时表达系统

[0649] 使用推荐的ExpiCHO™系统(Invitrogen,Carlsbad,CA)转染和培养基组分在1个摇

瓶(工作体积100-mL)中的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中表达IL1-RAP重组蛋白和抗-IL1-RAP抗体。转染后14天收集细胞培养物上清液,离心并过滤(0.22um)。

[0650] 抗体和蛋白纯化

[0651] 通过上样到使用5mL MabSelect SuRe®柱(GE Healthcare)的ÄKTA pure™系统将来自CHO细胞培养物的条件培养基澄清、过滤和纯化。使用100mM甘氨酸(pH 3.5)洗脱抗体并使用1M Tris-Cl(pH 8.5)中和,并使用PBS透析。

[0652] 通过Ni-NTA色谱法从条件培养基中纯化重组靶蛋白。洗脱His标签化的蛋白并使用PBS透析。

[0653] 重组抗体分析

[0654] 浓度:在Fortebio Octet Red™(Pall ForteBio,Fremont,CA)仪器上,使用蛋白A吸头以及人IgG1抗体作为标准曲线确定重组抗体的浓度。

[0655] 通过SDS-PAGE进行纯度测试:通过还原和非还原样品的十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行纯度测试。将样品(10ug)与上样缓冲液(+/-β-巯基乙醇)混合、加热并在4-20%凝胶(Invitrogen,Carlsbad,CA)上进行电泳。通过Coomassie InstantBlue™(Expedeon,San Diego,CA)染色使条带可视化。

[0656] 通过内毒素进行纯度测试:使用Endosafe-PTS™系统(Charles River Laboratories,Wilmington,MA)通过鲎试剂(LAL)动力学浊度测定法测量内毒素的浓度。

[0657] 通过HPLC-SEC进行纯度测试:使用TSKgel UltraSW Aggregate Guard™柱和HPLC柱(Tosoh Bioscience)在1260Infinity System™(Agilent,Santa Clara,CA)上针对抗体的聚集或其他形式筛选样品。通过在280nm的吸光度检测样品和标准品。通过与标准曲线的比较提供了样品组分的摩尔质量。

[0658] 亲和性:在Octet Red™仪器上确定了抗体对各种重组IL1-RAP蛋白的亲和性。将试剂上样到96孔板中后,带有与蛋白A偶联的生物传感器的Octet Red™进行程序化:基线#1进行30秒;进行120秒以固化抗体;基线#2进行30秒;抗体与重组IL1-RAP结合进行300秒;和重组IL1-RAP从抗体上解离进行300-600秒。

[0659] 结合竞争分类(binning):在带有与蛋白A偶联的生物传感器的Octet Red™仪器上使用实时干涉测定确定不同抗体之间的结合竞争。为评估两种抗体是否竞争结合重组IL1-RAP蛋白,按如下进行测定。首先将蛋白A生物传感器浸没到含有10ug/mL个体单克隆抗体的孔中5分钟。在捕获步骤之后,将生物传感器短暂(15秒)浸入缓冲液中,然后将其浸没到含有100ug/mL无关单克隆抗体的孔中5分钟,从而使生物传感器上任何未占据的位点饱和。然后将Octet™生物传感器短暂(15秒)浸入缓冲液中,然后浸没到含有重组IL1-RAP的孔中1分钟。将生物传感器短暂(15秒)浸入缓冲液中,然后浸入含有第二种重组抗体的孔中1分钟。

[0660] 对于第二抗体与第一抗体相同的对照情况,信号没有增加,因为没有另外结合至重组靶标。

[0661] 对于使用缓冲液代替第一抗体的对照情况,没有重组靶标结合生物传感器上的非猝灭抗体,也没有第二抗体结合生物传感器。

[0662] 对于使用第二抗体观察到信号增强的情况,确定这两种抗体不竞争。

[0663] 对于使用第二抗体未观察到信号增强的情况,确定两种抗体竞争结合。

[0664] 基于免疫荧光(IF)的高含量筛选(HCS)

[0665] 将高含量免疫荧光用于鉴定含有免疫球蛋白的孔,所述免疫球蛋白优先结合表达IL1RAP的细胞。简言之,在测定前24小时接种的CHO细胞和CHO-hIL1RAP细胞与在DMEM+10%胎牛血清(FBS)中2倍稀释的杂交瘤上清液在37℃下孵育60分钟。孵育后,将细胞固定在4%甲醛中,用PBS洗涤,使用0.3%Triton-X-100透化,并使用抗-大鼠Alexa 488(在杂交瘤背景下)或抗-人Alexa 488二抗(使用重组IL1RAP抗体)在室温下标记1小时。使用PBS洗涤除去未结合的二抗,并使用DNA染料(碘化丙啶和Hoechst 33342)对细胞染色。

[0666] 最初使用TTP Labtech Acumen eX3™(TTP Labtech,Cambridge,MA)通过低分辨率、高通量筛选鉴定潜在命中(hit),从而量化在阳性和阴性细胞系上每个样品的荧光差异。随后对这些命中进行验证,并使用Thermo ArrayScan VTi™(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA)对每个样品的亚细胞定位进行表征,以获得这两个细胞系的高分辨率图像。

[0667] 流式细胞术

[0668] 在含有0.5%BSA的1x冷PBS中进行流式细胞术染色。将一抗(1ug/ml)与活细胞在冰上孵育30分钟,简单洗涤后,将细胞与同Alexa Fluro® 488缀合的抗-人IgG二抗@1:1000(709-546-149,Jackson ImmunoResearch)孵育。在MACSQuant®流式细胞仪(Miltenyi Biotec)上进行数据采集并使用FlowJo软件分析。

[0669] 序列倾向性(liability)的校正

[0670] 有很多氨基酸序列是临床规模的生产和稳定性方面较差性能的预测物。这些包括例如非共有(consensus)半胱氨酸残基(Cys)、非共有N-连接糖基化位点(Asn-xxx-Ser/Thr)、酸敏感性序列(Asp-Pro)。来源于杂交瘤克隆的一些抗体包含一种或多种这些序列倾向性,但是另外具有带有期望生物学效应的性质。

[0671] 为了保持或改善结合性质,对具有这些序列倾向性的一些抗体序列进行工程化以消除序列倾向性。通过使用种系(germline)序列(如果Cys在框架中)、Ser残基或Ala残基替代Cys已将具有非共有Cys残基的抗体突变。生成这种类型的构建体,并在CHO细胞中表达后测试其功能。

[0672] 在一种情况下,解离常数(KD)值为19nM的抗体5D12_18A4在VH序列中含有非共有Cys序列。对这种重链序列进行工程化以含有Cys108Tyr突变。将新重链质粒与原始轻链质粒配对并转染到CHO细胞中。筛选抗体的表达和对人IL1RAP的亲和性。5D12-C108Y抗体以与5D12_18A4亲本相当的水平表达并且KD值为13nM。

[0673] 在第二种情况下,解离常数(KD)值为30nM的抗体10C8_15A1在VH序列中含有非共有Cys序列。对这种重链序列进行工程化以含有Cys43Ala突变。将新重链质粒与原始轻链质粒配对并转染到CHO细胞中。筛选抗体的表达和对人IL1RAP的亲和性。10C8_C43A抗体以与10C8_15A1亲本相当的水平表达并且KD值为13nM。

[0674] 具有非共有N-连接糖基化位点的一些抗体序列已在Asn位点或Ser/Thr位点被修饰。如果可能,可以将Asn或Ser/Thr密码子突变回种系序列。此外,用Gln或类似氨基酸替代Asn,以及用类似或更小的氨基酸替代Ser或Thr可提供合理的成功机会。

[0675] 在一种情况下,解离常数(KD)值为1nM的抗体32C12_21A4在VL序列的CDR1中含有非共有N-连接糖基化位点。对这种轻链序列进行工程化以含有Asn26Ser突变。将新轻链质

粒与原始重链质粒配对并转染进入CHO细胞中。筛选抗体的表达和对人IL1RAP的亲和性。32C12-N26S抗体的表达比32C12亲本高40％。32C12-N26S抗体的KD值为19nM。

[0676] 来自36种抗体的重链和轻链的完整氨基酸序列如下表5中所示。

[0677] 表5:人抗体的可变区序列

SEQ ID NO:	克隆名称	蛋白结构域	序列
1	5G8_18A1	VH	QVELQESGPGLVKPSDTLSLTCTVTGGSISTYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIFYTGTTNYNPSLKSRVTISVDASKNQFSLKLNSVTAADTAVYYCARDGSLDYWGQGALVTVSS
2	5G8_18A1	CDR-H1	GGSISTYYWS
3	5G8_18A1	CDR-H2	YIFYTGTTNYNPSLKS
4	5G8_18A1	CDR-H3	DGSLDY
5	5G8_18A1	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAPKLLIFVASLLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPFTFGPGTKLEIK
6	5G8_18A1	CDR-L1	RASQSISNYLN
7	5G8_18A1	CDR-L2	VASLLQS
8	5G8_18A1	CDR-L3	QQSYSTPFT
9	10C8_15A1	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRISCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWHDESYKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGDYYGSGSYYDAFDIWGQGTMVTVSS
10	10C8_15A1	CDR-H1	GFTFRSYGMH
11	10C8_15A1	CDR-H2	IIWHDESYKYYVDSVKG
12	10C8_15A1	CDR-H3	GDYYGSGSYYDAFDI
13	10C8_15A1	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQGISNYLAWFQQKPGKCPNLLIYAASTLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTFGQGTKVEIK
14	10C8_15A1	CDR-L1	RASQGISNYLA
15	10C8_15A1	CDR-L2	AASTLRS
16	10C8_15A1	CDR-L3	QKYNSAPYT
17	12F3_17C2	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSHYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARDGGAVADNWIDSWGQGTLVTVSS
18	12F3_17C2	CDR-H1	GFTFSHYGMH
19	12F3_17C2	CDR-H2	IWYDGSKKYYVDSVKG
20	12F3_17C2	CDR-H3	DGGAVADNWIDS
21	12F3_17C2	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRSYLNWYQQKPGKAPKLLIFAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTVSSLQPEDFATYSCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK
22	12F3_17C2	CDR-L1	RASQSIRSYLN
23	12F3_17C2	CDR-L2	AASSLQS
24	12F3_17C2	CDR-L3	QQSYSTPYT
25	16H2_17D2	VH	QVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKFYTDSVQGRFTISRDNSKNTLNLQMNSLRAEDTAVYYCAREGLRAGYYFDFWGQGTLVTVSS
26	16H2_17D2	CDR-H1	GFTFSSHGMH
27	16H2_17D2	CDR-H2	VIWYDGSNKFYTDSVQG
28	16H2_17D2	CDR-H3	EGLRAGYYFDF
29	16H2_17D2	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRISFYSNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQSHSTPLTFGGGTKLEIK
30	16H2_17D2	CDR-L1	RASQRISFYSN
23	16H2_17D2	CDR-L2	AASSLQS
31	16H2_17D2	CDR-L3	QQSHSTPLT
32	32C12_21A4	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYGIHWVRQAPGKGLE

[0678]

[0679]

			WVAVIWYDGSNKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTA VYYCAREEGIAVAPFDYWGQGTLVTVSS
33	32C12_21A4	CDR-H1	GFTFRNYGIH
34	32C12_21A4	CDR-H2	VIWYDGSNKFYADSVKG
35	32C12_21A4	CDR-H3	EEGIAVAPFDY
36	32C12_21A4	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRANQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASSLQNGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTEITF GQGTRLEIK
37	32C12_21A4	CDR-L1	RANQSIASYLN
38	32C12_21A4	CDR-L2	GASSLQN
39	32C12_21A4	CDR-L3	QQSYSTEIT
40	34C11_21B2	VH	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYWMSWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSERHYVDSVKGRFTISRDNAKTSLYLQMSSLRAEDTAV YYCAREGYFGSGYFDYWGQGTLVTVSS
41	34C11_21B2	CDR-H1	GFTFRSYWMS
42	34C11_21B2	CDR-H2	NIKQDGSERHYVDSVKG
43	34C11_21B2	CDR-H3	EGYFGSGYFDY
44	34C11_21B2	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIITCRASQSISRGLAWYQQKPGKAPKLLIY KASNLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAAYYCQQYSYYSHTF GQGTKLEIK
45	34C11_21B2	CDR-L1	RASQSISRGLA
46	34C11_21B2	CDR-L2	KASNLES
47	34C11_21B2	CDR-L3	QQYSYYSHT
48	36A10_21B6	VH	QGQVVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTLHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREYGSGSYYNVYYGMDVWGQGTTVTLSS
49	36A10_21B6	CDR-H1	GFTFSSYTLH
50	36A10_21B6	CDR-H2	VIWYDGSNKYYVDSVKG
51	36A10_21B6	CDR-H3	EYGSGSYYNVYYGMDV
52	36A10_21B6	VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSP HLLIYLASNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQTL QIPLTFGGGTKVEIK
53	36A10_21B6	CDR-L1	RSSQSLLHSNGYNYLD
54	36A10_21B6	CDR-L2	LASNRAS
55	36A10_21B6	CDR-L3	MQTLQIPLT
56	39G1_21C4	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSASGVYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIYHSGSTYYNPSLERRVSISLDTSKNHFSLRLNFVTAADTAVYY CARDRFDAFDIWGQGTMVTVSS
57	39G1_21C4	CDR-H1	GYSASGVYYWG
58	39G1_21C4	CDR-H2	NIYHSGSTYYNPSLER
59	39G1_21C4	CDR-H3	DRFDAFDI
60	39G1_21C4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSINNILAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTF GGGTKVEIK
61	39G1_21C4	CDR-L1	RASQSINNILA
62	39G1_21C4	CDR-L2	GASTRAT
63	39G1_21C4	CDR-L3	QQYNNWPLT
64	37E10_15B5	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSHGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
65	37E10_15B5	CDR-H1	GFTFRSHGMH
66	37E10_15B5	CDR-H2	VIWYDGSSEYYADSVKG

[0680]

67	37E10_15B5	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
68	37E10_15B5	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQRPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKLEIK
69	37E10_15B5	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	37E10_15B5	CDR-L2	GASTRAT
70	37E10_15B5	CDR-L3	QQYNNWPPWT
71	44E5_15C5	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRSHGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSDYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLSAEDTAV YYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
65	44E5_15C5	CDR-H1	GFTFRSHGMH
72	44E5_15C5	CDR-H2	VIWYDGSSDYYADSVKG
67	44E5_15C5	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
73	44E5_15C5	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKLEIK
69	44E5_15C5	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	44E5_15C5	CDR-L2	GASTRAT
70	44E5_15C5	CDR-L3	QQYNNWPPWT
74	38E10_21C3	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLE WVSSISISRAGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLNLQMNSLRAEDTAEY YCAREYYYGMDVWGQGTTVTVSS
75	38E10_21C3	CDR-H1	GFTFSNYAMT
76	38E10_21C3	CDR-H2	SISISRAGTYYADSVKG
77	38E10_21C3	CDR-H3	EYYYGMDV
78	38E10_21C3	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQTPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLETEDFAVYYCQQLINWPLTF GGGTKLEIK
79	38E10_21C3	CDR-L1	RASQSVSSYLA
80	38E10_21C3	CDR-L2	DASNRAT
81	38E10_21C3	CDR-L3	QQLINWPLT
9	10C8_C43A	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRISCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLE WVAIIWHDESYKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARGDYYGSGSYYDAFDIWGQGTMVTVSS
10	10C8_C43A	CDR-H1	GFTFRSYGMH
11	10C8_C43A	CDR-H2	IIWHDESYKYYVDSVKG
12	10C8_C43A	CDR-H3	GDYYGSGSYYDAFDI
82	10C8_C43A	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPNLLIY AASTLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPYTF GQGTKVEIK
14	10C8_C43A	CDR-L1	RASQGISNYLA
15	10C8_C43A	CDR-L2	AASTLRS
16	10C8_C43A	CDR-L3	QKYNSAPYT
83	16H2_17D1	VH	EVQLLESGADLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSTIRISGGTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CVRDYYNGMDVWGQGTTVTVSS
84	16H2_17D1	CDR-H1	GFTFSSYAMS
85	16H2_17D1	CDR-H2	TIRISGGTTYYADSVKG
86	16H2_17D1	CDR-H3	DYYNGMDV
87	16H2_17D1	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSYWPPAF GQGTKLEIK

[0681]

88	16H2_17D1	CDR-L1	RASQRVSSYLA
80	16H2_17D1	CDR-L2	DASNRAT
89	16H2_17D1	CDR-L3	QQRSYWPPA
90	24G3_17C5	VH	EVQLLESGGGLVQRGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLE WVSSISGSGDSTNYADSVKGRFTISRDNSKNTLHLQMNSLRAEDTAV YYCVRDYYYGMDVWGHGTTVTVSS
84	24G3_17C5	CDR-H1	GFTFSSYAMS
91	24G3_17C5	CDR-H2	SISGSGDSTNYADSVKG
92	24G3_17C5	CDR-H3	DYYYGMDV
93	24G3_17C5	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVNSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSYWPITF GQGTRLEIK
94	24G3_17C5	CDR-L1	RASQSVNSYLA
80	24G3_17C5	CDR-L2	DASNRAT
95	24G3_17C5	CDR-L3	QQRSYWPIT
96	26C5_15B4	VH	EAQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSTISGSGGSTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CVRDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
84	26C5_15B4	CDR-H1	GFTFSSYAMS
97	26C5_15B4	CDR-H2	TISGSGGSTHYADSVKG
92	26C5_15B4	CDR-H3	DYYYGMDV
98	26C5_15B4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSYWPPTF GQGTKLEIK
79	26C5_15B4	CDR-L1	RASQSVSSYLA
80	26C5_15B4	CDR-L2	DASNRAT
99	26C5_15B4	CDR-L3	QQRSYWPPT
100	17E9_15B1	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSKKYYVDSVQGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTA VYYCARDGGAVADNWIDSWGQGTLVTVSS
101	17E9_15B1	CDR-H1	GFTFSSYGMH
102	17E9_15B1	CDR-H2	VIWYDGSKKYYVDSVQG
20	17E9_15B1	CDR-H3	DGGAVADNWIDS
103	17E9_15B1	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTLTCRASQNIRSYLNWYQQKPGKAPKLLI FAASSLPSGVPSRFSGSGSVTDFTLTVSSLQPEDFATYSCQQSYSTPYTF GQGTKLEIK
104	17E9_15B1	CDR-L1	RASQNIRSYLN
105	17E9_15B1	CDR-L2	AASSLPS
24	17E9_15B1	CDR-L3	QQSYSTPYT
106	10C8-15A4	VH	EEQLLESGADLAQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEW VSTIRISGDTTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYY CVRDYYNGMDVWGHGTTVTVSS
84	10C8-15A4	CDR-H1	GFTFSSYAMS
107	10C8-15A4	CDR-H2	TIRISGDTTYYADSVKG
86	10C8-15A4	CDR-H3	DYYNGMDV
108	10C8-15A4	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQRVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSYWPPAF GQGTKLEIK
88	10C8-15A4	CDR-L1	RASQRVSSYLA
80	10C8-15A4	CDR-L2	DASNRAT
89	10C8-15A4	CDR-L3	QQRSYWPPA

[0682]

109	32A2_21A3	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGL EWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDT AVYYCAREAVAGTSDAFDIWGQGTMVTVSS
110	32A2_21A3	CDR-H1	GYTFTGYYMH
111	32A2_21A3	CDR-H2	WINPNSGGTNYAQKFQG
112	32A2_21A3	CDR-H3	EAVAGTSDAFDI
113	32A2_21A3	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQSIASYLNWYQQKPGKVPKLLI YGASSLQNGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTEITF GQGTRLEIK
37	32A2_21A3	CDR-L1	RANQSIASYLN
38	32A2_21A3	CDR-L2	GASSLQN
39	32A2_21A3	CDR-L3	QQSYSTEIT
32	32C12-N26S	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYGIHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSNKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTA VYYCAREEGIAVAPFDYWGQGTLVTVSS
33	32C12-N26S	CDR-H1	GFTFRNYGIH
34	32C12-N26S	CDR-H2	VIWYDGSNKFYADSVKG
35	32C12-N26S	CDR-H3	EEGIAVAPFDY
114	32C12-N26S	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASSLQNGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTEITF GQGTRLEIK
115	32C12-N26S	CDR-L1	RASQSIASYLN
38	32C12-N26S	CDR-L2	GASSLQN
39	32C12-N26S	CDR-L3	QQSYSTEIT
116	41G4_15B6	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFRNYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSNKFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRVEDTA VYYCAREEGIAVAPFDYWGQGTLVTVSS
117	41G4_15B6	CDR-H1	GFTFRNYGMH
34	41G4_15B6	CDR-H2	VIWYDGSNKFYADSVKG
35	41G4_15B6	CDR-H3	EEGIAVAPFDY
36	41G4_15B6	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRANQSIASYLNWYQQKPGKAPKLLI YGASSLQNGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTEITF GQGTRLEIK
37	41G4_15B6	CDR-L1	RANQSIASYLN
38	41G4_15B6	CDR-L2	GASSLQN
39	41G4_15B6	CDR-L3	QQSYSTEIT
118	31F9_21A1	VH	QVQLVESGGGMVQPGRSLRLSCTASGFTFSSHGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWFDGSNEYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
26	31F9_21A1	CDR-H1	GFTFSSHGMH
119	31F9_21A1	CDR-H2	VIWFDGSNEYYVDSVKG
67	31F9_21A1	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
120	31F9_21A1	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKVEIK
69	31F9_21A1	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	31F9_21A1	CDR-L2	GASTRAT
70	31F9_21A1	CDR-L3	QQYNNWPPWT
121	32D4_21D6	VH	QLQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
101	32D4_21D6	CDR-H1	GFTFSSYGMH

[0683]

66	32D4_21D6	CDR-H2	VIWYDGSSEYYADSVKG
67	32D4_21D6	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
122	32D4_21D6	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKVEIK
69	32D4_21D6	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	32D4_21D6	CDR-L2	GASTRAT
70	32D4_21D6	CDR-L3	QQYNNWPPWT
123	32F9_21A5	VH	QLQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSHGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGSLVTVSS
26	32F9_21A5	CDR-H1	GFTFSSHGMH
66	32F9_21A5	CDR-H2	VIWYDGSSEYYADSVKG
67	32F9_21A5	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
124	32F9_21A5	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKLEIK
69	32F9_21A5	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	32F9_21A5	CDR-L2	GASTRAT
70	32F9_21A5	CDR-L3	QQYNNWPPWT
125	33E9_21A6	VH	QLQLVESGGGVVQFGRSLRLSCAASGFTFSSHGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
26	33E9_21A6	CDR-H1	GFTFSSHGMH
66	33E9_21A6	CDR-H2	VIWYDGSSEYYADSVKG
67	33E9_21A6	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
126	33E9_21A6	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYNNWPPW TFGQGTKLEIK
69	33E9_21A6	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	33E9_21A6	CDR-L2	GASTRAT
70	33E9_21A6	CDR-L3	QQYNNWPPWT
127	35D11_22A1	VH	QLQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSSEYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRADDTA VYYCARENVYGSGWFFDYWGQGTLVTVSS
101	35D11_22A1	CDR-H1	GFTFSSYGMH
66	35D11_22A1	CDR-H2	VIWYDGSSEYYADSVKG
67	35D11_22A1	CDR-H3	ENVYGSGWFFDY
128	35D11_22A1	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERASLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLI FGASTRATGIPARFSGSRSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQQYDNWPPW TFGQGTKLEIK
69	35D11_22A1	CDR-L1	RASQSVGSNLA
62	35D11_22A1	CDR-L2	GASTRAT
129	35D11_22A1	CDR-L3	QQYDNWPPWT
130	39A9_28A4	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTLSGYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNMLFLQMNSLRAEDTA VYYCVRENGFGSGWFFDYWGQGNLVTVSS
131	39A9_28A4	CDR-H1	GFTLSGYGMH
132	39A9_28A4	CDR-H2	VIWYDGSNKYYADSVKG
133	39A9_28A4	CDR-H3	ENGFGSGWFFDY
134	39A9_28A4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRTSQSVSRDLAWYQQKPGQAPRLLI YGASTRATGIPVRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPP

[0684]

			WTFGQGTKLEIK
135	39A9_28A4	CDR-L1	RTSQSVSRDLA
62	39A9_28A4	CDR-L2	GASTRAT
70	39A9_28A4	CDR-L3	QQYNNWPPWT
136	34D1_21B3	VH	QGQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTLHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREYGSGSYYNVYYGMDVWGQGTTVTVSS
49	34D1_21B3	CDR-H1	GFTFSSYTLH
50	34D1_21B3	CDR-H2	VIWYDGSNKYYVDSVKG
51	34D1_21B3	CDR-H3	EYGSGSYYNVYYGMDV
137	34D1_21B3	VL	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYKYLDWYLQKAGQS PHLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGFYYCMQT LQIPLTFGGGTKLEIK
138	34D1_21B3	CDR-L1	RSSQSLLHSNGYKYLD
139	34D1_21B3	CDR-L2	LGSNRAS
55	34D1_21B3	CDR-L3	MQTLQIPLT
140	33H2_21B1	VH	EVQVVESGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFRSYWMTWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSERHYVDSVKGRFTISRDNAKTSLYLQMSSLRAEDTAM YYCAREGYYGSGYFDYWGQGTLVTVSS
141	33H2_21B1	CDR-H1	GFTFRSYWMT
42	33H2_21B1	CDR-H2	NIKQDGSERHYVDSVKG
142	33H2_21B1	CDR-H3	EGYYGSGYFDY
143	33H2_21B1	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVIITCRASQSISRGLAWYQQKPGKAPKLLIY KASNLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAAYYCQQYSYYSHTF GQGTKVEIK
45	33H2_21B1	CDR-L1	RASQSISRGLA
46	33H2_21B1	CDR-L2	KASNLES
47	33H2_21B1	CDR-L3	QQYSYYSHT
144	36A12_21C1	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSFYWMTWVRQAPGKGLE WVANIKQDGNEKNYVDSVKGRFTISKDNAKKSVFLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYFGSGYFDYWGQGTLVTVSS
145	36A12_21C1	CDR-H1	GFTLSFYWMT
146	36A12_21C1	CDR-H2	NIKQDGNEKNYVDSVKG
43	36A12_21C1	CDR-H3	EGYFGSGYFDY
147	36A12_21C1	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFAPYYCQHYNSYPHT FGQGTKVEIK
148	36A12_21C1	CDR-L1	RASQSINSWLA
149	36A12_21C1	CDR-L2	KASTLES
150	36A12_21C1	CDR-L3	QHYNSYPHT
151	38G11_28A2	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSEKHYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYFGSGYFDYWGQGTLVTVSS
152	38G11_28A2	CDR-H1	GFTFSSYWMS
153	38G11_28A2	CDR-H2	NIKQDGSEKHYVDSVKG
43	38G11_28A2	CDR-H3	EGYFGSGYFDY
154	38G11_28A2	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIY AASTLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSFYSHTF GQGTKLEIK
155	38G11_28A2	CDR-L1	RASQGISSYLA
156	38G11_28A2	CDR-L2	AASTLQS
157	38G11_28A2	CDR-L3	QQYSFYSHT

[0685]

158	40C3_22B6	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSFYWMTWVRQAPGKGLE WVANIKQDGNEKNFVDSVKGRFTISRDNAKKSVFLQMNSLRAEDTA VYYCAREGYFGSGYFDYWGQGTLVTVSS
145	40C3_22B6	CDR-H1	GFTLSFYWMT
159	40C3_22B6	CDR-H2	NIKQDGNEKNFVDSVKG
43	40C3_22B6	CDR-H3	EGYFGSGYFDY
160	40C3_22B6	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSINSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPHT FGQGTKLEIK
148	40C3_22B6	CDR-L1	RASQSINSWLA
161	40C3_22B6	CDR-L2	KASSLES
162	40C3_22B6	CDR-L3	QQYNSYPHT
163	5D12_18A4	VH	QVQLQESGPGLVKPLGTLSLTCAVSGGSISNSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTIALDWSKNQFSLQLRSVTAADTAVYY CARYGSGPFGGDCWGQGTLVTVSS
164	5D12_18A4	CDR-H1	GGSISNSNWWS
165	5D12_18A4	CDR-H2	EIYHSGSTNYNPSLKS
166	5D12_18A4	CDR-H3	YGSGPFGGDC
167	5D12_18A4	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTISCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIY AASTLQGGVPSRFSGSGSGTTFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNTYPFTF GPGTKLEIK
155	5D12_18A4	CDR-L1	RASQGISSYLA
168	5D12_18A4	CDR-L2	AASTLQG
169	5D12_18A4	CDR-L3	QQLNTYPFT
170	5D12_C108Y	VH	QVQLQESGPGLVKPLGTLSLTCAVSGGSISNSNWWSWVRQPPGKGLE WIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTIALDWSKNQFSLQLRSVTAADTAVYY CARYGSGPFGGDYWGQGTLVTVSS
164	5D12_C108Y	CDR-H1	GGSISNSNWWS
165	5D12_C108Y	CDR-H2	EIYHSGSTNYNPSLKS
171	5D12_C108Y	CDR-H3	YGSGPFGGDY
172	5D12-C108Y	VL	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTISCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIY AASTLQGGVPSRFSGSGSGTTFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNTYPFTF GPGTKLEIK
155	5D12-C108Y	CDR-L1	RASQGISSYLA
168	5D12-C108Y	CDR-L2	AASTLQG
169	5D12-C108Y	CDR-L3	QQLNTYPFT
173	37D11_21C2	VH	QVQIKESGPGLVKPSETLSLTCAVSGFSFSSGYYWGWIRQPPGKGLEW LGSFFHNGNTYYNPSLRSRVTISVDTSKNHFSLKLTSVTAADTAVYYC AGFGDLPHYHYYVMDVWGQGTTVTVSS
174	37D11_21C2	CDR-H1	GFSFSSGYYWG
175	37D11_21C2	CDR-H2	SFFHNGNTYYNPSLRS
176	37D11_21C2	CDR-H3	FGDLPHYHYYVMDV
177	37D11_21C2	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRAIGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYT FGQGTKLEIK
79	37D11_21C2	CDR-L1	RASQSVSSYLA
178	37D11_21C2	CDR-L2	DASNRAI
179	37D11_21C2	CDR-L3	QQRSNWPPYT
180	42D10_28A5	VH	QVQPKESGPGVVKPSETLSLTCAVSGFPISRGYYWGWIRQPPGKGLE WIGNIFHSGTTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQISLKLTSVTAADTAVYYC VGFGDLPHYQYYVMDIWGQGTTVTVSS
181	42D10_28A5	CDR-H1	GFPISRGYYWG

[0686]

182	42D10_28A5	CDR-H2	NIFHSGTTYYNPSLKS
183	42D10_28A5	CDR-H3	FGDLPHYQYYVMDI
184	42D10_28A5	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIY DASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPYT FGQGTKLEIK
79	42D10_28A5	CDR-L1	RASQSVSSYLA
80	42D10_28A5	CDR-L2	DASNRAT
179	42D10_28A5	CDR-L3	QQRSNWPPYT
185	34H8_21B4	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSASGLYYWAWIRQPPGKGLE WIGNIYHSGRTYYNPSLESRVSISLDTSKHQVSLKLKSVTYADTAVYF CARDRFDGFDIWGQGTMVTVSS
186	34H8_21B4	CDR-H1	GYSASGLYYWA
187	34H8_21B4	CDR-H2	NIYHSGRTYYNPSLES
188	34H8_21B4	CDR-H3	DRFDGFDI
189	34H8_21B4	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQTINNILAWYQQKPGQAPRLLIY GASTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTF GGGTKLEIK
190	34H8_21B4	CDR-L1	RASQTINNILA
62	34H8_21B4	CDR-L2	GASTRAT
63	34H8_21B4	CDR-L3	QQYNNWPLT

[0687] 编码来自这36种抗体的重链和轻链的完整核酸序列如下表6所示。

[0688] 表6:人抗体的可变区DNA序列

[0689]

191	5G8_18A1	VH	CAGGTGGAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGACACC CTGTCCCTCACCTGCACTGTCACTGGTGGCTCCATCAGTACTTACTACTGGA GCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCT TTTACACTGGGACCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCAT ATCAGTAGACGCGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGTTGAACTCTGTGACC GCTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGAGCCTGGACTAC TGGGGCCAGGGAGCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
192	5G8_18A1	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAACTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTTGTTGCATCC CTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT ACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
193	10C8_15A1	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGAATCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAATTATCT GGCATGATGAAAGTTATAAATATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGGCGATTACTATGG TTCGGGGAGTTATTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
194	10C8_15A1	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCATCATCACTTGCCGGGCGAGTCAAGGCATTAGCAATTATTTAGCCTG GTTTCAGCAGAAACCAGGGAAATGTCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCGATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA CTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGT GGAGATCAAA
195	12F3_17C2	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC

[0690]

			CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTCACTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAAAAAATACTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGGCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGGGAGCAGT GGCTGACAACTGGATCGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCA
196	12F3_17C2	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACTATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGAAGCTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCCGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTTGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCCAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT CCTGTCAACAAAGTTACAGTACCCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGT GGAGATCAAA
197	16H2_17D2	VH	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCCATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATACAGACTCCGTGCAGGGCCGATTCA CCATTTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGAATCTGCAAATGAACAGTCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGGTTTGAGGGC CGGGTACTACTTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
198	16H2_17D2	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTAGCTTCTATTCAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC AGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGCTCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT TCTGTCAACAGAGTCACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
199	32C12_21A4	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGCGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAACTATGGCATTC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGTCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGAGGGGATAGC AGTGGCCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
200	32C12_21A4	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCGCCATCACTTGCCGGGCAAATCAGAGTATTGCCAGTTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCATC CAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTAGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTAC TACTGTCAACAGAGTTACAGCACCGAGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGA CTGGAGATTAAA
201	34C11_21B2	VH	GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGAAGCTATTGGATGA GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA AGCAGGATGGAAGTGAGAGACACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGACATCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTACTTTGG TTCGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
202	34C11_21B2	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCATCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGGGGGTTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCTTGATCTATAAGGCGT CTAATTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAGCTTA TTACTGCCAACAGTATAGTTATTATTCTCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAG CTGGAGATCAAA
203	36A10_21B6	VH	CAGGGGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATACCTTGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTCATAT GGTATGATGGAAGTAATAAGTATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA

[0691]

			CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTATGGTTCGGG GAGTTATTATAACGTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCAC GGTCACCCTCTCCTCA
204	36A10_21B6	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTTCATAGTAATGGATA CAACTATTTGGATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCACACCTCTTG ATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGGTTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAATTCCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
205	39G1_21C4	VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCGCCAGCGGTGTTTACTACTG GGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAAATAT CTATCATAGTGGGAGCACCTATTACAACCCGTCCCTCGAGAGGCGAGTTAGT ATATCACTAGACACGTCCAAGAACCACTTCTCCCTGAGGCTGAATTTTGTGA CCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGGTTTGATGCTTT TGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
206	39G1_21C4	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAACAACATCTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGG TGGAGATCAAA
207	37E10_15B5	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTTAGGAGTCATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAGTGAGTACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTGTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
208	37E10_15B5	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
209	44E5_15C5	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAGTCATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCACCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAGTGACTACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACACTATTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGCGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTGTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
210	44E5_15C5	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
211	38E10_21C3	VH	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGA

[0692]

			CCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAAGTATTA GTATTAGTCGTGCTGGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGAATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCCGAATATTACTGTGCGAGAGAGTACTACTACGG CATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
212	38E10_21C3	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGACTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACGCTCACCATCAGCAGCCTAGAGACTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCTTATCAACTGGCCGCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
193	10C8_C43A	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGAATCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAGCTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAATTATCT GGCATGATGAAAGTTATAAATATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGGCGATTACTATGG TTCGGGGAGTTATTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC ACCGTCTCCTCA
213	10C8_C43A	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCATCATCACTTGCCGGGCGAGTCAAGGCATTAGCAATTATTTAGCCTG GTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAgcTCCTAACCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCGATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTA CTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGT GGAGATCAAA
214	16H2_17D1	VH	GAGGTGCAGTTGTTGGAATCTGGGGCAGACTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGA GTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTC GTATTAGTGGTGGCACCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAAGACACGGCCGTATATTACTGCGTAAGGGACTACTATAACGG TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
215	16H2_17D1	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGCGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCTCCCGCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
216	24G3_17C5	VH	AGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGG GTCTCAAGTATTAGTGGTAGTGGTGATAGCACAAACTACGCAGACTCCGTG AAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGCATCTGC AAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGCGTAAGGG ACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCACGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
217	24G3_17C5	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAACAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC TGGAGATTAAA
218	26C5_15B4	VH	GAGGCGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGA GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTA GTGGTAGTGGTGGTAGTACACACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATACGTTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGCGTAAGGGACTACTACTACGG

[0693]

			TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
219	26C5_15B4	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCTCCCACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
220	17E9_15B1	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGAATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAAAAAATACTATGTAGACTCCGTGCAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAATACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGGCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGGGAGCAGT GGCTGACAATTGGATCGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
221	17E9_15B1	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGAGACA GAGTCACTCTCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTAGAAGCTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTTTGCTGCATCC AGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGTGACA GATTTCACTCTCACCGTCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT CCTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
222	10C8_15A4	VH	GAGGAACAGCTGTTGGAATCTGGGGCAGACTTGGCACAGCCGGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGA GTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAAGGGACTGGAGTGGGTCTCAACTATTC GTATTAGTGGTGATACCACTTACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGCGTAAGGGACTACTATAACGGT ATGGACGTCTGGGGCCATGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
223	10C8-15A4	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGCGTGTTAGCAGCTATTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCTACTGGCCTCCCGCTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
224	32A2_21A3	VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCGGCTACTATATGC ACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCA ACCCTAACAGTGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCA CCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGC TGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGCAGTGGCTG GTACCTCTGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTC CTCA
225	32A2_21A3	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAATCAGAGTATTGCCAGTTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGAAAAGTCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCATCC AGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTAGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACT ACTGTCAACAAAGTTACAGCACCGAAATCACCTTCGGCCAAGGGACACGAC TGGAGATTAAA
199	32C12-N26S	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGCGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGGAACTATGGCATTC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGTCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGAGGGGATAGC AGTGGCCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
226	32C12_N26S	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA

[0694]

			GAGTCGCCATCACTTGCCGGGCAAgTCAGAGTATTGCCAGTTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCATC CAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTAGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTAC TACTGTCAACAGAGTTACAGCACCGAGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGA CTGGAGATTAAA
227	41G4_15B6	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGCGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTTAGGAACTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAATAAATTCTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGTCGAGGACACGGCTGTATATTACTGTGCGAGAGAGGAGGGGATAGC AGTGGCCCCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
228	41G4_15B6	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCGCCATCACTTGCCGGGCAAATCAGAGTATTGCCAGTTATTTAAATTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGGTGCATC CAGTTTGCAAAATGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTAGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTAC TACTGTCAACAGAGTTACAGCACCGAGATCACCTTCGGCCAAGGGACACGA CTGGAGATTAAA
229	31F9_21A1	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAATCTGGGGGAGGCATGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTACAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTCATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATTT GGTTTGATGGAAGTAATGAATATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTTTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
230	31F9_21A1	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAGATCAAA
231	32D4_21D6	VH	CAGTTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGCAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAGTGAGTACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTGTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
232	32D4_21D6	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGGTGGAGATCAAA
233	32F9_21A5	VH	GTCATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGG TGGCAGTTATATGGTATGATGGAAGTAGTGAGTACTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGA AAACGTATATGGCAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAGCCT GGTCACCGTCTCCTCA
234	32F9_21A5	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC

[0695]

			AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
235	33E9_21A6	VH	CAGTTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGTTTGGCAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTCATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAGTGAGTACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTGTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
236	33E9_21A6	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
237	35D11_22A1	VH	CAGTTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGCAGGTCC CTAAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAGTGAGTATTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGATGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGAAAACGTGTATGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
238	35D11_22A1	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCTCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAACTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTAGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTAT TACTGTCAGCAGTATGATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
239	39A9_28A4	VH	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCT CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTAAGTGGCTATGGCATGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTTATAT GGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACATGCTGTTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGTGAGAGAAAACGGGTTTGG CAGTGGCTGGTTTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAAACCTGGTCACCGTCTCC TCA
240	39A9_28A4	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGACCAGTCAGAGTGTAAGTAGAGACTTAGCC TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCAT CCACCAGGGCCACTGGTATTCCAGTCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTA TTACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACC AAGCTGGAGATCAAA
241	34D1_21B3	VH	CAGGGGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTAGTTATACCTTGC ACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTCATAT GGTATGATGGAAGTAATAAGTATTATGTAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGTATGGTTCGGG GAGTTATTATAACGTCTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCAC GGTCACCGTCTCCTCA
242	34D1_21B3	VL	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGCAATGGATA CAAGTATTTGGATTGGTATCTGCAGAAAGCAGGGCAGTCTCCACACCTCTTG ATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCAGTGGCA

[0696]

			GTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGATTTTATTACTGCATGCAAACTCTACAAATTCCGCTCACTTTCGG CGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
243	33H2_21B1	VH	GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAACCTCTGGATTCACCTTTAGAAGCTATTGGATGA CCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAATATAA AGCAGGATGGAAGTGAGAGACACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGACATCACTGTATCTGCAAATGAGCAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTATGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTACTATGG TTCGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
244	33H2_21B1	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCCTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCATCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGGGGGTTGGCCT GGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCTTGATCTATAAGGCGT CTAATTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGA CAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAGCTTA TTACTGCCAACAGTATAGTTATTATTCTCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAG GTGGAGATCAAA
245	36A12_21C1	VH	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTAAGTTTCTATTGGATGA CCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA AGCAAGATGGAAATGAGAAAAACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAAAGACAACGCCAAGAAATCAGTGTTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTACTTTGG TTCGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
246	36A12_21C1	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACA GAGTCACCATCACTTGTCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTC TACTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTAT TACTGCCAGCATTATAATAGTTATCCTCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGG TGGAGATCAAA
247	38G11_28A2	VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTAGTAGTTATTGGATGA GCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAACATAA AGCAAGATGGAAGTGAGAAACACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTACTTTGG TTCGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
248	38G11_28A2	VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTG GTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGCCAACAGTATAGTTTTTATTCTCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
249	40C3_22B6	VH	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCC CTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTAAGTTTCTATTGGATGA CCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCCAATATAA AGCAAGATGGAAATGAGAAAAACTTTGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAAATCAGTGTTTCTGCAAATGAACAGCCT GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAGGGGTACTTTGG TTCGGGCTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
250	40C3_22B6	VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGTATTAATAGCTGGTTGGCCTG GTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCGTC TAGTTTAGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTAT TACTGCCAGCAGTATAATAGTTATCCTCACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGC TGGAGATCAAA
251	5D12_18A4 &	VH	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA

[0697]

			GAGTCACCATCTCTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTGGCCTG GTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA ACATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAACAGCTTAATACTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
252	5D12_18A4	VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCTCTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTGGCCTG GTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA ACATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAACAGCTTAATACTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
253	5D12_ C108Y	VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTTGGGGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAATAGTAACTGGT GGAGTTGGGTCCGCCAGCCCCCAGGAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGAGAAA TCTATCATAGTGGGAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCAC CATAGCACTAGACTGGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCTGAGGTCTGTG ACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGGTATGGTTCGGGTCCTT TTGGCGGTGACTaCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
252	5D12-C108Y	VL	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCTCTTGCCGGGCCAGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTGGCCTG GTATCAGCAAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCC ACTTTGCAAGGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA ACATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATT ACTGTCAACAGCTTAATACTTACCCATTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAGCT GGAGATCAAA
254	37D11_21C2	VH	CAGGTGCAGATAAAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTTCTCCTTCAGCAGTGGTTATTACTG GGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTTGGGAGTTT CTTTCATAATGGGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAGGAGTCGAGTCACC ATCTCAGTAGACACGTCCAAGAACCACTTCTCCCTGAAGCTGACCTCTGTGA CCGCCGCAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGATTCGGGGACTTACCCCA TTATCATTATTACGTTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
255	37D11_21C2	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCATTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAA
256	42D10_28A5	VH	CAGGTGCAGCCAAAGGAGTCGGGCCCAGGAGTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTTCCCCATCAGCCGTGGTTATTACTG GGGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGATTGGGAATAT CTTTCATAGTGGGACCACCTACTACAATCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATCTCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGATCTCCCTGAAGCTGACCTCTGTGA CCGCCGCAGACACGGCCGTATATTATTGTGTGGGATTCGGGGACTTGCCCCA CTACCAATATTACGTTATGGACATCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTC TCCTCA
257	42D10_28A5	VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTG GTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCC AACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACA GACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATT ACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAA GCTGGAGATCAAA
258	34H8_21B4	VH	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACC CTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTCTGGTTACTCCGCCAGCGGTCTTTACTACTG GGCCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGAAATAT

[0698]

			CTATCATAGTGGGAGAACCTACTACAATCCGTCCCTCGAGAGTCGAGTCAGC ATATCACTAGACACGTCCAAGCACCAGGTCTCCCTGAAACTGAAATCTGTGA CCTACGCAGACACGGCCGTGTATTTCTGTGCGAGAGATAGGTTTGATGGTTT TGATATTTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
259	34H8_21B4	VL	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTATTAACAACATCTTAGCCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTAT TACTGTCAGCAGTATAATAACTGGCCTCTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGC TGGAGATCAAA

[0699] 通过Octet™使用huIL1-RAP ECD重组蛋白计算了36种抗体的亲和性。值的范围从0.2nM至127nM(见下表7)。

[0700] 表7:抗-IL1-RAP抗体的KD值

[0701]

样品	KD（人）
5G8_18A1	0.4 nM
10C8_15A1	30 nM
10C8_C43A	13 nM
10C8_15A4	1 nM
12F3_17C2	12 nM
16H2_17D2	0.2 nM
32C12_21A4	1.4 nM
32C12-N26S	19 nM
34C11_21B2	0.2 nM
36A10_21B6	0.4 nM
39G1_21C4	1.6 nM
37E10_15B5	0.3 nM
44E5_15C5	0.4 nM
38E10_21C3	2 nM
16H2_17D1	50 nM
24G3_17C5	37 nM
26C5_15B4	127 nM
17E9_15B1	21 nM
32A2_21A3	2 nM
41G4_15B6	5 nM
31F9_21A1	2 nM
32D4_21D6	3 nM
32F9_21A5	2 nM
33E9_21A6	2 nM
35D11_22A1	3 nM

[0702]

39A9_28A4	3 nM
34D1_21B3	3 nM
33H2_21B1	7 nM
36A12_21C1	24 nM
38G11_28A2	29 nM
40C3_22B6	23 nM
5D12_18A4	19 nM
5D12-C108Y	13 nM
37D11_21C2	13 nM
42D10_28A5	7 nM
34H8_21B4	5 nM

[0703] 结果

[0704] 通过杂交瘤程序产生针对IL1RAP的全人抗体。简言之,使用重组人IL1RAP-ECD或过表达IL1RAP的293T细胞免疫接种转基因小鼠,并使用表达全长人IL1RAP的兔脾细胞或使用IL1RAP重组蛋白的ECD加强免疫。将脾细胞与小鼠骨髓瘤细胞系X63-Ag8.653融合。通过在过表达hIL1RAP的CHO细胞上和不表达hIL1RAP的亲本CHO上进行基于免疫荧光(IF)的高含量筛选(HCS)鉴定来自转基因小鼠的克隆。

[0705] 鉴定得到了与CHO-人IL1RAP强结合,但不与亲本CHO细胞结合的超过1,000个命中。选择68个克隆用于分子克隆。基于重链可变结构域的独特CDR3序列,通过流式细胞术(MACSQuant® www.miltenybiotec.com)利用在IL1RAP阳性细胞系EOL1和Karpas299(见表8)中的结合确认了来自13个家族的35种抗体。代表性抗体克隆44E5_15C5的结合性质如图2中所示。

[0706] 表8.通过流式细胞术测定的抗-IL1RAP抗体与内源性细胞系的结合。

[0707]

Ab家族	克隆ID	EOL-1	Karpas 299	MOLT3	DMS79	H69
1	38E10_21C3	(+++)	(++/+++)	(+)		
2	10C8_15A4	(+++)	(+++)			(-)
	16H2_17D1	(+++)	(+++)			(-)
	26C5_15B4	(+++)	(+++)			(-)
	24G3_17C5	(++)	(++)			ND
3	16H2_17D2	(+++)	(++++)			(+/-)
4	17E9_15B1	(+++)	(+++)			(+/-)
	12F3_17C2	(+++)	(+++)			ND
5	10C8_15A1	(+++)	(++++)	(-)		ND
6	32A2_21A3	(+++)	(++++)	(+)		
	41G4_15B6	(+++)	ND			ND
	32C12_21A4	(+++)	(++++)	(+)		
7	31F9_21A1	(+++)	(++++)	(+)		
	32F9_21A5	(+++)	(++++)	(+)		
	33E9_21A6	(+++)	(++++)	(+)		
	32D4_21D6	(+++)	(++++)	(+)		
	35D11_22A1	(+++)	(++++)	(+)		
	37E10_15B5	(+++)	(++++)			(-)
	44E5_15C5	(+++)	(++++)			(-)
	39A9_28A4	(+++)	(++++)		(-)	
8	34D1_21B3	(+++)	(++)	(+)		
	36A10_21B6	(+++)	(++)	(+)		
9	36A12_21C1	(+++)	(+++)	(+)		
	40C3_22B6	(+++)	(+++)			
	33H2_21B1	(+++)	(+++)	(+)		
	34C11_21B2	(+++)	(+++)	(+)		
	38G11_28A2	(++)	(++)		(-)	
10	5D12_18A4	(+++)	(++)			ND
11	5G8_18A1	(+++)	(+/++)			(-)
	9G4_22B3	(++/+++)	(+)			
12	37D11_21C2	(++/+++)	(++)	(+/-)		
	42D10_28A5	(++)	(++)		(-)	
13	34H8_21B4	(+++)	(++++)	(+)		
	39G1_21C4	(+++)	(++++)	(+)		

(-)	无结合
(+)	弱结合
(++)	中等结合
(+++)	强结合
ND	未确定

[0708] 针对其同时结合重组人IL1-RAP的能力,对所选择的抗体进行成对评价。通过负载了蛋白A传感器的Octet™进行分析。共计确定了如下所示的5个不同类别。一些类别彼此重叠,这样给定的抗体可以在一个以上的类别中。

[0709] (1)下述5种抗体彼此之间竞争结合:5D12_18A4、24G3_17C5、34C11_21B2、38E10_21C3、39G1_21C4。

[0710] (2)下述6种抗体彼此之间竞争:10C8_15A1、16H2_17D2、32C12_21A4、37E10_15B5、44E5_15C5、5G8_18A1。

[0711] (3)两种抗体以独特的排列方式(arrangement)彼此竞争——5G8_18A1、36A10_21B6。

[0712] (4)两种抗体以独特的排列方式彼此竞争——36A10_21B6、37D11_21C2。

[0713] (5)两种抗体以独特的排列方式彼此竞争——37D11_21C2、12F3_17C2。

[0714] 代表这些竞争类别的排列的图如图3中所示。

[0715] 实施例3:在白血病细胞系中IL1RAP的抗原密度

[0716] 进行实验以确定在白血病细胞系中IL1RAP的抗原密度。使用了下述方法。

[0717] 方法

[0718] 组织培养和细胞系

[0719] 人白血病细胞系EOL1、MV(4;11)、MOLM 13、MOLM 14、OCI/AML1、KG-1、Karpas 299和SUDHL4获自ATCC或DSMZ。将细胞保持在含10％胎牛血清(FBS)(Sigma)的RPMI-1640培养基(Invitrogen)中。

[0720] 抗原密度测量

[0721] 使用BD Quantibrite™小珠PE荧光定量试剂盒(BD Bioscience,目录号340495)和与荧光染料PE缀合的人IL1RAP抗体(44E5_15C5)定量在癌细胞系的细胞表面上IL1RAP的抗原密度。

[0722] 结果

[0723] 选择与PE缀合的抗-IL1RAP抗体(44E5_15C5)以评价抗原密度。在这些细胞系中的细胞表面IL1RAP密度汇总在表9中。

[0724] 表9:在白血病细胞系中IL1RAP的抗原密度

[0725]

细胞系	细胞表面 Ag 密度
EOL1	9670
MV (4;11)	24036
OCI/AML1	3012
MOLM13	10969
MOLM14	10243
KG-1	1194
Karpas 299	42824
SUDHL4	184

[0726] 实施例4:抗IL1RAP单克隆抗体与IL1RAP直系同源物的结合

[0727] 进行实验以确定在不同物种中抗-IL1RAP人单克隆抗体与IL1RAP的结合。使用了下述方法。

[0728] 方法

[0729] 组织培养和细胞系

[0730] 293T细胞系购自American Type Culture Collection(ATCC)。在存在2ug/ml嘌呤霉素(Invitrogen)的情况下,将表达人、食蟹猴、大鼠和小鼠IL1RAP的293T细胞保持在含10％胎牛血清(FBS)(Sigma)的DMEM培养基(Invitrogen)中。

[0731] 流式细胞术

[0732] 在含有0.5％BSA的1x冷PBS中进行流式细胞术染色。将一抗(1ug/ml)与活细胞在

冰上孵育30分钟,快速洗涤后,将细胞与同Alexa Fluro® 488缀合的抗-人IgG二抗@1:1000(709-546-149,Jackson ImmunoResearch)孵育。在MACSQuant®流式细胞仪(Miltenyi Biotec)上进行数据采集并使用FlowJo软件分析。

[0733] 结果

[0734] 为评价在不同物种中抗-IL1RAP人单克隆抗体与IL1RAP的结合,产生了过表达人、食蟹猴、大鼠和小鼠IL1RAP的293细胞。尽管所有抗体均结合人和食蟹猴IL1RAP(图4A-4B),24G3_17C5和34C11_21B2结合至表达大鼠IL1RAP的293细胞,以及24G3_17C5、5D12_18A4和39G1_21C4较弱地结合至表达小鼠IL1RAP的293细胞(图4C-4D)。

[0735] 实施例5:在AML细胞系中抗-IL1RAP抗体的内化

[0736] 进行实验以表征在EOL-1细胞中抗-IL1RAP抗体的内化。使用了下述方法。

[0737] 方法

[0738] 组织培养和细胞系

[0739] 人白血病细胞系EOL1获自DSMZ。将其保持在含10％胎牛血清(FBS)(Sigma)的RPMI-1640培养基(Invitrogen)中。

[0740] 内化测定

[0741] 在37℃下,活EOL1细胞与44E5_15C5抗体孵育30分钟。离心涂片后,使用4％PFA固定细胞并使用100％甲醇透化,并使用LAMP1抗体(#9091,Cell Signaling Technology,Inc.)染色。

[0742] 结果

[0743] 在37℃下,活EOL1细胞与44E5_15C5孵育0.5小时。然后,细胞被固定、透化并使用LAMP1抗体共染色。通过LAMP1抗体标记,44E5_15C5共定位于溶酶体(见图5)。

[0744] 实施例6:通过第二ADC测定的抗体内化和体外细胞毒性

[0745] 进行下述实验以表征抗-IL1RAP抗体内化和体外细胞毒性。

[0746] 方法

[0747] 内化和体外细胞毒性

[0748] 在96孔微量培养板中将5000个细胞/50ul/孔的不同细胞系铺板。将一抗(终浓度0.01ug/ml或0.1ug/ml)以及终浓度为0.2ug/ml的Fab-Zap™或FabFc-Zap™(高级靶向系统)加入到50ul的体积。在存在5％CO2下,将板在37℃下孵育72小时。对于每个板,加入100ul/孔的Cell Titer-Glo™试剂(#G7573和#G9243,Promega),使其振荡2分钟并在室温下孵育30分钟,随后在发光酶标仪上读数。使用GraphPad™Prism分析数据。包括转铁蛋白受体(TR)和hIgG1抗体作为阳性和阴性对照。

[0749] 结果

[0750] 使用Fab-Zap™(或FabFc-Zap)作为缀合第二试剂评价了抗体内化和第二ADC的功效。Fab-ZAP™使用人一抗靶向和消除细胞。将这种第二缀合物用于评价一抗内化的潜力。显然,在EOL1和Karpas 299细胞系两者中大部分抗体显示出较好的功效,这表明这些抗体经历了内化并且在细胞内释放了皂素毒素,并且这两种细胞系对皂素毒素敏感(图6A和6B)。另一方面,在IL1RAP阴性DMS79细胞系中没有细胞毒性(图6C)。

[0751] 实施例7:通过一抗药物缀合物测定的体外细胞毒性

[0752] 进行实验以表征抗-IL1RAP PBD缀合抗体的体外功效。使用了下述方法。

[0753] 方法

[0754] 组织培养和细胞系

[0755] 人白血病细胞系(EOL1、MOLM 13、MOLM 14、MV(4;11)、OCI/AML1和KG-1)获自ATCC或DSMZ。将其保持在含10％胎牛血清(FBS)(Sigma)的RPMI-1640培养基(Invitrogen)中。

[0756] 抗体药物缀合

[0757] 将人单克隆抗体缀合至缬氨酸-丙氨酸-吡咯并苯并二氮杂卓(pyrrolobenzodiazepine),MA-PEG8-VA-PAB-SG3199(PBD,如此前在例如Stefano J.E.,Busch M.,Hou L.,Park A.,Gianolio D.A.(2013)Micro-and Mid-Scale Maleimide-Based Conjugation of Cytotoxic Drugs to Antibody Hinge Region Thiols for Tumor Targeting.In:Ducry L.(eds)Antibody-Drug Conjugates.Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols),vol 1045.Humana Press,Totowa,NJ)中所描述的。

[0758] 简言之,在37℃下,用适当摩尔量的TCEP将每种抗体部分还原2小时。孵育后,将抗体冷却至室温,并将6倍摩尔过量的PBD加入到部分还原的抗体中1小时。这次孵育后,将全部混合物在凝胶过滤柱上过柱以除去游离药物。然后,将洗脱级分分别用于使用A280和HIC确定浓度和DAR。针对37E10_15B5-PBD、39G1_21C4-PBD、36A10_21B6-PBD和37D11_21C2-PBD的药物与抗体的比率分别为3.1、2.5、2.7和2.4。针对对照人IgG1-PBD(对照)的药物与抗体的比率为3.0。

[0759] 体外功效

[0760] 以3000个细胞/孔将细胞接种在96孔板上。将ADC以连续稀释的方式添加到含有完全培养基的孔中。每种处理在2个孔中重复。5天后,根据生产厂商的说明书,通过CellTiter™ Glo发光细胞活力测定(Promega)测量细胞活力。通过Prism™使用测试条件的细胞活力与仅用生长培养基处理的对照孔的细胞活力的比率来绘制细胞活力。

[0761] 结果

[0762] 将抗-IL1RAP抗体缀合至DNA破坏剂Tesirine PBD。针对一系列AML细胞系评价了第一缀合抗体的体外功效。PBD缀合抗体以抗原密度依赖性方式在AML细胞系中显示出巨大的功效(见图7A-7F和表9)。

[0763] 实施例8:抗-IL1RAP抗体对IL1信号传导的阻断

[0764] 进行下述实验以表征抗-IL1RAP抗体阻断IL1信号传导的能力。

[0765] 方法

[0766] IL-1信号传导报告子细胞测定

[0767] 收集HEK-Blue IL-1β细胞(Invivogen,CA),以96孔板中每孔50,000个细胞的密度一式两份接种。以1-10μg/ml的浓度范围向孔中加入IL1RAP抗体或相应的人IgG1对照抗体。抗体与细胞孵育30分钟之后,加入IL-1β至终浓度0.5ng/ml,并将板孵育过夜。为检测在不存在IL-1β时,是否任何抗体能够诱导IL-1R激活,在未加入配体的情况下将样品与10μg/mL抗体孵育。次日,向上清液中加入底物,针对在620nm处的吸光度对样品进行分析。

[0768] 结果

[0769] 由于IL1RAP是IL1信号传导所必需的,因而考察了本文所述的IL1RAP抗体抑制IL-1信号传导的能力。尽管在IL-1报告子测定中抗体显示出不同程度的抑制作用,但是IL1RAP

抗体37E10_15B5、44E5_15C5、16H2_17D2、5G8_18A1和36A10_21B6以剂量依赖性方式显示出强有力的IL1R1信号传导抑制作用(图8A)。

[0770] 在不存在IL-1的情况下,所检测的IL1RAP抗体均不影响IL1R1信号传导,从而排除了对IL1诱导的信号传导的激动性功能。

[0771] 此外,对IL1RAP抗体进行系列稀释以确定针对IL-1β和IL-1α的EC_{50}(图8B和8C)。很多这些抗体(包括37E10_15B5和44E5_15C5)能够以亚摩尔级的EC_{50}阻断IL-1β和IL-1α的信号传导。另一方面,37D11_21C2和39G1_21C4不抑制IL-1信号传导。

[0772] 实施例9:抗-IL1RAP Ab对IL-33信号传导的阻断

[0773] 进行实验以表征抗-IL1RAP抗体阻断IL-33信号传导的能力。使用了下述方法。

[0774] 方法

[0775] IL-33信号传导报告子细胞测定

[0776] 收集HEK-Blue IL-33细胞(Invivogen,CA),以96孔板中每孔50,000个细胞的密度一式两份接种。以1-10μg/ml的浓度范围向孔中加入抗体或相应的人IgG1对照抗体。在抗体与细胞孵育30分钟之后,加入IL-33至终浓度0.5ng/ml,并将板孵育过夜。为检测在不存在IL-33时,是否任何抗体能够诱导ST2激活,在未加入配体的情况下将样品与10μg/mL抗体孵育。次日,向上清液中加入底物,针对在620nm处的吸光度对样品进行分析。

[0777] 结果

[0778] 由于IL1RAP在IL-33信号传导中具有重要作用,因而考察了所开发的抗体抑制IL-33信号传导的能力。尽管在IL-33报告子测定中抗体显示出不同程度的抑制作用,但是37E10_15B5、44E5_15C5和36A10_21B6能够以剂量依赖性的方式部分地抑制IL-33信号传导(见图9A和9B)。在不存在IL-33的情况下,抗体均不影响IL-33的信号传导,从而排除了对IL-33诱导的信号传导的激动性功能(数据未显示)。另一方面,37D11_21C2和39G1_21C4不抑制IL-33的信号传导。

[0779] 序列汇总

[0780]

SEQ ID NO:	克隆名称	蛋白结构域
1	5G8_18A1	VH 氨基酸序列
2	5G8_18A1	CDR-H1 氨基酸序列
3	5G8_18A1	CDR-H2 氨基酸序列
4	5G8_18A1	CDR-H3 氨基酸序列
5	5G8_18A1	VL 氨基酸序列
6	5G8_18A1	CDR-L1 氨基酸序列
7	5G8_18A1	CDR-L2 氨基酸序列
8	5G8_18A1	CDR-L3 氨基酸序列
9	10C8_15A1, 10C8_C43A	VH 氨基酸序列
10	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-H1 氨基酸序列
11	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-H2 氨基酸序列
12	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-H3 氨基酸序列
13	10C8_15A1	VL 氨基酸序列
14	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-L1 氨基酸序列
15	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-L2 氨基酸序列
16	10C8_15A1, 10C8_C43A	CDR-L3 氨基酸序列
17	12F3_17C2	VH 氨基酸序列
18	12F3_17C2	CDR-H1 氨基酸序列
19	12F3_17C2	CDR-H2 氨基酸序列
20	12F3_17C2, 17E9_15B1	CDR-H3 氨基酸序列
21	12F3_17C2	VL 氨基酸序列
22	12F3_17C2	CDR-L1 氨基酸序列
23	12F3_17C2, 16H2_17D2	CDR-L2 氨基酸序列
24	12F3_17C2, 17E9_15B1	CDR-L3 氨基酸序列
25	16H2_17D2	VH 氨基酸序列

[0781]

26	16H2_17D2, 31F9_21A1, 32F9_21A5, 33E9_21A6	CDR-H1 氨基酸序列
27	16H2_17D2	CDR-H2 氨基酸序列
28	16H2_17D2	CDR-H3 氨基酸序列
29	16H2_17D2	VL 氨基酸序列
30	16H2_17D2	CDR-L1 氨基酸序列
31	16H2_17D2	CDR-L3 氨基酸序列
32	32C12_21A4, 32C12-N26S	VH 氨基酸序列
33	32C12_21A4, 32C12-N26S	CDR-H1 氨基酸序列
34	32C12_21A4, 32C12-N26S, 41G4_15B6	CDR-H2 氨基酸序列
35	32C12_21A4, 32C12-N26S, 41G4_15B6	CDR-H3 氨基酸序列
36	32C12_21A4, 41G4_15B6	VL 氨基酸序列
37	32C12_21A4, 32A2_21A3, 41G4_15B6	CDR-L1 氨基酸序列
38	32C12_21A4, 32A2_21A3, 32C12-N26S, 41G4_15B6	CDR-L2 氨基酸序列
39	32C12_21A4, 32A2_21A3, 32C12-N26S, 41G4_15B6	CDR-L3 氨基酸序列
40	34C11_21B2	VH 氨基酸序列
41	34C11_21B2	CDR-H1 氨基酸序列
42	34C11_21B2, 33H2_21B1	CDR-H2 氨基酸序列
43	34C11_21B2, 36A12_21C1, 38G11_28A2, 40C3_22B6	CDR-H3 氨基酸序列
44	34C11_21B2	VL 氨基酸序列
45	34C11_21B2, 33H2_21B1	CDR-L1 氨基酸序列
46	34C11_21B2, 33H2_21B1	CDR-L2 氨基酸序列
47	34C11_21B2, 33H2_21B1	CDR-L3 氨基酸序列

[0782]

48	36A10_21B6	VH 氨基酸序列
49	36A10_21B6, 34D1_21B3	CDR-H1 氨基酸序列
50	36A10_21B6, 34D1_21B3	CDR-H2 氨基酸序列
51	36A10_21B6, 34D1_21B3	CDR-H3 氨基酸序列
52	36A10_21B6	VL 氨基酸序列
53	36A10_21B6	CDR-L1 氨基酸序列
54	36A10_21B6	CDR-L2 氨基酸序列
55	36A10_21B6, 34D1_21B3	CDR-L3 氨基酸序列
56	39G1_21C4	VH 氨基酸序列
57	39G1_21C4	CDR-H1 氨基酸序列
58	39G1_21C4	CDR-H2 氨基酸序列
59	39G1_21C4	CDR-H3 氨基酸序列
60	39G1_21C4	VL 氨基酸序列
61	39G1_21C4	CDR-L1 氨基酸序列
62	39G1_21C4, 37E10_15B5, 44E5_15C5, 31F9_21A1, 32D4_21D6, 32F9_21A5, 33E9_21A6, 35D11_22A1, 39A9_28A4, 34H8_21B4	CDR-L2 氨基酸序列
63	39G1_21C4, 34H8_21B4	CDR-L3 氨基酸序列
64	37E10_15B5	VH 氨基酸序列
65	37E10_15B5, 44E5_15C5	CDR-H1 氨基酸序列
66	37E10_15B5, 32D4_21D6, 32F9_21A5, 33E9_21A6, 35D11_22A1	CDR-H2 氨基酸序列
67	37E10_15B5, 44E5_15C5, 31F9_21A1, 32D4_21D6, 32F9_21A5, 33E9_21A6, 35D11_22A1	CDR-H3 氨基酸序列
68	37E10_15B5	VL 氨基酸序列
69	37E10_15B5,	CDR-L1 氨基酸

[0783]

	44E5_15C5, 31F9_21A1, 32D4_21D6, 32F9_21A5, 33E9_21A6, 35D11_22A1	序列
70	37E10_15B5, 44E5_15C5, 31F9_21A1, 32D4_21D6, 32F9_21A5, 33E9_21A6, 39A9_28A4	CDR-L3 氨基酸序列
71	44E5_15C5	VH 氨基酸序列
72	44E5_15C5	CDR-H2 氨基酸序列
73	44E5_15C5	VL 氨基酸序列
74	38E10_21C3,	VH 氨基酸序列
75	38E10_21C3	CDR-H1 氨基酸序列
76	38E10_21C3	CDR-H2 氨基酸序列
77	38E10_21C3	CDR-H3 氨基酸序列
78	38E10_21C3	VL 氨基酸序列
79	38E10_21C3, 26C5_15B4, 37D11_21C2, 42D10_28A5	CDR-L1 氨基酸序列
80	38E10_21C3, 16H2_17D1, 24G3_17C5, 26C5_15B4, 10C8-15A4, , 42D10_28A5	CDR-L2 氨基酸序列
81	38E10_21C3, 42D10_28A5	CDR-L3 氨基酸序列
82	10C8_C43A	VL 氨基酸序列
83	16H2_17D1	VH 氨基酸序列
84	16H2_17D1, 24G3_17C5, 26C5_15B4, 10C8-15A4	CDR-H1 氨基酸序列
85	16H2_17D1	CDR-H2 氨基酸序列
86	16H2_17D1, 10C8-15A4	CDR-H3 氨基酸序列
87	16H2_17D1	VL 氨基酸序列
88	16H2_17D1, 10C8-15A4	CDR-L1 氨基酸序列
89	16H2_17D1, 10C8-15A4	CDR-L3 氨基酸序列
90	24G3_17C5	VH 氨基酸序列

[0784]

91	24G3_17C5	CDR-H2 氨基酸序列
92	24G3_17C5, 26C5_15B4	CDR-H3 氨基酸序列
93	24G3_17C5	VL 氨基酸序列
94	24G3_17C5	CDR-L1 氨基酸序列
95	24G3_17C5	CDR-L3 氨基酸序列
96	26C5_15B4	VH 氨基酸序列
97	26C5_15B4	CDR-H2 氨基酸序列
98	26C5_15B4	VL 氨基酸序列
99	26C5_15B4	CDR-L3 氨基酸序列
100	17E9_15B1	VH 氨基酸序列
101	17E9_15B1, 32D4_21D6, 35D11_22A1	CDR-H1 氨基酸序列
102	17E9_15B1	CDR-H2 氨基酸序列
103	17E9_15B1	VL 氨基酸序列
104	17E9_15B1	CDR-L1 氨基酸序列
105	17E9_15B1	CDR-L2 氨基酸序列
106	10C8-15A4	VH 氨基酸序列
107	10C8-15A4	CDR-H2 氨基酸序列
108	10C8-15A4	VL 氨基酸序列
109	32A2_21A3	VH 氨基酸序列
110	32A2_21A3	CDR-H1 氨基酸序列
111	32A2_21A3	CDR-H2 氨基酸序列
112	32A2_21A3	CDR-H3 氨基酸序列
113	32A2_21A3	VL 氨基酸序列
114	32C12-N26S	VL 氨基酸序列
115	32C12-N26S	CDR-L1 氨基酸序列
116	41G4_15B6	VH 氨基酸序列
117	41G4_15B6	CDR-H1 氨基酸序列
118	31F9_21A1	VH 氨基酸序列
119	31F9_21A1	CDR-H2 氨基酸序列
120	31F9_21A1	VL 氨基酸序列
121	32D4_21D6	VH 氨基酸序列
122	32D4_21D6	VL 氨基酸序列
123	32F9_21A5	VH 氨基酸序列
124	32F9_21A5	VL 氨基酸序列
125	33E9_21A6	VH 氨基酸序列
126	33E9_21A6	VL 氨基酸序列
127	35D11_22A1	VH 氨基酸序列

[0785]

128	35D11_22A1	VL 氨基酸序列
129	35D11_22A1	CDR-L3 氨基酸序列
130	39A9_28A4	VH 氨基酸序列
131	39A9_28A4	CDR-H1 氨基酸序列
132	39A9_28A4	CDR-H2 氨基酸序列
133	39A9_28A4	CDR-H3 氨基酸序列
134	39A9_28A4	VL 氨基酸序列
135	39A9_28A4	CDR-L1 氨基酸序列
136	34D1_21B3	VH 氨基酸序列
137	34D1_21B3	VL 氨基酸序列
138	34D1_21B3	CDR-L1 氨基酸序列
139	34D1_21B3	CDR-L2 氨基酸序列
140	33H2_21B1	VH 氨基酸序列
141	33H2_21B1	CDR-H1 氨基酸序列
142	33H2_21B1	CDR-H3 氨基酸序列
143	33H2_21B1	VL 氨基酸序列
144	36A12_21C1	VH 氨基酸序列
145	36A12_21C1, 40C3_22B6	CDR-H1 氨基酸序列
146	36A12_21C1	CDR-H2 氨基酸序列
147	36A12_21C1	VL 氨基酸序列
148	36A12_21C1, 40C3_22B6	CDR-L1 氨基酸序列
149	36A12_21C1	CDR-L2 氨基酸序列
150	36A12_21C1	CDR-L3 氨基酸序列
151	38G11_28A2	VH 氨基酸序列
152	38G11_28A2	CDR-H1 氨基酸序列
153	38G11_28A2	CDR-H2 氨基酸序列
154	38G11_28A2	VL 氨基酸序列
155	38G11_28A2, 5D12_18A4, 5D12-C108Y	CDR-L1 氨基酸序列
156	38G11_28A2	CDR-L2 氨基酸序列
157	38G11_28A2	CDR-L3 氨基酸序列
158	40C3_22B6	VH 氨基酸序列
159	40C3_22B6	CDR-H2 氨基酸序列
160	40C3_22B6	VL 氨基酸序列
161	40C3_22B6	CDR-L2 氨基酸序列
162	40C3_22B6	CDR-L3 氨基酸序列
163	5D12_18A4	VH 氨基酸序列
164	5D12_18A4,	CDR-H1 氨基酸序列

[0786]

	5D12_C108Y	
165	5D12_18A4, 5D12_C108Y	CDR-H2 氨基酸序列
166	5D12_18A4	CDR-H3 氨基酸序列
167	5D12_18A4	VL 氨基酸序列
168	5D12_18A4, 5D12-C108Y	CDR-L2 氨基酸序列
169	5D12_18A4, 5D12-C108Y	CDR-L3 氨基酸序列
170	5D12_C108Y	VH 氨基酸序列
171	5D12_C108Y	CDR-H3 氨基酸序列
172	5D12-C108Y	VL 氨基酸序列
173	37D11_21C2	VH 氨基酸序列
174	37D11_21C2	CDR-H1 氨基酸序列
175	37D11_21C2	CDR-H2 氨基酸序列
176	37D11_21C2	CDR-H3 氨基酸序列
177	37D11_21C2	VL 氨基酸序列
178	37D11_21C2	CDR-L2 氨基酸序列
179	37D11_21C2, 42D10_28A5	CDR-L3 氨基酸序列
180	42D10_28A5	VH 氨基酸序列
181	42D10_28A5	CDR-H1 氨基酸序列
182	42D10_28A5	CDR-H2 氨基酸序列
183	42D10_28A5	CDR-H3 氨基酸序列
184	42D10_28A5	VL 氨基酸序列
185	34H8_21B4	VH 氨基酸序列
186	34H8_21B4	CDR-H1 氨基酸序列
187	34H8_21B4	CDR-H2 氨基酸序列
188	34H8_21B4	CDR-H3 氨基酸序列
189	34H8_21B4	VL 氨基酸序列
190	34H8_21B4	CDR-L1 氨基酸序列
191	5G8_18A1	VH 核苷酸序列
192	5G8_18A1	VL 核苷酸序列
193	10C8_15A1, 10C8_C43A	VH 核苷酸序列
194	10C8_15A1	VL 核苷酸序列
195	12F3_17C2	VH 核苷酸序列
196	12F3_17C2	VL 核苷酸序列
197	16H2_17D2	VH 核苷酸序列
198	16H2_17D2	VL 核苷酸序列
199	32C12_21A4, 32C12_N26S	VH 核苷酸序列
200	32C12_21A4	VL 核苷酸序列

[0787]

201	34C11_21B2	VH 核苷酸序列
202	34C11_21B2	VL 核苷酸序列
203	36A10_21B6	VH 核苷酸序列
204	36A10_21B6	VL 核苷酸序列
205	39G1_21C4	VH 核苷酸序列
206	39G1_21C4	VL 核苷酸序列
207	37E10_15B5	VH 核苷酸序列
208	37E10_15B5	VL 核苷酸序列
209	44E5_15C5	VH 核苷酸序列
210	44E5_15C5	VL 核苷酸序列
211	38E10_21C3	VH 核苷酸序列
212	38E10_21C3	VL 核苷酸序列
213	10C8_C43A	VL 核苷酸序列
214	16H2_17D1	VH 核苷酸序列
215	16H2_17D1	VL 核苷酸序列
216	24G3_17C5	VH 核苷酸序列
217	24G3_17C5	VL 核苷酸序列
218	26C5_15B4	VH 核苷酸序列
219	26C5_15B4	VL 核苷酸序列
220	17E9_15B1	VH 核苷酸序列
221	17E9_15B1	VL 核苷酸序列
222	10C8_15A4	VH 核苷酸序列
223	10C8-15A4	VL 核苷酸序列
224	32A2_21A3	VH 核苷酸序列
225	32A2_21A3	VL 核苷酸序列
226	32C12_N26S	VL 核苷酸序列
227	41G4_15B6	VH 核苷酸序列
228	41G4_15B6	VL 核苷酸序列
229	31F9_21A1	VH 核苷酸序列
230	31F9_21A1	VL 核苷酸序列
231	32D4_21D6	VH 核苷酸序列
232	32D4_21D6	VL 核苷酸序列
233	32F9_21A5	VH 核苷酸序列
234	32F9_21A5	VL 核苷酸序列
235	33E9_21A6	VH 核苷酸序列
236	33E9_21A6	VL 核苷酸序列
237	35D11_22A1	VH 核苷酸序列
238	35D11_22A1	VL 核苷酸序列
239	39A9_28A4	VH 核苷酸序列
240	39A9_28A4	VL 核苷酸序列
241	34D1_21B3	VH 核苷酸序列
242	34D1_21B3	VL 核苷酸序列
243	33H2_21B1	VH 核苷酸序列
244	33H2_21B1	VL 核苷酸序列
245	36A12_21C1	VH 核苷酸序列

[0788]

246	36A12_21C1	VL 核苷酸序列
247	38G11_28A2	VH 核苷酸序列
248	38G11_28A2	VL 核苷酸序列
249	40C3_22B6	VH 核苷酸序列
250	40C3_22B6	VL 核苷酸序列
251	5D12_18A4	VH 核苷酸序列
252	5D12_18A4, 5D12-C108Y	VL 核苷酸序列
253	5D12_ C108Y	VH 核苷酸序列
254	37D11_21C2	VH 核苷酸序列
255	37D11_21C2	VL 核苷酸序列
256	42D10_28A5	VH 核苷酸序列
257	42D10_28A5	VL 核苷酸序列
258	34H8_21B4	VH 核苷酸序列
259	34H8_21B4	VL 核苷酸序列
260	IGHV4 先导序列	
261	IGHV2 先导序列	
262	IGHV2-26 先导序列	
263	IGHV6 先导序列	
264	IGHV1 先导序列	
265	IGHV1-58 先导序列	
266	IGHV1-24 先导序列	
267	IGHV1-69/1-46/7-4-1 先导序列	
268	IGHV3 先导序列	
269	IGHV3-53/3-49 先导序列	
270	IGHV3-21 先导序列	
271	IGHV3-48/3-7 先导序列	
272	IGHV5 先导序列	
273	IgkV1a 先导序列	
274	IgkV1b 先导序列	
275	IgkV3 先导序列	
276	IgkV3-20 先导序列	
277	IgkV4 先导序列	
278	IgkV5 先导序列	

[0789]

279	IgkV2 先导序列
280	κFW4
281	κFW4
282	重链 FW4
283	VL-FOR L1
284	VL-FOR L2
285	VL-REV L
286	人 IL1RAP 蛋白

[0790] 通过引用并入

[0791] 在本申请中引用的所有参考文献、专利、未决专利申请和公开的专利、序列表和登录号的内容均通过引用明确地并入本文。

[0792] 等同方案

[0793] 本领域技术人员将意识到,或能够使用不超过常规实验就能够确定本文所述的本发明特定实施方式的很多等同方案。这些等同方案旨在由所附权利要求所涵盖。

序列表

<110> BLUEFIN BIOMEDICINE, INC.

<120> 抗-IL1RAP 抗体和抗体药物缀合物

<130> 127913-00820

<140>
<141>

<150> 62/518,069
<151> 2017-06-12

<160> 286

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

[0001]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 1

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Tyr Ile Phe Tyr Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Ala Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
```

85 90 95

Arg Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 2
Gly Gly Ser Ile Ser Thr Tyr Tyr Trp Ser
1 5 10

[0002]

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 3
Tyr Ile Phe Tyr Thr Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 4

Asp Gly Ser Leu Asp Tyr
1 5

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 5
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

[0003]

Phe Val Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 7
Val Ala Ser Leu Leu Gln Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0004]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 8
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 9
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ile Ile Trp His Asp Glu Ser Tyr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp
100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 10
<212> PRT
[0005] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 10
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 11
Ile Ile Trp His Asp Glu Ser Tyr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 12
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 12
Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 13
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0006] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Cys Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 14
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0007] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 15
Ala Ala Ser Thr Leu Arg Ser
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 16
Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17

<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

[0008]

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ala Val Ala Asp Asn Trp Ile Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 18
Gly Phe Thr Phe Ser His Tyr Gly Met His

1 5 10

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 19
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0009] <223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 20
Asp Gly Gly Ala Val Ala Asp Asn Trp Ile Asp Ser
1 5 10

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 21
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0010]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 22
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 23
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 24
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 25
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
[0011] 1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Leu Arg Ala Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 26
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Gly Met His
1 5 10

<210> 27
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0012]
<400> 27
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Thr Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 28
Glu Gly Leu Arg Ala Gly Tyr Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 29
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 29
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe Tyr
20 25 30

Ser Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0013]

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser His Ser Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 30
Arg Ala Ser Gln Arg Ile Ser Phe Tyr Ser Asn
1 5 10

<210> 31
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 31
Gln Gln Ser His Ser Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 32

[0014]

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Glu Gly Ile Ala Val Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 33
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly Ile His
1 5 10

<210> 34
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0015]

<400> 34
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 35
Glu Glu Gly Ile Ala Val Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 36

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Ser Ile Ala Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

[0016]
Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Glu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 37
Arg Ala Asn Gln Ser Ile Ala Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 38

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 38
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn
1 5

<210> 39
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0017] <400> 39
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Glu Ile Thr
1 5

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 40
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg His Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

[0018]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 41
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 42
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg His Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 43
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 43
Glu Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0019]

<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Tyr Tyr Ser His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 45
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Gly Leu Ala
1 5 10

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0020]

<400> 46
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 47
Gln Gln Tyr Ser Tyr Tyr Ser His Thr
1 5

<210> 48
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 48
Gln Gly Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Thr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

[0021]

Ala Arg Glu Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Leu Ser Ser
115 120 125

<210> 49
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 49
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu His
1 5 10

<210> 50
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 50
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0022]

<400> 51
Glu Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 52
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

Leu Gln Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

[0023]

<400> 53
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 54
Leu Ala Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 55
Met Gln Thr Leu Gln Ile Pro Leu Thr
1 5

<210> 56
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

[0024] Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ala Ser Gly Val
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Asn Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Glu Arg Arg Val Ser Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn His Phe Ser
65 70 75 80

Leu Arg Leu Asn Phe Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57

<210> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 57
Gly Tyr Ser Ala Ser Gly Val Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0025]
<400> 58
Asn Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Arg
1 5 10 15

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 59
Asp Arg Phe Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 60
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Ile
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

[0026]

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 61
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Ile Leu Ala
1 5 10

<210> 62
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 62
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 63
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 63
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

[0027]

<210> 64
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 64
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 65
Gly Phe Thr Phe Arg Ser His Gly Met His
1 5 10

[0028]

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 66
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 67
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 67
Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 68
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0029] Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 69
Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 70
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 70
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Trp Thr
1 5 10

[0030]

<210> 71
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 71
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Asp Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 72
[0031] Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Asp Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 73
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 73
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 74
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0032]

<400> 74
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ile Ser Arg Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 75
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Thr
1 5 10

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0033] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 76
Ser Ile Ser Ile Ser Arg Ala Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 77
Glu Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 78
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0034] Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Thr
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ile Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 79
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 79
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 80
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 80
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 81
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0035] <223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 81
Gln Gln Leu Ile Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0036]

<400> 83
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Arg Ile Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 84
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0037]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 85
Thr Ile Arg Ile Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 86

Asp Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val
1 5

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 87
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0038]

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Pro
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 88

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 89
Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Pro Ala
1 5

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

[0039] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 90
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Arg Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 91
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

[0040]

<210> 92
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 92
Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5

<210> 93
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 93
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

[0041]

<210> 94
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 94
Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 95
Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Ile Thr
1 5

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 96
Glu Ala Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

[0042]

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 97
Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 98
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

[0043]

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 99
Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Pro Thr
1 5

<210> 100
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 100
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0044] 1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Gly Ala Val Ala Asp Asn Trp Ile Asp Ser Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 101
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 101
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 102
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0045]
<400> 102
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 103
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0046] <223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 104
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Arg Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 105
Ala Ala Ser Ser Leu Pro Ser
1 5

<210> 106
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 106
Glu Glu Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Asp Leu Ala Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Thr Ile Arg Ile Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

[0047]

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

Val Arg Asp Tyr Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly His Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 107
Thr Ile Arg Ile Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 108
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0048]

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Tyr Trp Pro Pro
85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 109
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 109
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Val Ala Gly Thr Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110

[0049]

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 110
Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Tyr Met His
1 5 10

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 111
Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 112
Glu Ala Val Ala Gly Thr Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

[0050]

<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 113
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Asn Gln Ser Ile Ala Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Glu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

[0051]

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Glu Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 115
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 115
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 116
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 116
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
[0052] 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Glu Gly Ile Ala Val Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 117
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 117
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 118
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0053]

<400> 118
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Met Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 119
Val Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 120
<211> 108
[0054] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 120
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 121
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

[0055]

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 122
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
[0056] 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 123
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 123
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 124
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

[0057]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 124
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 125
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 125
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Phe Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0058]

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 126

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85                  90                  95
```

[0059]

```
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 127
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 127

```
Gln Leu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Ser Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Val Tyr Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

[0060]

<400> 128
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 129
Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 130
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0061]

<400> 130
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Val Arg Glu Asn Gly Phe Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Asn Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 131
Gly Phe Thr Leu Ser Gly Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 132
Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 133
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 133

Glu Asn Gly Phe Gly Ser Gly Trp Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 134
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 134
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Arg Asp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0063]

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Val Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 135

Arg Thr Ser Gln Ser Val Ser Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 136
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 136
Gln Gly Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Thr Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

[0064]

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Val Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 137
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多肽

<400> 137

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Phe Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

[0065]

Leu Gln Ile Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 138
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 138
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Lys Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 139
Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 140
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 140
Glu Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

[0066]

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Arg His Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 141
Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 142
Glu Gly Tyr Tyr Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

[0067]

<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Tyr Tyr Ser His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 144
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 144
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

[0068]

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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Glu Lys Asn Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 145
Gly Phe Thr Leu Ser Phe Tyr Trp Met Thr
1 5 10

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0069]

<400> 146
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Glu Lys Asn Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Pro Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Ser Tyr Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

[0070]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 148
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 149
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 149
Lys Ala Ser Thr Leu Glu Ser
1 5

<210> 150

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 150
Gln His Tyr Asn Ser Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0071]

<400> 151
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 152
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0072] <223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 153
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys His Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 154
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Phe Tyr Ser His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 155
<211> 11
<212> PRT
[0073] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 155
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 156
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 156
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 157
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 157
Gln Gln Tyr Ser Phe Tyr Ser His Thr
1 5

<210> 158
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

[0074]

<400> 158
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Glu Lys Asn Phe Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Phe Gly Ser Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 159
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 159
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Asn Glu Lys Asn Phe Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 160
<211> 107
[0075] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 160
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 161
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 161
Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 162
<211> 9
<212> PRT
[0076] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 162
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 163
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 163
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ala Leu Asp Trp Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Gly Ser Gly Pro Phe Gly Gly Asp Cys Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0077]

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 164
Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Asn Trp Trp Ser
1 5 10

<210> 165
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 165
Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 166
Tyr Gly Ser Gly Pro Phe Gly Gly Asp Cys
1 5 10

<210> 167
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0078]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 167
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Thr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 168
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 168
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Gly
1 5

<210> 169
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0079] <220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 169
Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 170
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 170
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Leu Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser

20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ala Leu Asp Trp Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Gly Ser Gly Pro Phe Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

[0080]

<210> 171
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 171
Tyr Gly Ser Gly Pro Phe Gly Gly Asp Tyr
1 5 10

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 172
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Thr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0081]

<210> 173
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 173
Gln Val Gln Ile Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Leu Gly Ser Phe Phe His Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Arg Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn His Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Phe Gly Asp Leu Pro His Tyr His Tyr Tyr Val Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 174
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

[0082]

<210> 175
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 175
Ser Phe Phe His Asn Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Arg Ser
1 5 10 15

<210> 176
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 176
Phe Gly Asp Leu Pro His Tyr His Tyr Tyr Val Met Asp Val
1 5 10

<210> 177
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 177
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
[0083] 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ile Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 178
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ile
1 5

<210> 179
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 179
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr
1 5 10

<210> 180
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

[0084]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 180
Gln Val Gln Pro Lys Glu Ser Gly Pro Gly Val Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Pro Ile Ser Arg Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Asn Ile Phe His Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Ile Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

Val Gly Phe Gly Asp Leu Pro His Tyr Gln Tyr Tyr Val Met Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 181
Gly Phe Pro Ile Ser Arg Gly Tyr Tyr Trp Gly
1 5 10

[0085]

<210> 182
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 182
Asn Ile Phe His Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 183
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 183

Phe Gly Asp Leu Pro His Tyr Gln Tyr Tyr Val Met Asp Ile
1 5 10

<210> 184
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 184
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

[0086]

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 185

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ala Ser Gly Leu
20 25 30

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

Ile Gly Asn Ile Tyr His Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Glu Ser Arg Val Ser Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys His Gln Val Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Lys Ser Val Thr Tyr Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Phe Asp Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

[0087]

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 186
Gly Tyr Ser Ala Ser Gly Leu Tyr Tyr Trp Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

肽

<400> 187
Asn Ile Tyr His Ser Gly Arg Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Glu Ser
1 5 10 15

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 188
Asp Arg Phe Asp Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 189
<211> 107
[0088] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 189
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asn Asn Ile
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

<400> 190
Arg Ala Ser Gln Thr Ile Asn Asn Ile Leu Ala
1 5 10

<210> 191
<211> 342
<212> DNA
[0089] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 191
caggtggagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggacac cctgtccctc 60

acctgcactg tcactggtgg ctccatcagt acttactact ggagctggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atcttttaca ctgggaccac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacgcgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagttgaact ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agatgggagc 300

ctggactact ggggccaggg agccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 192
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 192
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgtt gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccattcac tttcggccct 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 193
<211> 372
<212> DNA
[0090] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 193
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagaatc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcaatt atctggcatg atgaaagtta taaatattat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagaggcgat 300

tactatggtt cggggagtta ttatgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 194

<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 194
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatc 60

atcacttgcc gggcgagtca aggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaatgtc ctaacctcct gatctatgct gcatccactt tgcgatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

[0091]

<210> 195
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 195
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt cactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa aaaatactat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

ggagcagtgg ctgacaactg gatcgactcc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 196
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 196
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaga agctatttaa attggtatca gcagaaaccc 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccgtcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttactc ctgtcaacaa agttacagta ccccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

[0092]

<210> 197
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 197
caggtgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agccatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaattctat 180

acagactccg tgcagggccg attcaccatt tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagagggt 300

ttgagggccg ggtactactt tgacttctgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 198
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 198
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattagc ttctattcaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttactt ctgtcaacag agtcacagta ccccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

[0093]

<210> 199
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 199
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg aactatggca ttcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaattctat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaggag 300

gggatagcag tggccccctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 200
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 200
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60

atcacttgcc gggcaaatca gagtattgcc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc taggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagca ccgagatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

[0094]

<210> 201
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 201
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga agctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcagg atggaagtga gagacactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagac atcactgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tactttggtt cgggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 202
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 202
gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt aggggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactctt gatctataag gcgtctaatt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg cagcttatta ctgccaacag tatagttatt attctcacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

[0095]

<210> 203
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 203
caggggcagg tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatacct tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtc atatggtatg atggaagtaa taagtattat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtat 300

ggttcgggga gttattataa cgtctactac ggtatggacg tctggggcca ggggaccacg 360

gtcaccctct cctca 375

<210> 204
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 204
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctt catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctccacac ctcttgatct atttggcttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttgggttt tattactgca tgcaaactct acaaattccg 300

[0096]

ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 205
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 205
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccgccagc ggtgtttact actggggctg gatccggcag 120

cccccaggga aggggctgga gtggattgga aatatctatc atagtgggag cacctattac 180

aacccgtccc tcgagaggcg agttagtata tcactagaca cgtccaagaa ccacttctcc 240

ctgaggctga attttgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gagagatagg 300

tttgatgctt ttgatatctg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcctc a 351

<210> 206
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 206
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtattaac aacatcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tttcggcgga 300

[0097]

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 207
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 207
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagg agtcatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag tgagtactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtgtatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 208
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 208
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagagacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

[0098]

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 209
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 209
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagg agtcatggca tgcactgggt ccgccaggca 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag tgactactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactattt 240

ctgcaaatga acagcctgag cgccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtgtatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 210
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 210
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

[0099]

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 211
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 211
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtatta gtcgtgctgg cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgaat attactgtgc gagagagtac 300

tactacggca tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 212
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 212
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccagactc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

[0100]

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcacgctca ccatcagcag cctagagact 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cttatcaact ggccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 213
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 213
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatc 60

atcacttgcc gggcgagtca aggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaacctcct gatctatgct gcatccactt tgcgatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 214
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 214
gaggtgcagt tgttggaatc tggggcagac ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg ggctggagtg ggtctcaact attcgtatta gtggtggcac cacatactac 180

[0101]

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtat attactgcgt aagggactac 300

tataacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 215
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 215
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gcgtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagctact ggcctcccgc ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 216
<211> 261
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 216
agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaagt 60

attagtggta gtggtgatag cacaaactac gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc 120

tccagagaca attccaagaa cacgctgcat ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac 180

[0102]

acggccgtat attactgcgt aagggactac tactacggta tggacgtctg gggccacggg 240

accacggtca ccgtctcctc a 261

<210> 217
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 217
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagctact ggccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 218
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 218
gaggcgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attagtggta gtggtggtag tacacactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgttgtat 240

[0103]

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgcgt aagggactac 300

tactacggta tggacgtctg gggccaaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 219
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 219
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagctact ggcctcccac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 220
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 220
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggaa tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa aaaatactat 180

gtagactccg tgcagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa tacgctgtat 240

[0104]

ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggg 300

ggagcagtgg ctgacaattg gatcgactcc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 221
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 221
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcact 60

ctcacttgcc gggcaagtca gaacattaga agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgccaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgtgacagat ttcactctca ccgtcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttactc ctgtcaacag agttacagta ccccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 222
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 222
gaggaacagc tgttggaatc tggggcagac ttggcacagc cgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg gactggagtg ggtctcaact attcgtatta gtggtgatac cacttactac 180

[0105]

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgcgt aagggactac 300

tataacggta tggacgtctg gggccatggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 223
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 223
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gcgtgttagc agctatttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagctact ggcctcccgc ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 224
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 224
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtggtgg cacaaactat 180

[0106]

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaagca 300

gtggctggta cctctgatgc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 225
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 225
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaaatca gagtattgcc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagtcc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc taggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacaa agttacagca ccgaaatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 226
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 226
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattgcc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0107]

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc taggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagca ccgagatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 227
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 227
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagg aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaattctat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtat attactgtgc gagagaggag 300

gggatagcag tggccccctt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 228
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 228
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60

atcacttgcc gggcaaatca gagtattgcc agttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

[0108]

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaaatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc taggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagca ccgagatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 229
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 229
caggtgcagc tggtggaatc tgggggaggc atggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtacag cgtctggatt caccttcagt agtcatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atttggtttg atggaagtaa tgaatattat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtttatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 230
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 230
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

[0109]

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 231
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 231
cagttgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag tgagtactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtgtatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 232
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0110]

<400> 232
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 233
<211> 272
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 233
gtcatggcat gcactgggtc cgccaggctc caggcaaggg actggagtgg gtggcagtta 60

tatggtatga tggaagtagt gagtactatg cagactccgt gaagggccga ttcaccatct 120

ccagagacaa ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca 180

cggctgtgta ttattgtgcg agagaaaacg tatatggcag tggctggttt tttgactact 240

ggggccaggg aagcctggtc accgtctcct ca 272

<210> 234
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 234
[0111] gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 235
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 235
cagttgcagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagt ttggcaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agtcatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag tgagtactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtgtatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 236
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0112]

<400> 236
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 237
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 237
cagttgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctggcaggtc cctaagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtag tgagtattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attattgtgc gagagaaaac 300

gtgtatggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 238
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

[0113]

<400> 238
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagcctcc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttggc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctttggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tatgataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 239
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成

多核苷酸

<400> 239

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttaagt ggctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg gactggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa catgctgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagaaaac 300

gggtttggca gtggctggtt ttttgactac tggggccagg gaaacctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 240
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

[0114]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 240

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca ggaccagtca gagtgtaagt agagacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tattccagtc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca agctggagat caaa 324

<210> 241
<211> 375
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 241
caggggcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatacct tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtc atatggtatg atggaagtaa taagtattat 180

gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagtat 300

ggttcgggga gttattataa cgtctactac ggtatggacg tctggggcca ggggaccacg 360

gtcaccgtct cctca 375

[0115]

<210> 242
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 242
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagcaatg gatacaagta tttggattgg 120

tatctgcaga aagcagggca gtctccacac ctcttgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggattt tattactgca tgcaaactct acaaattccg 300

ctcactttcg gcggagggac caagctggag atcaaa 336

<210> 243
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 243
gaggtgcagg tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcaa cctctggatt cacctttaga agctattgga tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaat ataaagcagg atggaagtga gagacactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagac atcactgtat 240

ctgcaaatga gcagcctgag agccgaggac acggctatgt attactgtgc gagagagggg 300

tactatggtt cgggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 244
<211> 321
<212> DNA
[0116] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 244
gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agggggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactctt gatctataag gcgtctaatt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg cagcttatta ctgccaacag tatagttatt attctcacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 245
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 245
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttaagt ttctattgga tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaaatga gaaaaactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccaaagaca acgccaagaa atcagtgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tactttggtt cgggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

[0117]

<210> 246
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 246
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggccagtca gagtattaat agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctactt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caccttatta ctgccagcat tataatagtt atcctcacac ttttggccag 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 247
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 247
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacttttagt agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaacactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tactttggtt cgggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 248
<211> 321
<212> DNA
[0118] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 248
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagttttt attctcacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 249
<211> 360
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 249
gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttaagt ttctattgga tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaat ataaagcaag atggaaatga gaaaaacttt 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcagtgttt 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300

tactttggtt cgggctactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 250
<211> 321
<212> DNA
[0119] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 250
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattaat agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccagcag tataatagtt atcctcacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 251
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 251
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atctcttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttgg cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaca ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccattcac tttcggccct 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 252
<211> 321
<212> DNA
[0120] <213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 252
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atctcttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttgg cctggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaggtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacaaca ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccattcac tttcggccct 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 253
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 253
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctttggggac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtgg ctccatcagc aatagtaact ggtggagttg ggtccgccag 120

cccccaggaa aggggctgga gtggattgga gaaatctatc atagtgggag caccaactac 180

aacccgtccc tcaagagtcg agtcaccata gcactagact ggtccaagaa ccagttctcc 240

ctgcagctga ggtctgtgac cgccgcggac acggccgtgt attactgtgc gcggtatggt 300

tcgggtcctt ttggcggtga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 254
<211> 369
[0121] <212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 254
caggtgcaga taaaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggttt ctccttcagc agtggttatt actggggctg gatccggcag 120

cccccaggga agggtctgga gtggcttggg agtttctttc ataatgggaa tacctactac 180

aacccgtccc tcaggagtcg agtcaccatc tcagtagaca cgtccaagaa ccacttctcc 240

ctgaagctga cctctgtgac cgccgcagac acggccgtgt attactgtgc gggattcggg 300

gacttacccc attatcatta ttacgttatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 255

<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 255
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccattgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

[0122]

<210> 256
<211> 369
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 256
caggtgcagc caaaggagtc gggcccagga gtggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggttt ccccatcagc cgtggttatt actggggctg gatccggcag 120

cccccaggga agggtctgga gtggattggg aatatctttc atagtgggac cacctactac 180

aatccgtccc tcaagagtcg agtcaccatc tcagtagaca cgtccaagaa ccagatctcc 240

ctgaagctga cctctgtgac cgccgcagac acggccgtat attattgtgt gggattcggg 300

gacttgcccc actaccaata ttacgttatg gacatctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 257
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 257
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

[0123]

<210> 258
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 258
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcgctg tctctggtta ctccgccagc ggtctttact actgggcctg gatccggcag 120

cccccaggga agggactgga gtggattgga aatatctatc atagtgggag aacctactac 180

aatccgtccc tcgagagtcg agtcagcata tcactagaca cgtccaagca ccaggtctcc 240

ctgaaactga aatctgtgac ctacgcagac acggccgtgt atttctgtgc gagagatagg 300

tttgatggtt ttgatatttg gggccaaggg acaatggtca ccgtctcctc a 351

<210> 259
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
多核苷酸

<400> 259
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gactattaac aacatcttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tttcggcgga 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

[0124]

<210> 260
<211> 40
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 260
atagctcttc agggaccatg aarcayctgt ggttcttcct 40

<210> 261
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 261
atagctcttc agggaccatg gacatacttt gttccacgc 39

<210> 262
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 262
atagctcttc agggaccatg gacacacttt gctacacac 39

<210> 263
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0125] <223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 263
atagctcttc agggaccatg tctgtctcct tcctcatct 39

<210> 264
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 264
atagctcttc agggaccatg gactggacct ggagvatc 38

<210> 265
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 265
atagctcttc agggaccatg gactggattt ggaggrtc 38

<210> 266
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 266
atagctcttc agggaccatg gactgcacct ggaggatc 38

[0126]

<210> 267
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 267
atagctcttc agggaccatg gactggacct ggaggktc 38

<210> 268
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 268
atagctcttc agggaccatg gagttkggrc tgagctgg 38

<210> 269

<210> 38
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 269
atagctcttc agggaccatg gagtttkggc tkagctgg 38

<210> 270
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 270
[0127] atagctcttc agggaccatg gaactggggc tccgctgg 38

<210> 271
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 271
atagctcttc agggaccatg garttggggc tgwgctgg 38

<210> 272
<211> 38
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 272
atagctcttc agggaccatg gggtcaaccg ccatcctc 38

<210> 273
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 273
atagctcttc agggaccatg gacatgaggg tsccygctca gctc 44

<210> 274
<211> 44
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
[0128] <223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 274
atagctcttc agggaccatg gacatgagrg tcctcgctca gctc 44

<210> 275
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 275
atagctcttc agggaccatg gaagccccag cdcagcttct c 41

<210> 276
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 276
atagctcttc agggaccatg gaaaccccag cgcagcttct c 41

<210> 277
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 277
atagctcttc agggaccatg gtgttgcaga cccaggtctt c 41

<210> 278
<211> 41
<212> DNA
[0129]
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 278
atagctcttc agggaccatg gggtcccagg ttcacctcct c 41

<210> 279
<211> 41
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 279
atagctcttc agggaccatg aggctccytg ctcagctcct g 41

<210> 280

<210> 33
<211> DNA
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 280
atagctcttc ttcgtttgat ctccascttg gtc 33

<210> 281
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 281
[0130] atagctcttc ttcgtttaat ctccagtcgt gtc 33

<210> 282
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 282
atagctcttc tggctgagga gacggtgacc 30

<210> 283
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 283
atagctcttc atgtgacgct gttgtgactc agga 34

<210> 284
<211> 34
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 284
atagctcttc atgtgaccyt gtgctcactc agtc 34

<210> 285
<211> 37
<212> DNA
<213> 人工序列

[0131]

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
寡核苷酸

<400> 285
gatgctcttc tgggctggcc taggacagtc amcytgg 37

<210> 286
<211> 570
<212> PRT
<213> 智人

<400> 286

```
Met Thr Leu Leu Trp Cys Val Val Ser Leu Tyr Phe Tyr Gly Ile Leu
1               5                  10                  15

Gln Ser Asp Ala Ser Glu Arg Cys Asp Asp Trp Gly Leu Asp Thr Met
            20                  25                  30

Arg Gln Ile Gln Val Phe Glu Asp Glu Pro Ala Arg Ile Lys Cys Pro
        35                  40                  45

Leu Phe Glu His Phe Leu Lys Phe Asn Tyr Ser Thr Ala His Ser Ala
    50                  55                  60
```

Gly Leu Thr Leu Ile Trp Tyr Trp Thr Arg Gln Asp Arg Asp Leu Glu
65 70 75 80

Glu Pro Ile Asn Phe Arg Leu Pro Glu Asn Arg Ile Ser Lys Glu Lys
85 90 95

Asp Val Leu Trp Phe Arg Pro Thr Leu Leu Asn Asp Thr Gly Asn Tyr
100 105 110

Thr Cys Met Leu Arg Asn Thr Thr Tyr Cys Ser Lys Val Ala Phe Pro
115 120 125

Leu Glu Val Val Gln Lys Asp Ser Cys Phe Asn Ser Pro Met Lys Leu
130 135 140

Pro Val His Lys Leu Tyr Ile Glu Tyr Gly Ile Gln Arg Ile Thr Cys
145 150 155 160

Pro Asn Val Asp Gly Tyr Phe Pro Ser Ser Val Lys Pro Thr Ile Thr
165 170 175

[0132] Trp Tyr Met Gly Cys Tyr Lys Ile Gln Asn Phe Asn Asn Val Ile Pro
180 185 190

Glu Gly Met Asn Leu Ser Phe Leu Ile Ala Leu Ile Ser Asn Asn Gly
195 200 205

Asn Tyr Thr Cys Val Val Thr Tyr Pro Glu Asn Gly Arg Thr Phe His
210 215 220

Leu Thr Arg Thr Leu Thr Val Lys Val Val Gly Ser Pro Lys Asn Ala
225 230 235 240

Val Pro Pro Val Ile His Ser Pro Asn Asp His Val Val Tyr Glu Lys
245 250 255

Glu Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ile Pro Cys Thr Val Tyr Phe Ser Phe
260 265 270

Leu Met Asp Ser Arg Asn Glu Val Trp Trp Thr Ile Asp Gly Lys Lys
275 280 285

Pro Asp Asp Ile Thr Ile Asp Val Thr Ile Asn Glu Ser Ile Ser His

290 295 300

Ser Arg Thr Glu Asp Glu Thr Arg Thr Gln Ile Leu Ser Ile Lys Lys
305 310 315 320

Val Thr Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Tyr Val Cys His Ala Arg Ser
325 330 335

Ala Lys Gly Glu Val Ala Lys Ala Ala Lys Val Lys Gln Lys Val Pro
340 345 350

Ala Pro Arg Tyr Thr Val Glu Leu Ala Cys Gly Phe Gly Ala Thr Val
355 360 365

Leu Leu Val Val Ile Leu Ile Val Val Tyr His Val Tyr Trp Leu Glu
370 375 380

Met Val Leu Phe Tyr Arg Ala His Phe Gly Thr Asp Glu Thr Ile Leu
385 390 395 400

Asp Gly Lys Glu Tyr Asp Ile Tyr Val Ser Tyr Ala Arg Asn Ala Glu
[0133] 405 410 415

Glu Glu Glu Phe Val Leu Leu Thr Leu Arg Gly Val Leu Glu Asn Glu
420 425 430

Phe Gly Tyr Lys Leu Cys Ile Phe Asp Arg Asp Ser Leu Pro Gly Gly
435 440 445

Ile Val Thr Asp Glu Thr Leu Ser Phe Ile Gln Lys Ser Arg Arg Leu
450 455 460

Leu Val Val Leu Ser Pro Asn Tyr Val Leu Gln Gly Thr Gln Ala Leu
465 470 475 480

Leu Glu Leu Lys Ala Gly Leu Glu Asn Met Ala Ser Arg Gly Asn Ile
485 490 495

Asn Val Ile Leu Val Gln Tyr Lys Ala Val Lys Glu Thr Lys Val Lys
500 505 510

Glu Leu Lys Arg Ala Lys Thr Val Leu Thr Val Ile Lys Trp Lys Gly
515 520 525

Glu Lys Ser Lys Tyr Pro Gln Gly Arg Phe Trp Lys Gln Leu Gln Val
530 535 540

[0134]

Ala Met Pro Val Lys Lys Ser Pro Arg Arg Ser Ser Ser Asp Glu Gln
545 550 555 560

Gly Leu Ser Tyr Ser Ser Leu Lys Asn Val
565 570

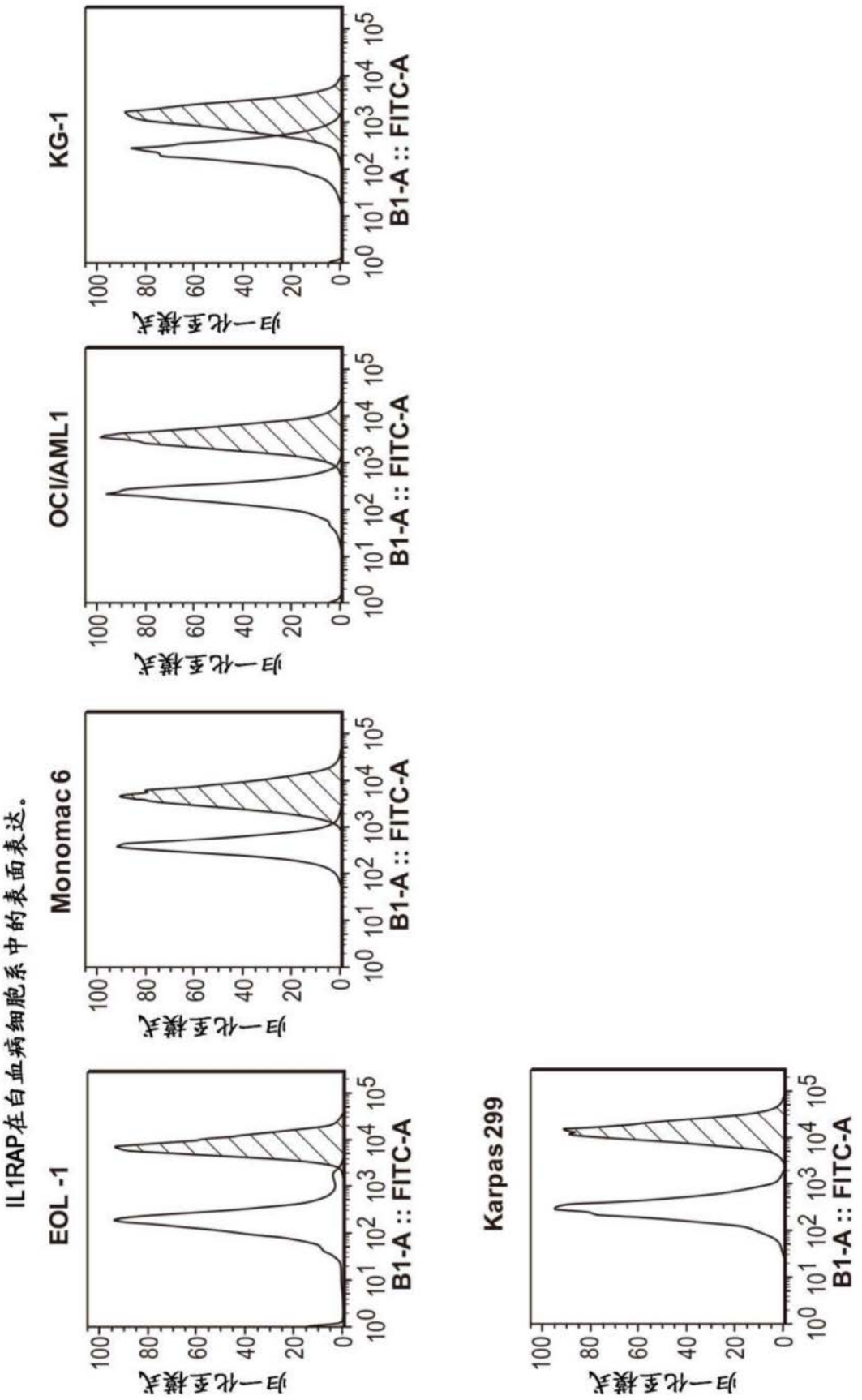

IL1RAP在白血病细胞系中的表面表达。
EOL -1
Monomac 6
OCI/AML1
KG-1
Karpas 299
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图1

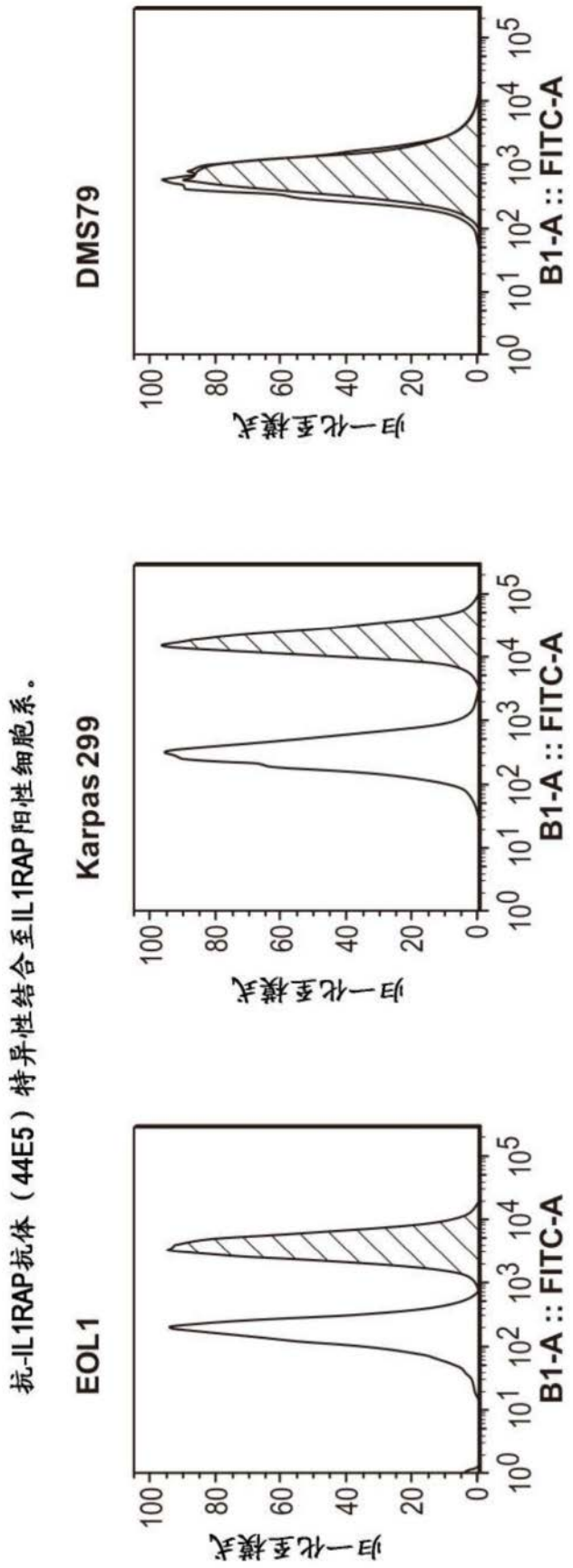

抗-IL1RAP抗体（44E5）特异性结合至IL1RAP阳性细胞系。
EOL1
Karpas 299
DMS79
归一化至模式
B1-A :: FITC-A
0
20
40
60
80
100
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5

图2

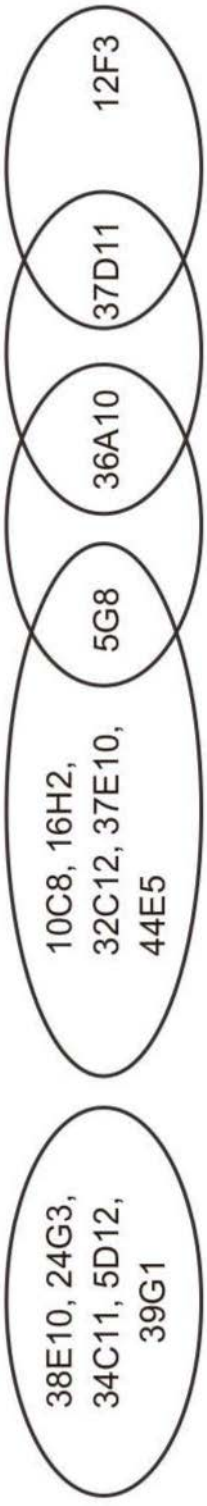

12F3
37D11
36A10
5G8
10C8, 16H2, 32C12, 37E10, 44E5
38E10, 24G3, 34C11, 5D12, 39G1

图3

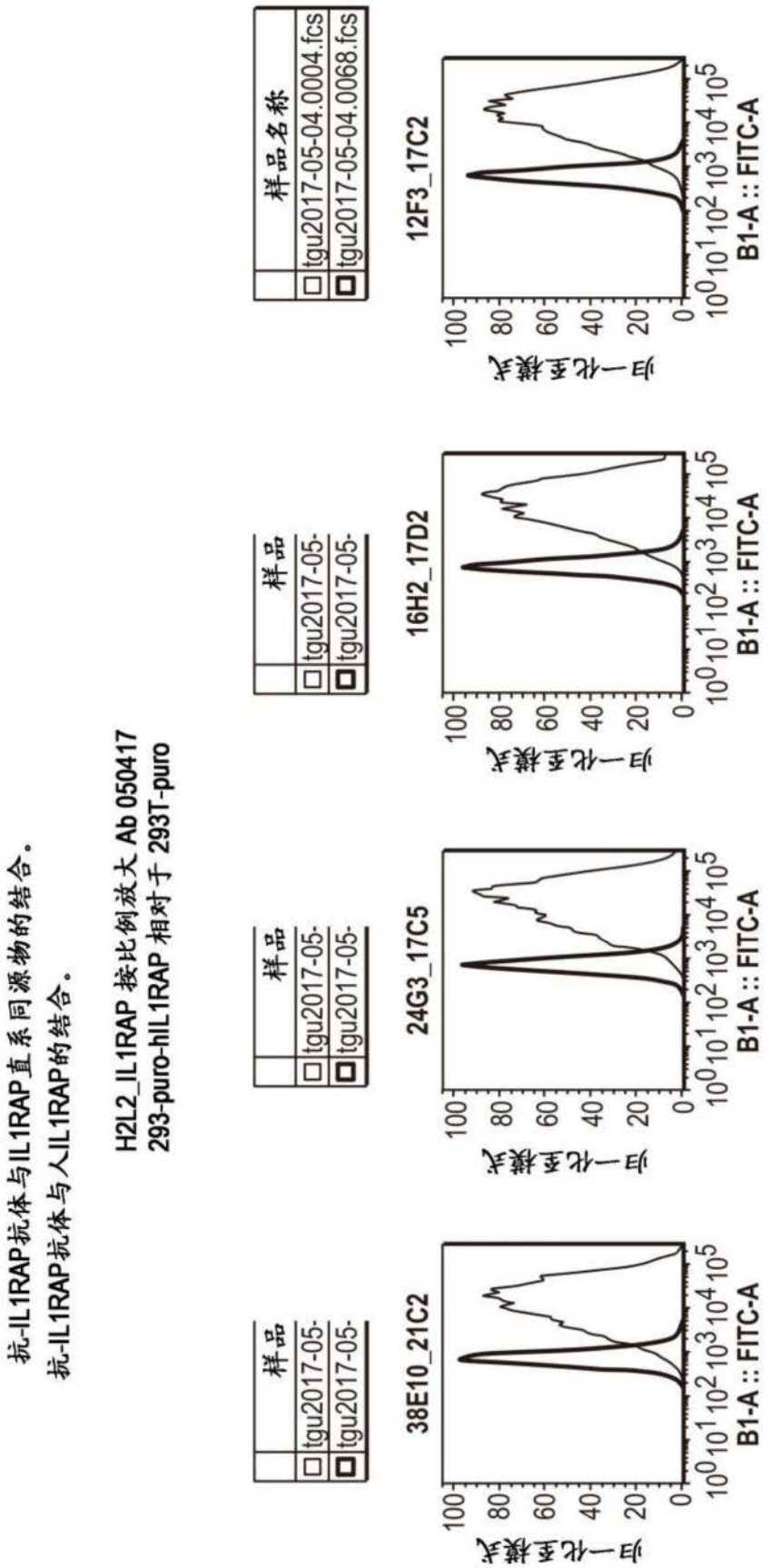

抗-IL1RAP抗体与IL1RAP直系同源物的结合。
抗-IL1RAP抗体与人IL1RAP的结合。
H2L2_IL1RAP 按比例放大 Ab 050417
293-puro-hIL1RAP 相对于 293T-puro
样品
tgu2017-05-
tgu2017-05-
样品名称
tgu2017-05-04.0004.fcs
tgu2017-05-04.0068.fcs
38E10_21C2
24G3_17C5
16H2_17D2
12F3_17C2
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4A

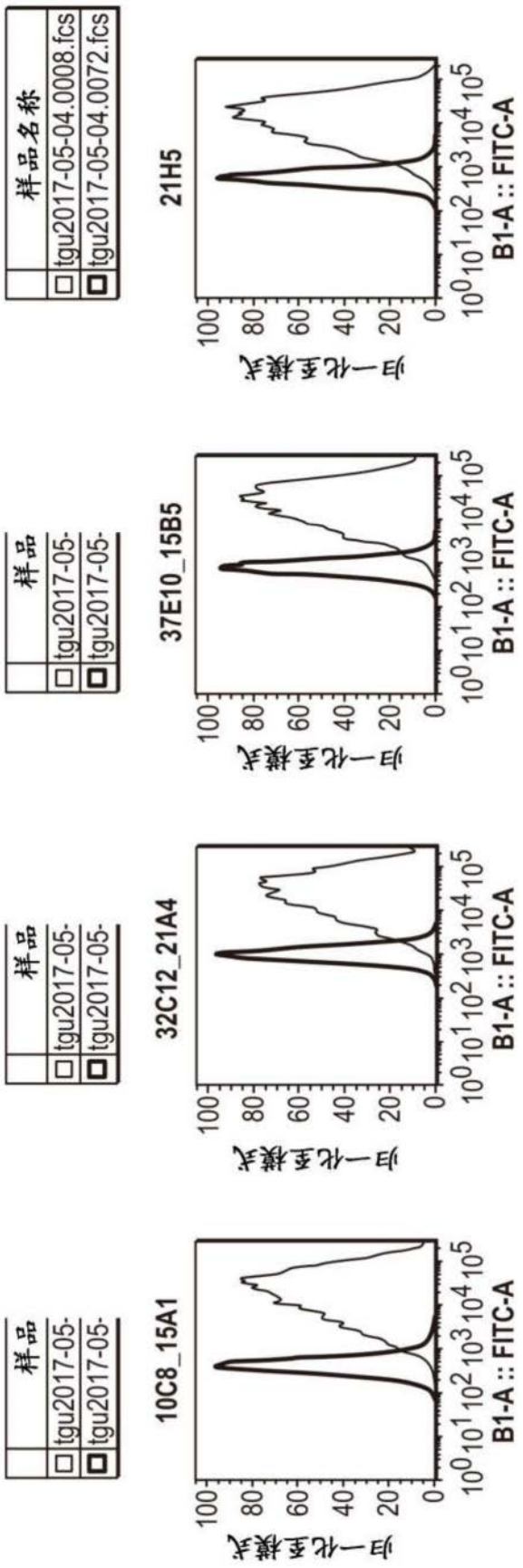

样品
tgu2017-05-
tgu2017-05-
10C8_15A1
32C12_21A4
37E10_15B5
21H5
归一化至模式
B1-A :: FITC-A
样品名称
tgu2017-05-04.0008.fcs
tgu2017-05-04.0072.fcs

图4A(续)

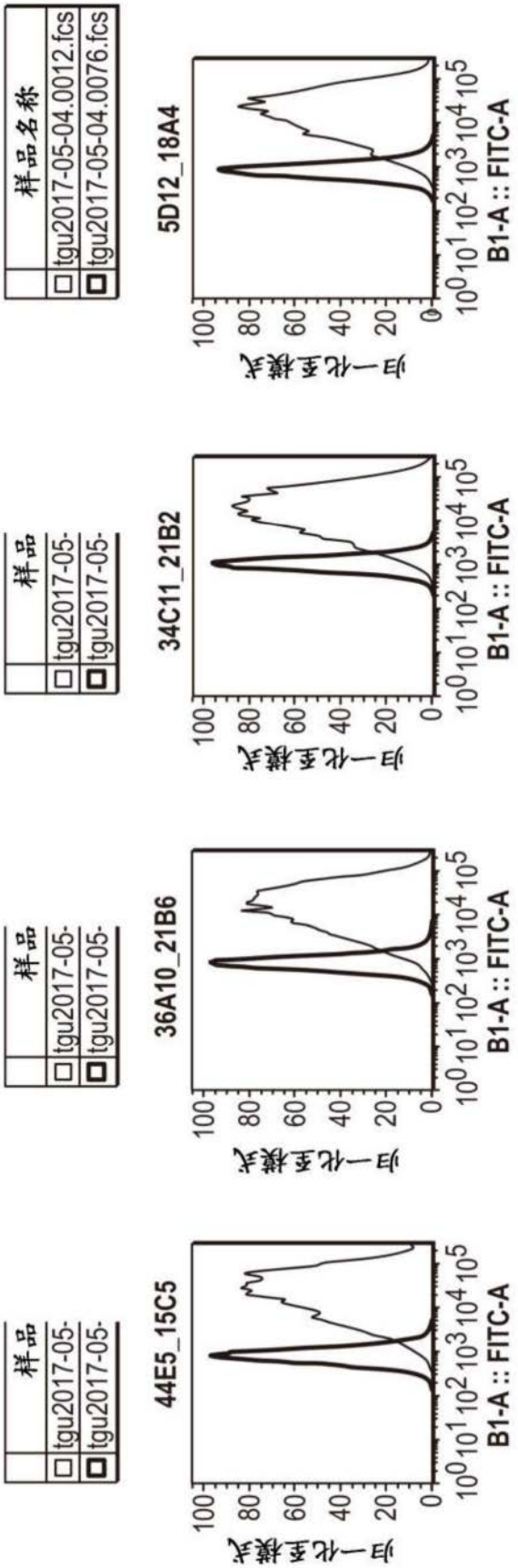

样品名称
tgu2017-05-04.0012.fcs
tgu2017-05-04.0076.fcs
5D12_18A4
34C11_21B2
36A10_21B6
44E5_15C5
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4A(续)

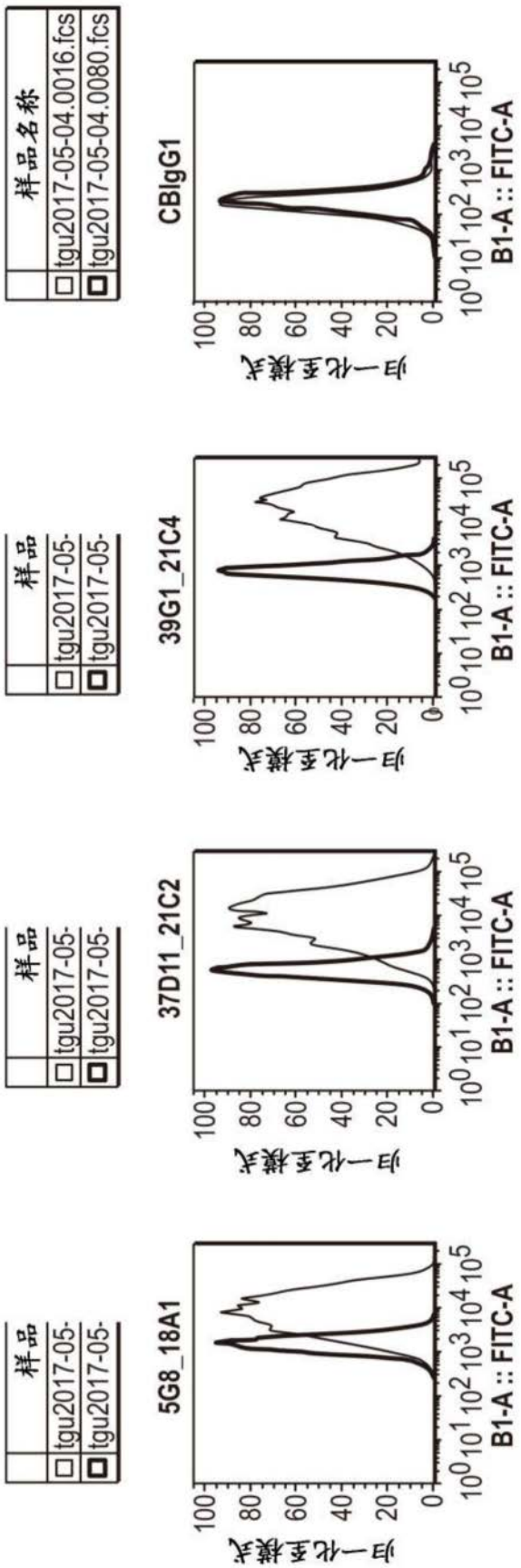

样品名称
tgu2017-05-04.0016.fcs
tgu2017-05-04.0080.fcs
CBIgG1
39G1_21C4
37D11_21C2
5G8_18A1
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4A(续)

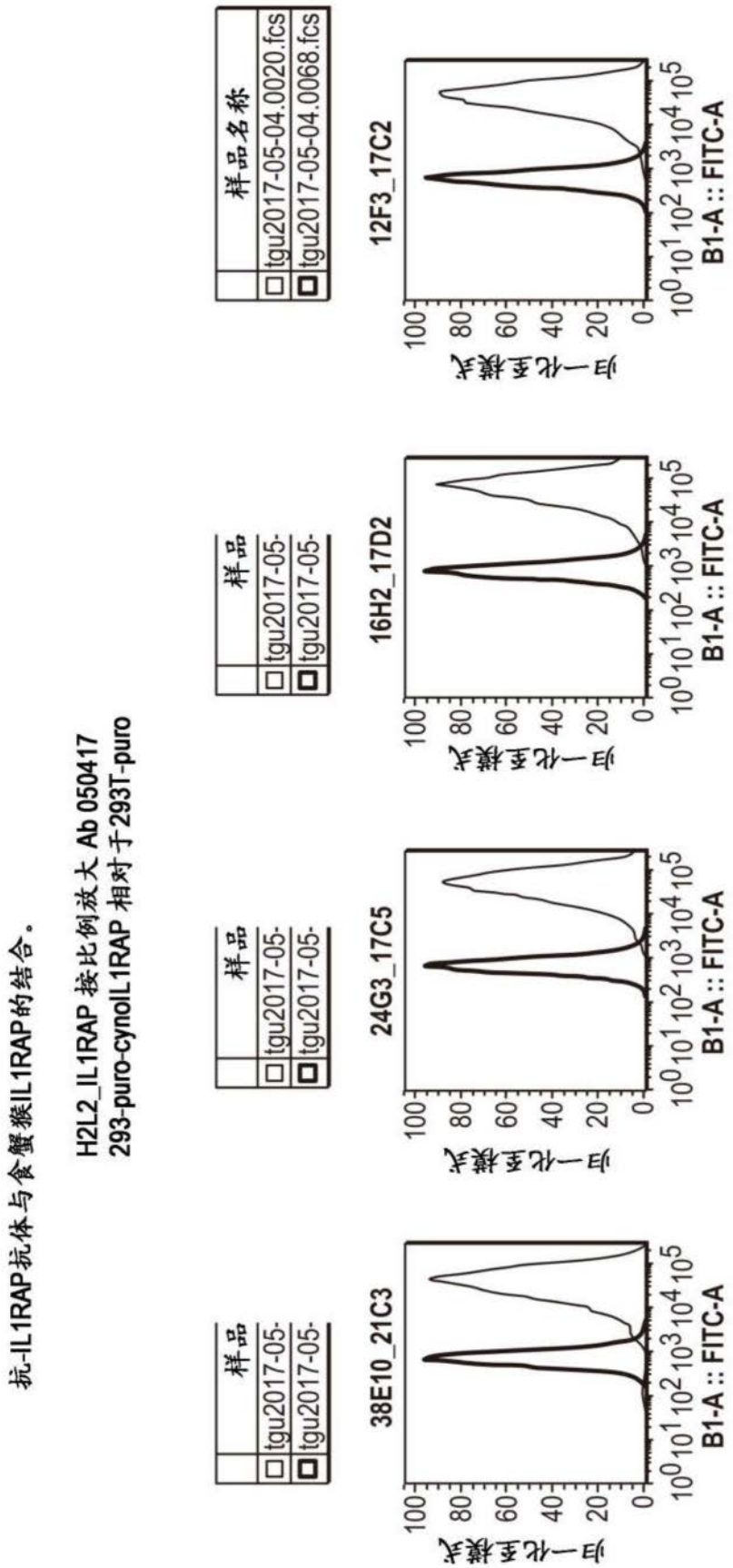

抗-IL1RAP抗体与食蟹猴IL1RAP的结合。
H2L2_IL1RAP 按比例放大 Ab 050417
293-puro-cynoIL1RAP 相对于293T-puro
样品
tgu2017-05-
tgu2017-05-
样品名称
tgu2017-05-04.0020.fcs
tgu2017-05-04.0068.fcs
38E10_21C3
24G3_17C5
16H2_17D2
12F3_17C2
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4B

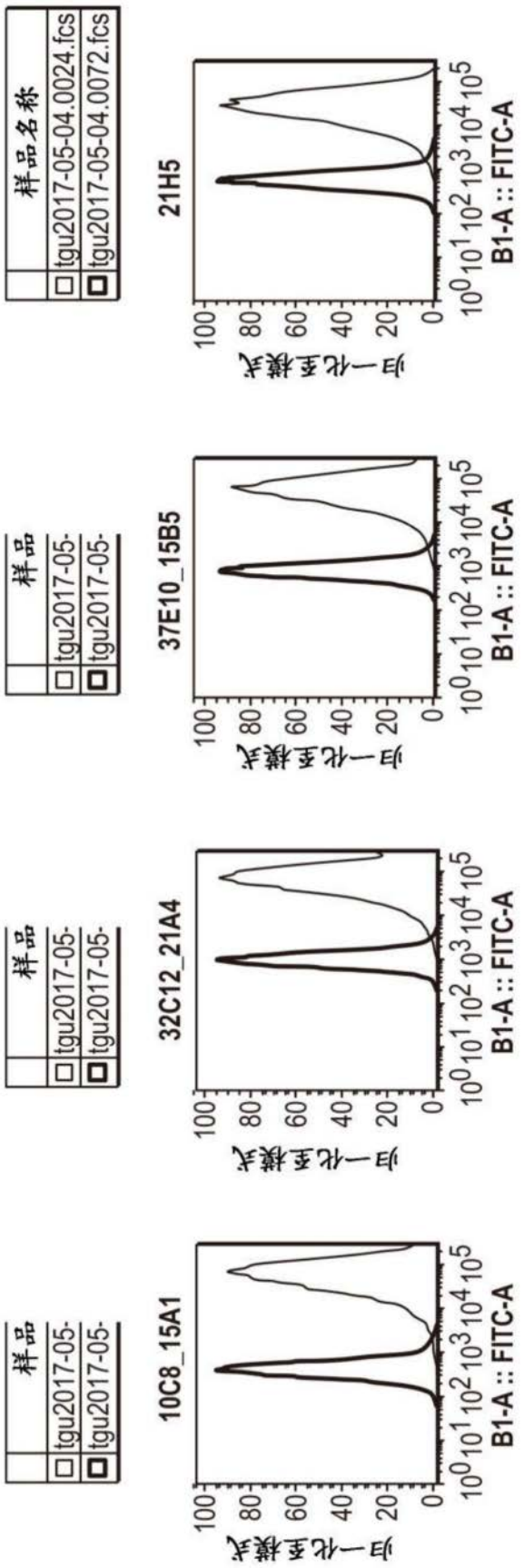

样品名称
tgu2017-05-04.0024.fcs
tgu2017-05-04.0072.fcs
21H5
37E10_15B5
32C12_21A4
10C8_15A1
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4B(续)

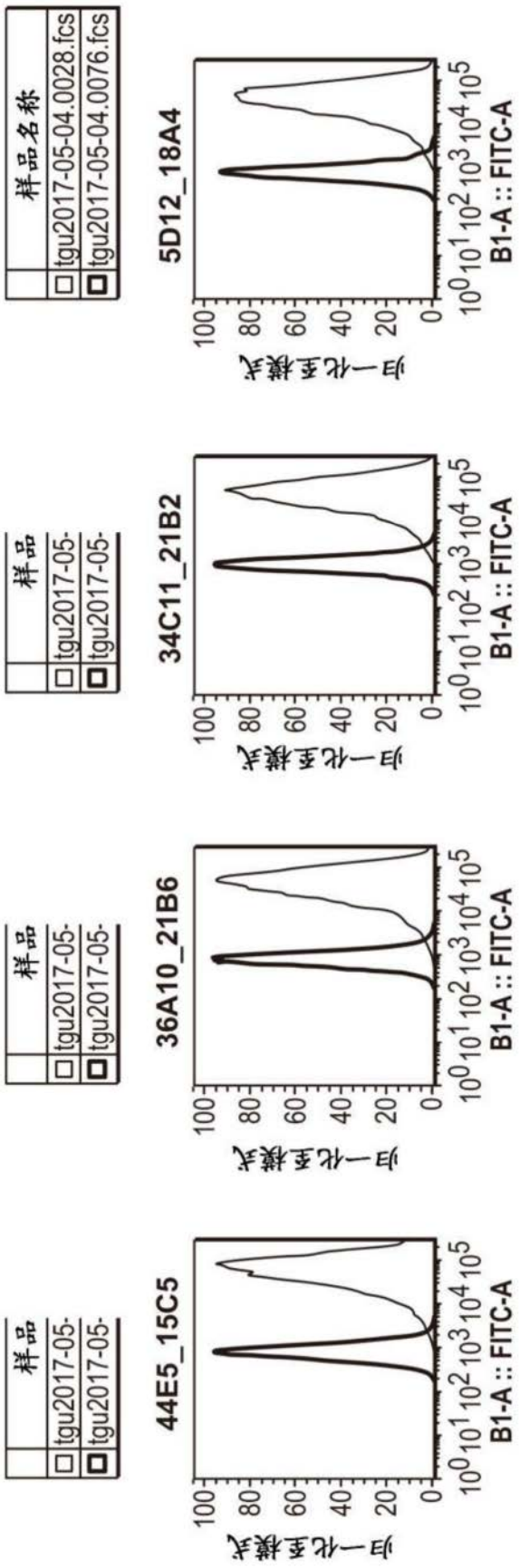

样品名称
tgu2017-05-04.0028.fcs
tgu2017-05-04.0076.fcs
5D12_18A4
34C11_21B2
36A10_21B6
44E5_15C5
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4B(续)

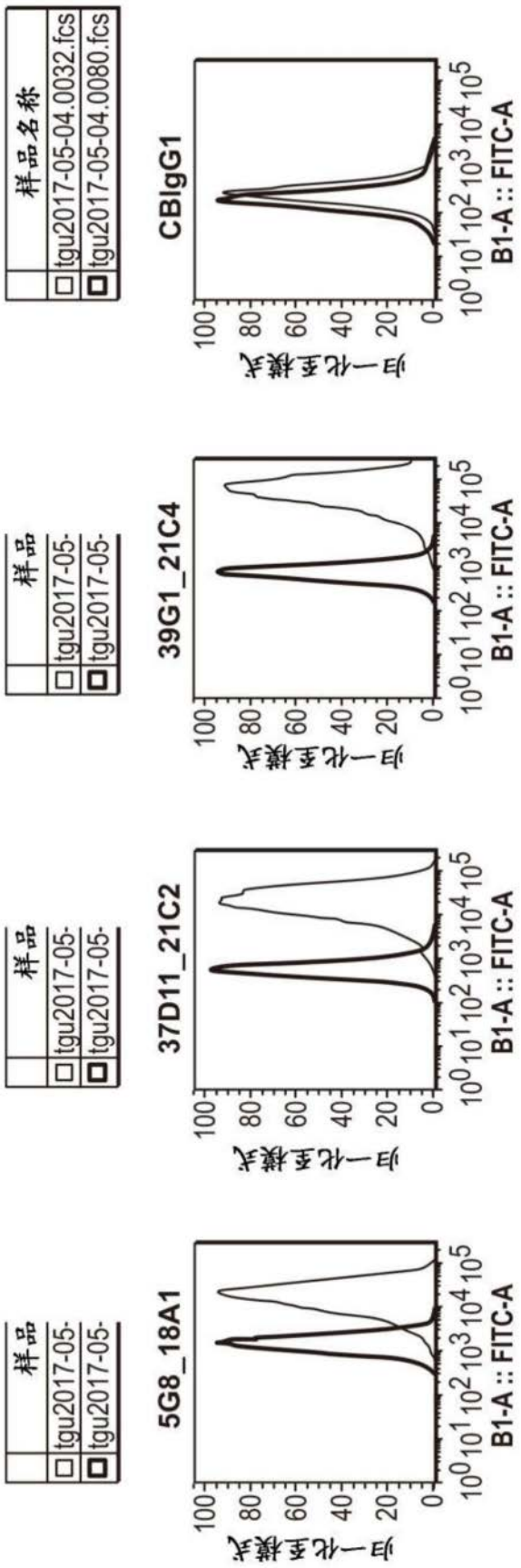

样品名称
tgu2017-05-04.0032.fcs
tgu2017-05-04.0080.fcs
CBIgG1
39G1_21C4
37D11_21C2
5G8_18A1
样品
tgu2017-05-
tgu2017-05-
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4B(续)

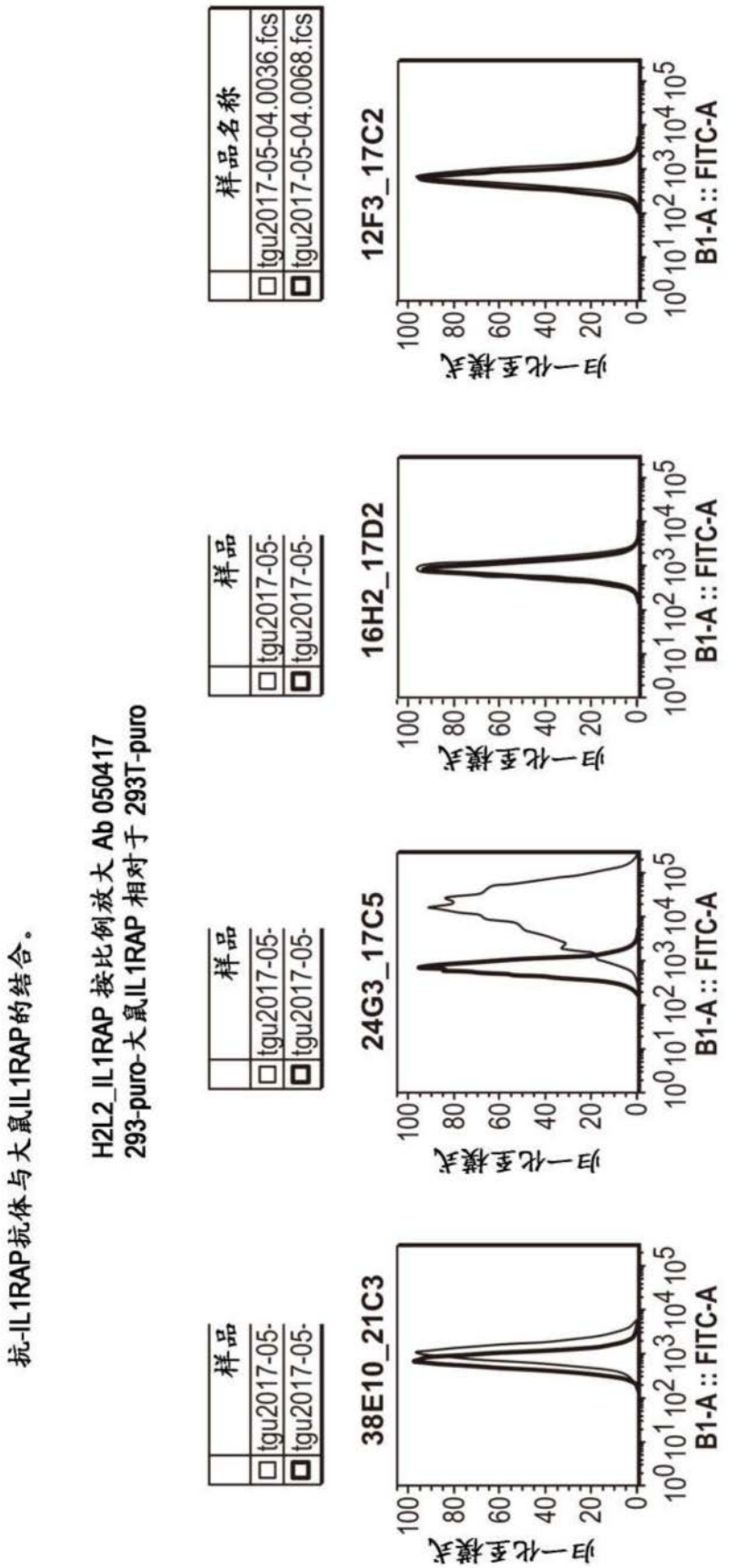

抗-IL1RAP抗体与大鼠IL1RAP的结合。
H2L2_IL1RAP 按比例放大 Ab 050417
293-puro-大鼠IL1RAP 相对于 293T-puro
样品
tgu2017-05-
tgu2017-05-
样品名称
tgu2017-05-04.0036.fcs
tgu2017-05-04.0068.fcs
38E10_21C3
24G3_17C5
16H2_17D2
12F3_17C2
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4C

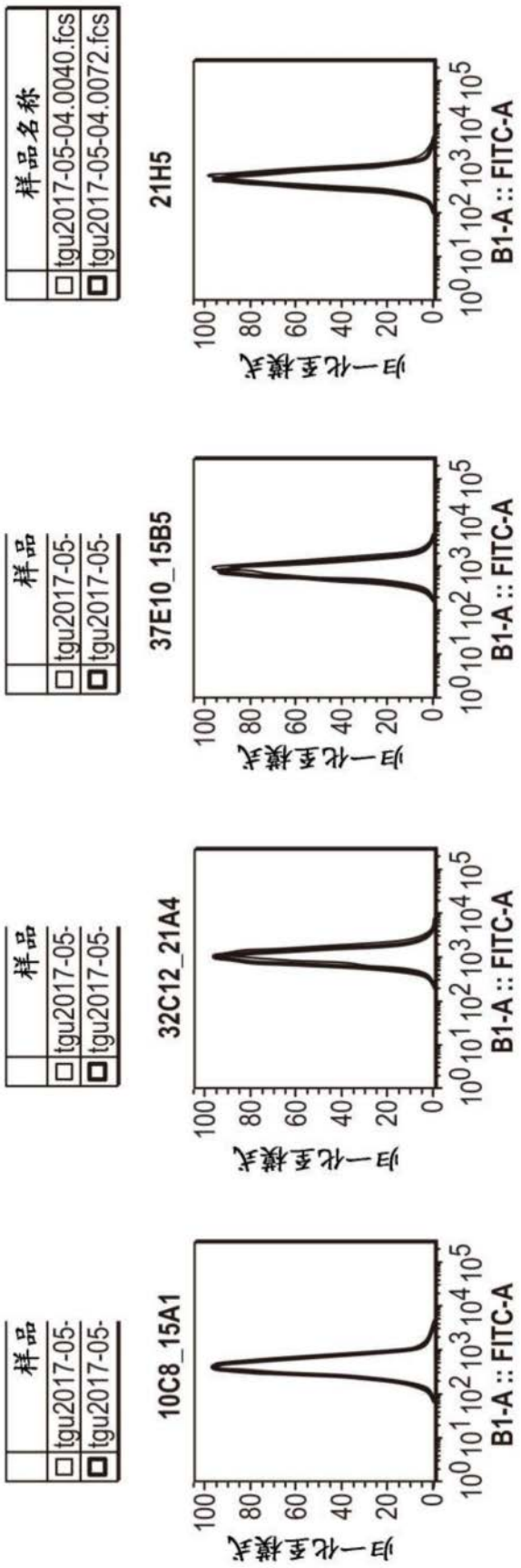

样品名称
tgu2017-05-04.0040.fcs
tgu2017-05-04.0072.fcs
21H5
37E10_15B5
32C12_21A4
10C8_15A1
样品
tgu2017-05-
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4C(续)

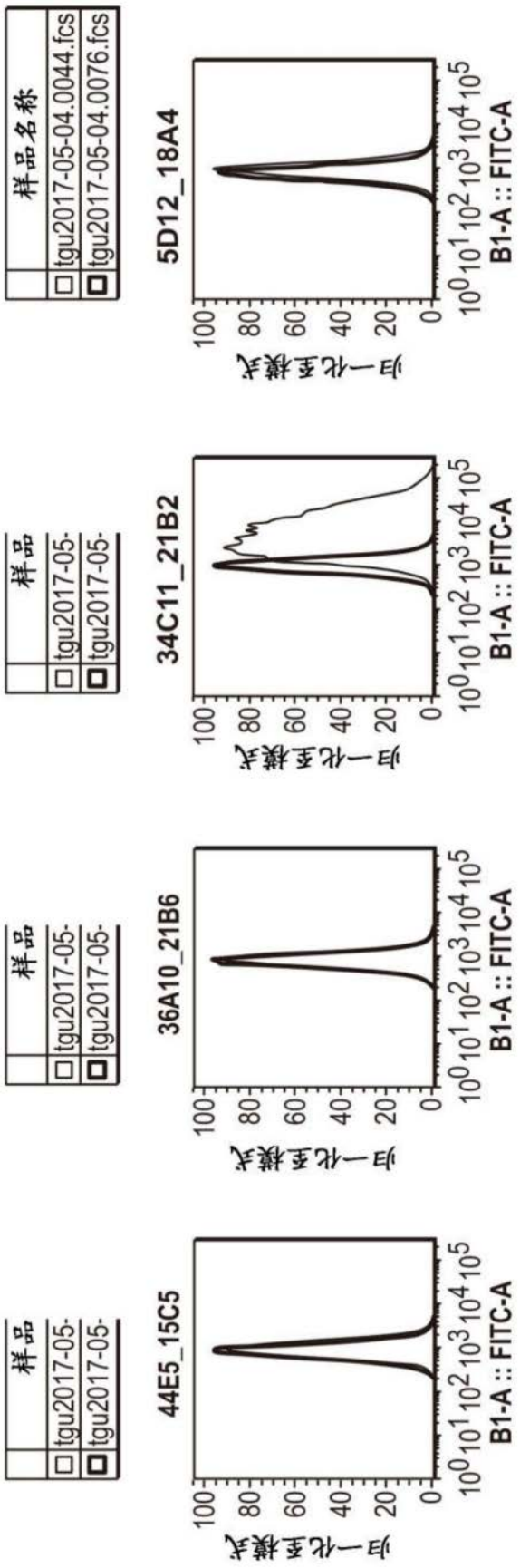

样品名称
tgu2017-05-04.0044.fcs
tgu2017-05-04.0076.fcs
5D12_18A4
34C11_21B2
36A10_21B6
44E5_15C5
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4C(续)

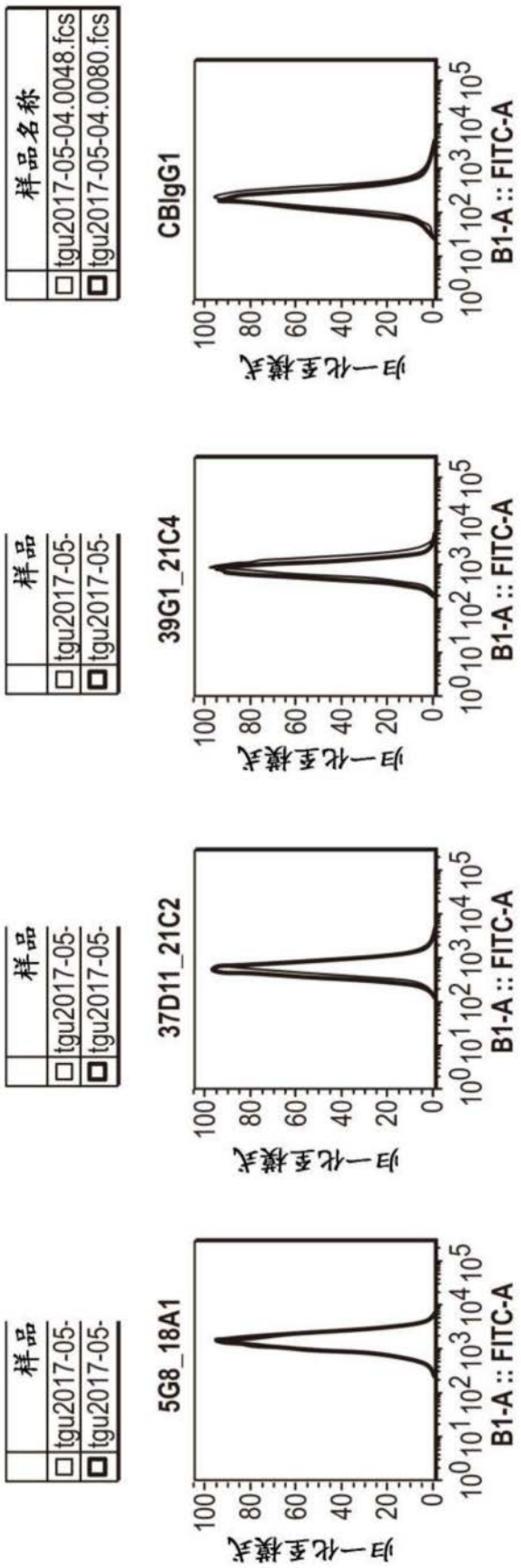
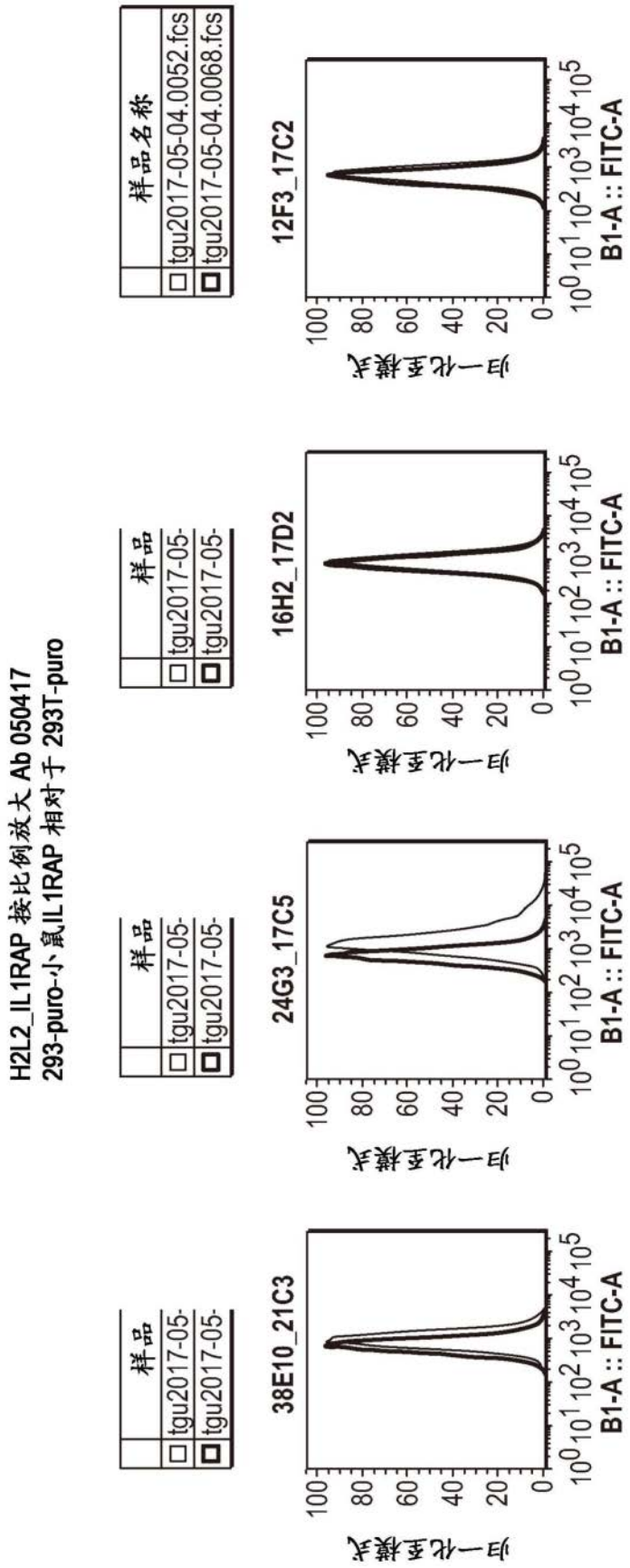

样品名称
tgu2017-05-04.0048.fcs
tgu2017-05-04.0080.fcs
CBIgG1
39G1_21C4
37D11_21C2
5G8_18A1
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4C(续)

D. 抗-IL1RAP抗体与小鼠IL1RAP的结合。



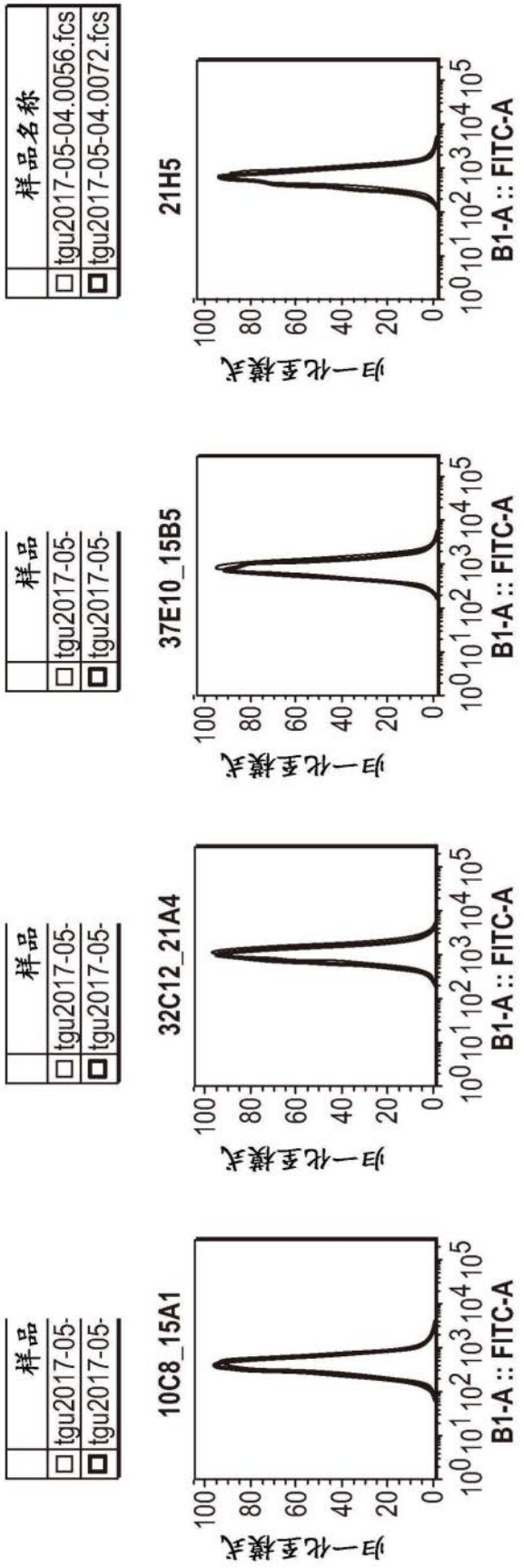

样品名称
tgu2017-05-04.0056.fcs
tgu2017-05-04.0072.fcs
21H5
37E10_15B5
32C12_21A4
10C8_15A1
样品
tgu2017-05-
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4D(续)

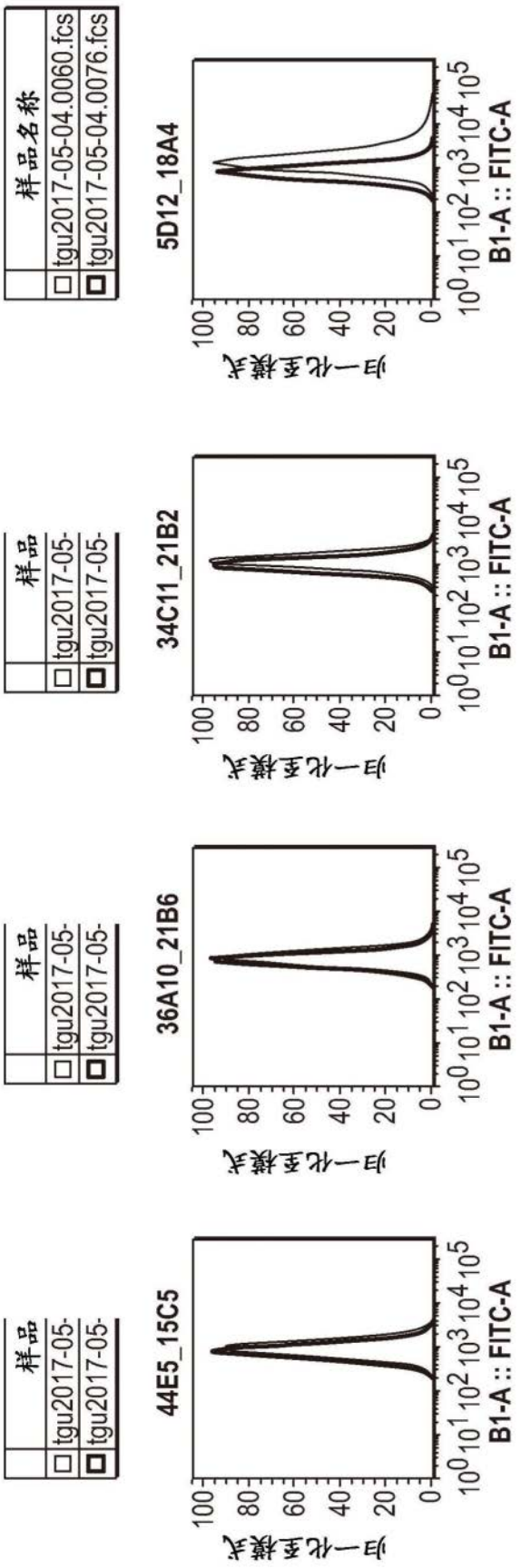

44E5_15C5
36A10_21B6
34C11_21B2
5D12_18A4
归一化至模式
B1-A :: FITC-A
样品
tgu2017-05-
样品名称
tgu2017-05-04.0060.fcs
tgu2017-05-04.0076.fcs

图4D(续)

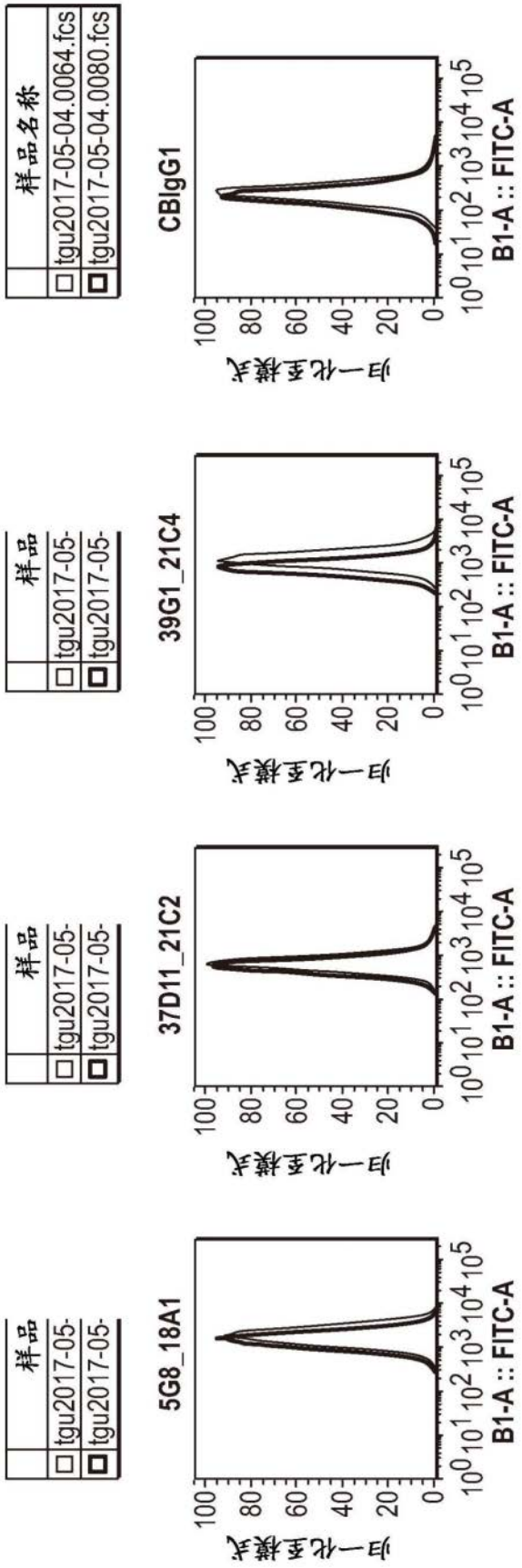

样品名称
tgu2017-05-04.0064.fcs
tgu2017-05-04.0080.fcs
CBlgG1
39G1_21C4
37D11_21C2
5G8_18A1
样品
tgu2017-05-
归一化至模式
B1-A :: FITC-A

图4D(续)

44E5内化进入EOL1细胞。

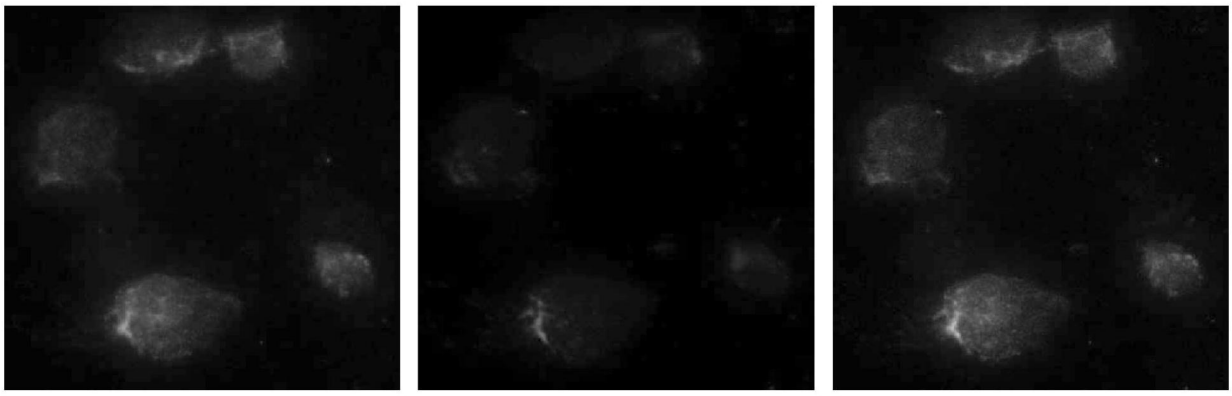
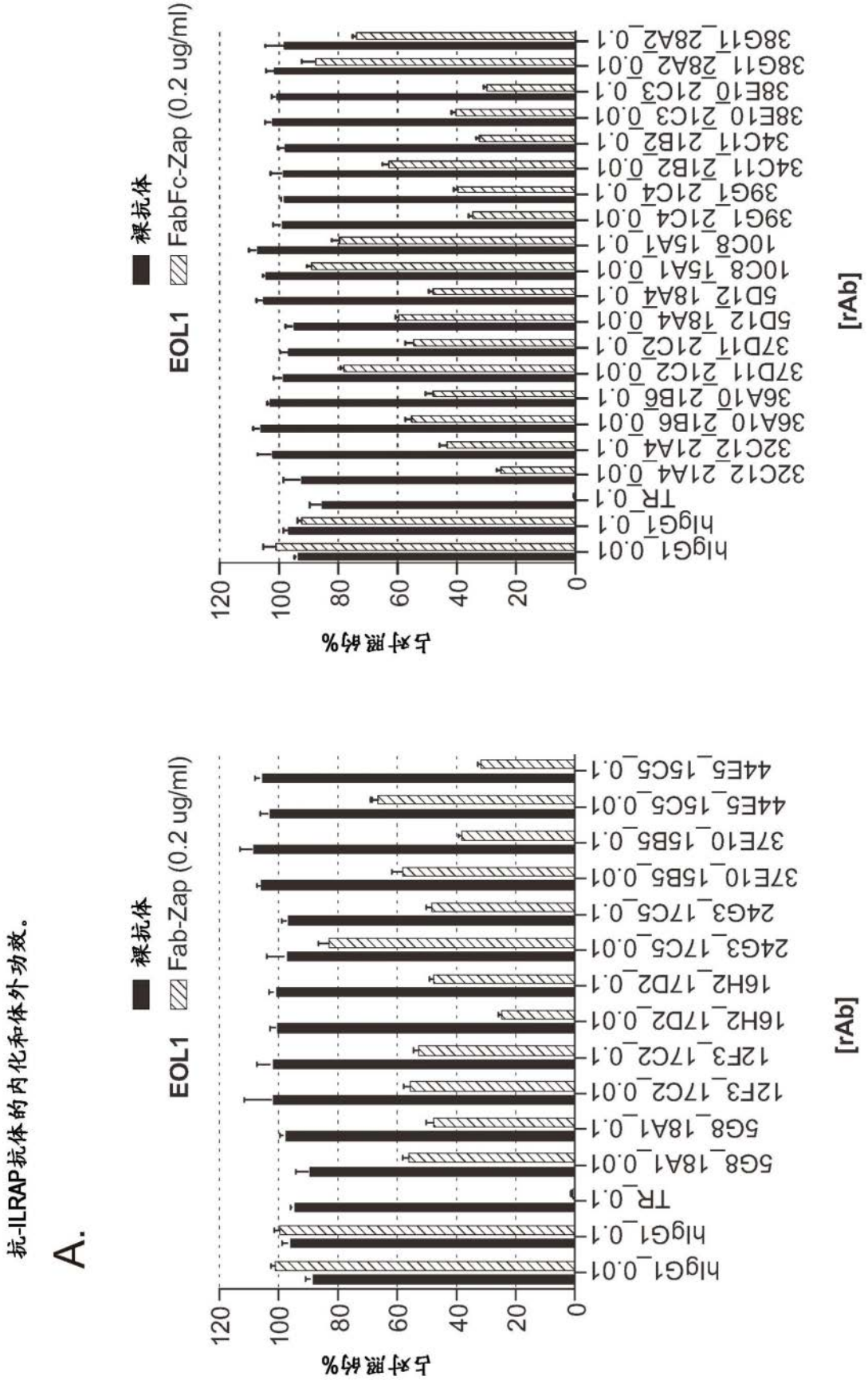
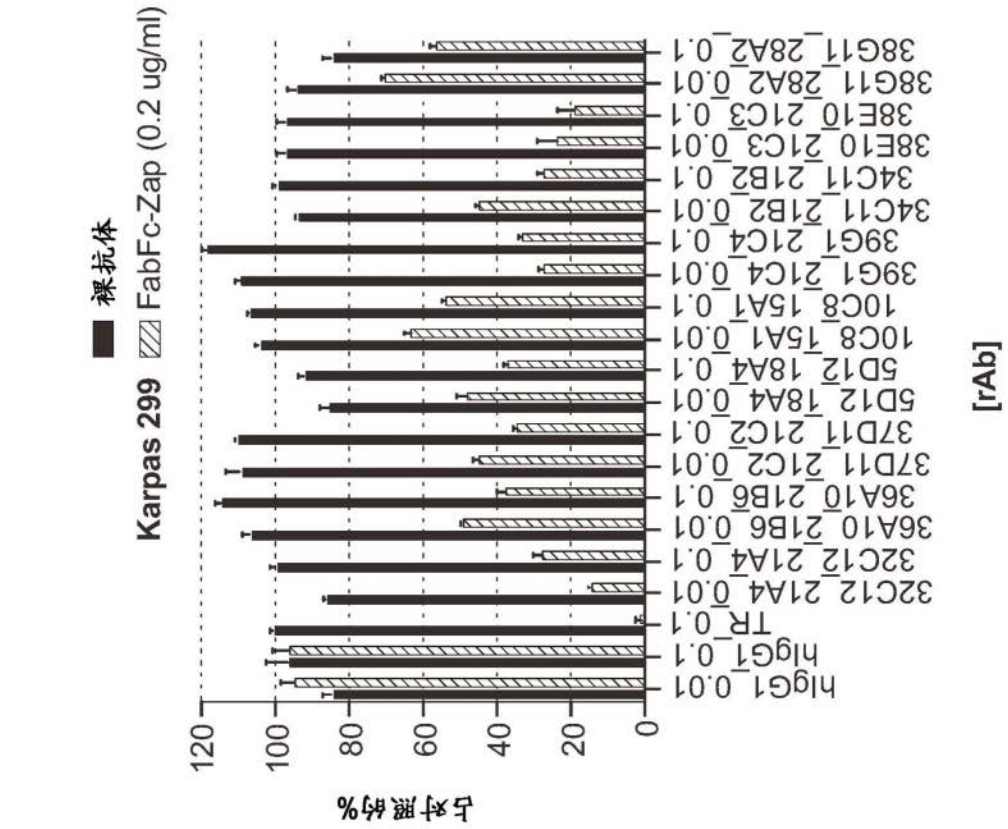
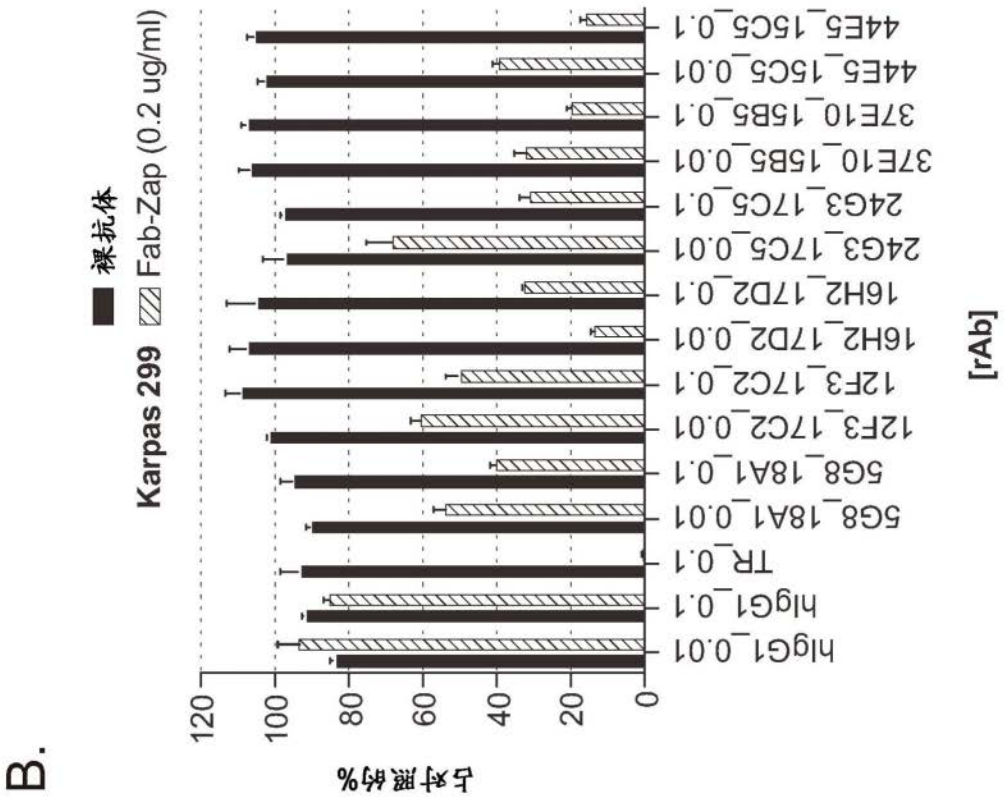


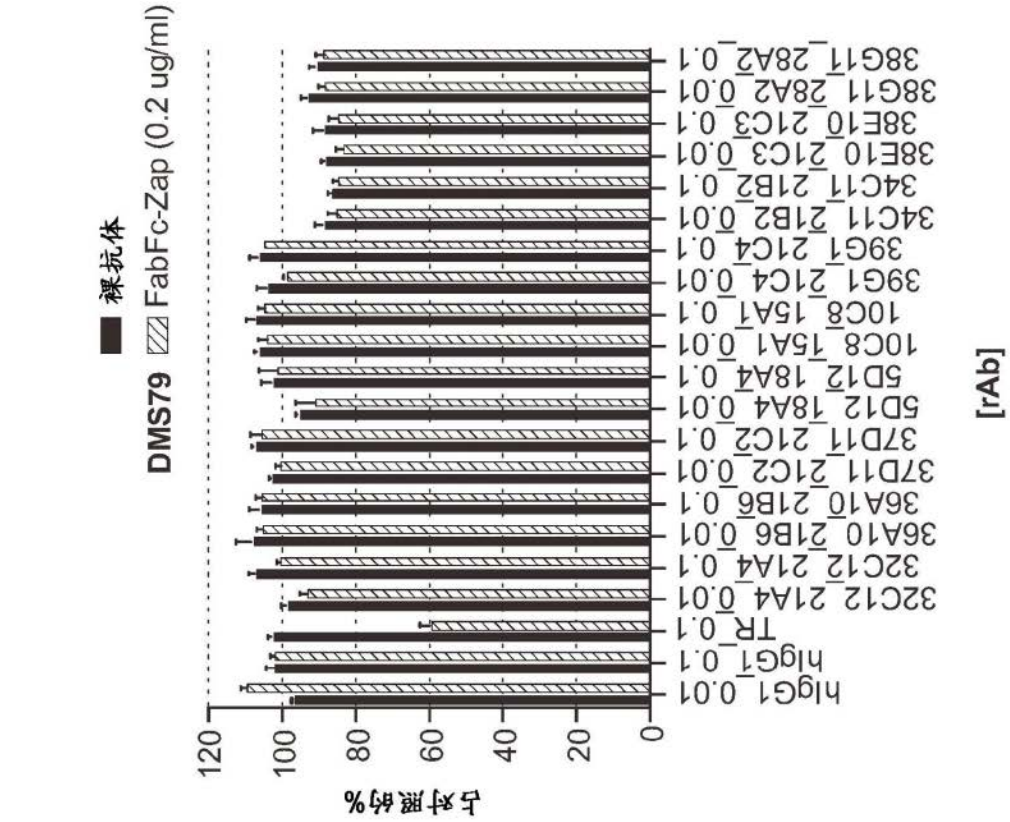
图5


抗-ILRAP抗体的内化和体外功效。
A.
EOL1
裸抗体
Fab-Zap (0.2 ug/ml)
FabFc-Zap (0.2 ug/ml)
占对照的%
[rAb]
hIgG1_0.01
hIgG1_0.1
TR_0.1
5G8_18A1_0.01
5G8_18A1_0.1
12F3_17C2_0.01
12F3_17C2_0.1
16H2_17D2_0.01
16H2_17D2_0.1
24G3_17C5_0.01
24G3_17C5_0.1
37E10_15B5_0.01
37E10_15B5_0.1
44E5_15C5_0.01
44E5_15C5_0.1
32C12_21A4_0.01
32C12_21A4_0.1
36A10_21B6_0.01
36A10_21B6_0.1
37D11_21C2_0.01
37D11_21C2_0.1
5D12_18A4_0.01
5D12_18A4_0.1
10C8_15A1_0.01
10C8_15A1_0.1
39G1_21C4_0.01
39G1_21C4_0.1
34C11_21B2_0.01
34C11_21B2_0.1
38E10_21C3_0.01
38E10_21C3_0.1
38G11_28A2_0.01
38G11_28A2_0.1


裸抗体
FabFc-Zap (0.2 ug/ml)
Karpas 299
占对照的%
120
100
80
60
40
20
0
hIgG1_0.01
hIgG1_0.1
TR_0.1
32C12_21A4_0.01
32C12_21A4_0.1
36A10_21B6_0.01
36A10_21B6_0.1
37D11_21C2_0.01
37D11_21C2_0.1
5D12_18A4_0.01
5D12_18A4_0.1
10C8_15A1_0.01
10C8_15A1_0.1
39G1_21C4_0.01
39G1_21C4_0.1
34C11_21B2_0.01
34C11_21B2_0.1
38E10_21C3_0.01
38E10_21C3_0.1
38G11_28A2_0.01
38G11_28A2_0.1
[rAb]

B.


裸抗体
Fab-Zap (0.2 ug/ml)
Karpas 299
占对照的%
120
100
80
60
40
20
0
hIgG1_0.01
hIgG1_0.1
TR_0.1
5G8_18A1_0.01
5G8_18A1_0.1
12F3_17C2_0.01
12F3_17C2_0.1
16H2_17D2_0.01
16H2_17D2_0.1
24G3_17C5_0.01
24G3_17C5_0.1
37E10_15B5_0.01
37E10_15B5_0.1
44E5_15C5_0.01
44E5_15C5_0.1
[rAb]


DMS79
裸抗体
FabFc-Zap (0.2 ug/ml)
占对照的%
[rAb]
hIgG1_0.01
hIgG1_0.1
TR_0.1
32C12_21A4_0.01
32C12_21A4_0.1
36A10_21B6_0.01
36A10_21B6_0.1
37D11_21C2_0.01
37D11_21C2_0.1
5D12_18A4_0.01
5D12_18A4_0.1
10C8_15A1_0.01
10C8_15A1_0.1
39G1_21C4_0.01
39G1_21C4_0.1
34C11_21B2_0.01
34C11_21B2_0.1
38E10_21C3_0.01
38E10_21C3_0.1
38G11_28A2_0.01
38G11_28A2_0.1

C.

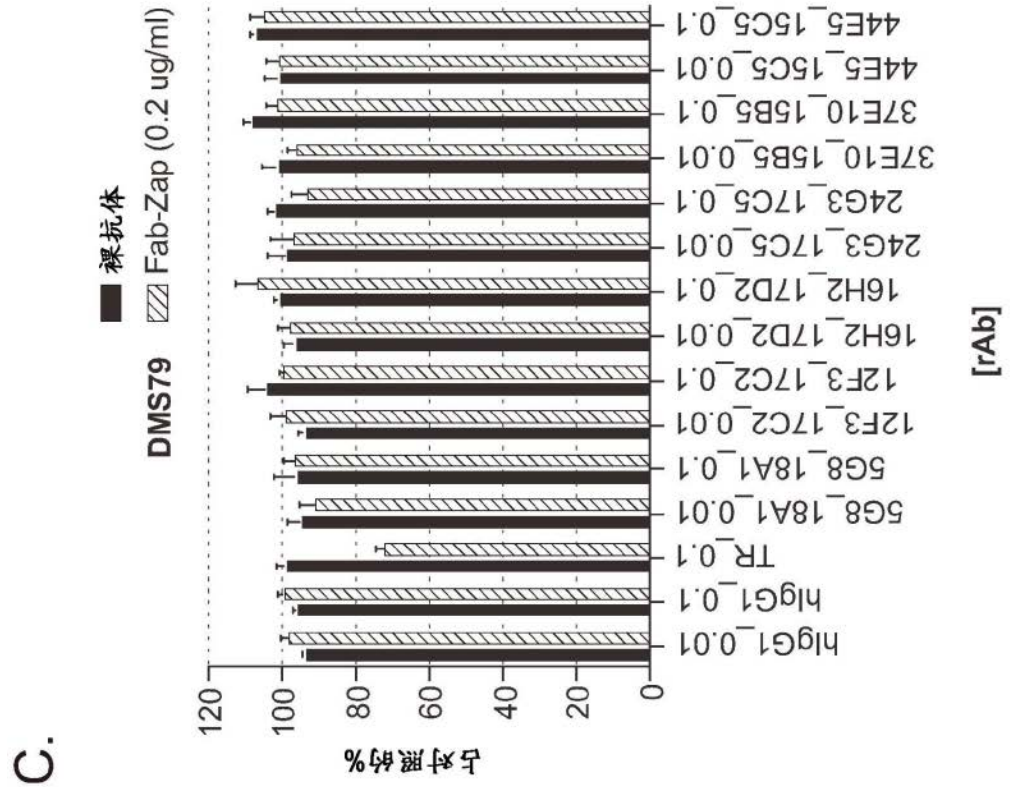
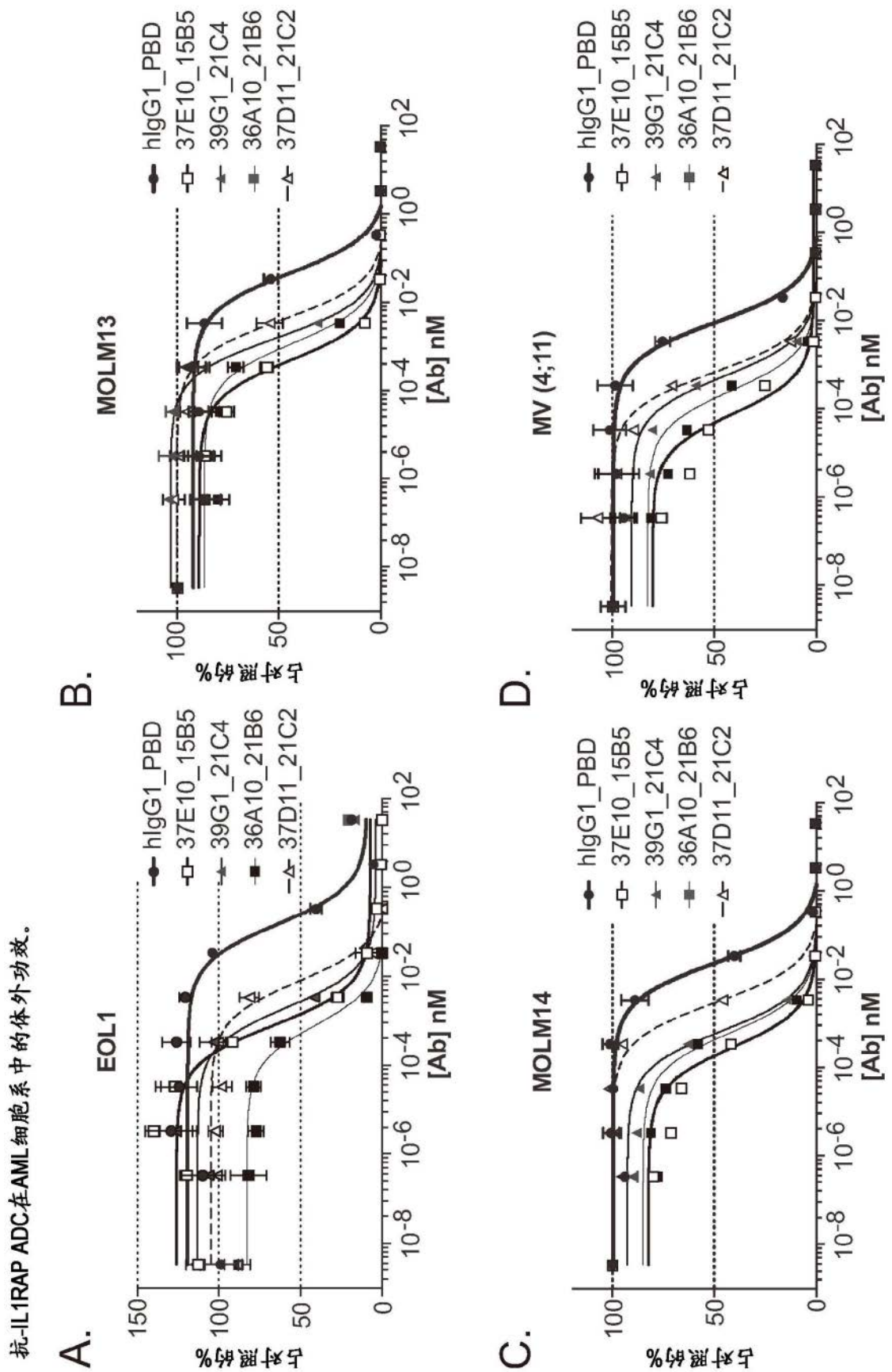

DMS79
裸抗体
Fab-Zap (0.2 ug/ml)
占对照的%
[rAb]
hIgG1_0.01
hIgG1_0.1
TR_0.1
5G8_18A1_0.01
5G8_18A1_0.1
12F3_17C2_0.01
12F3_17C2_0.1
16H2_17D2_0.01
16H2_17D2_0.1
24G3_17C5_0.01
24G3_17C5_0.1
37E10_15B5_0.01
37E10_15B5_0.1
44E5_15C5_0.01
44E5_15C5_0.1

图6



抗-IL1RAP ADC在AML细胞系中的体外功效。

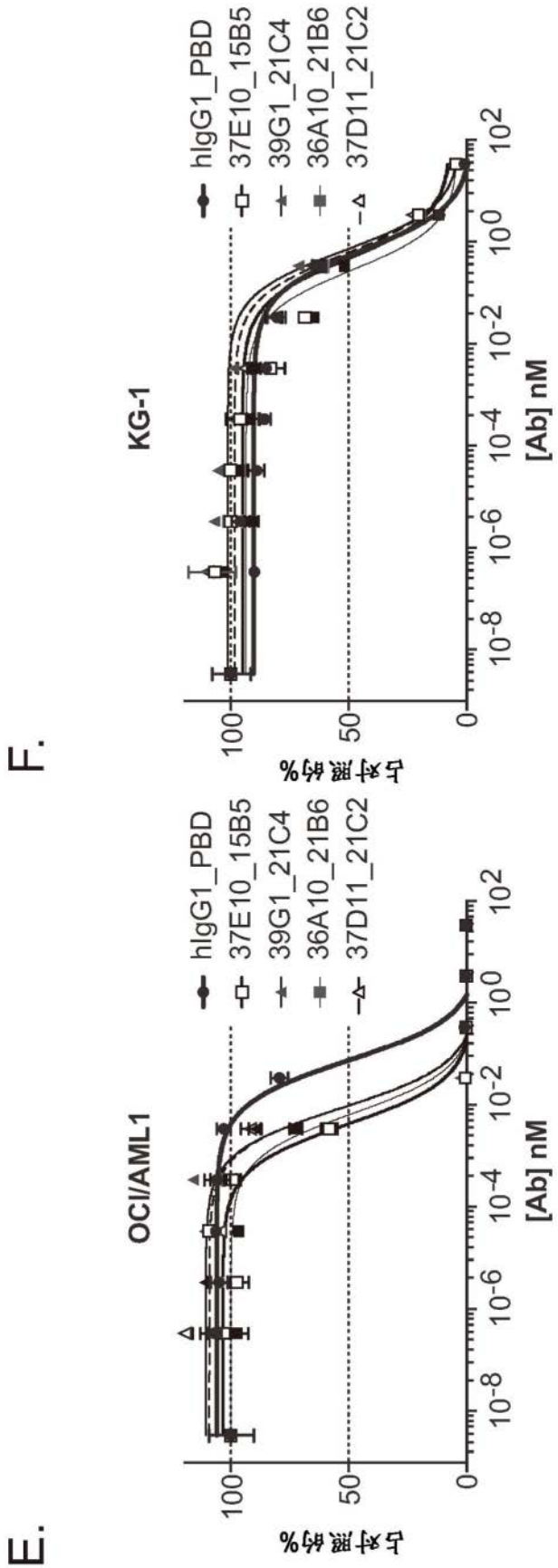
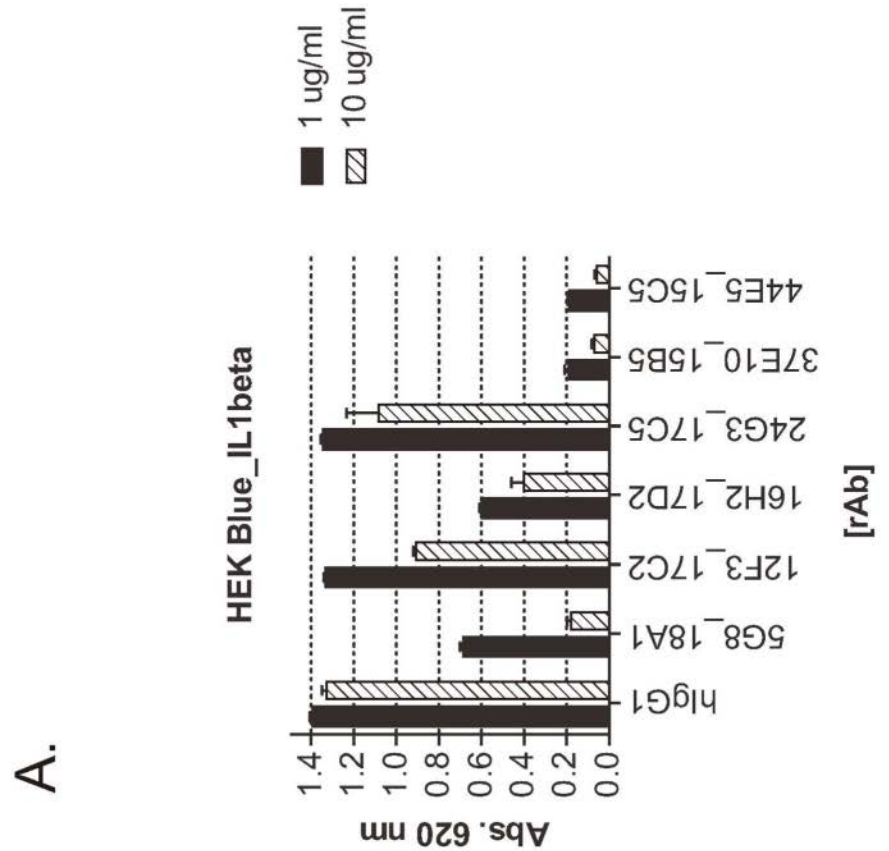
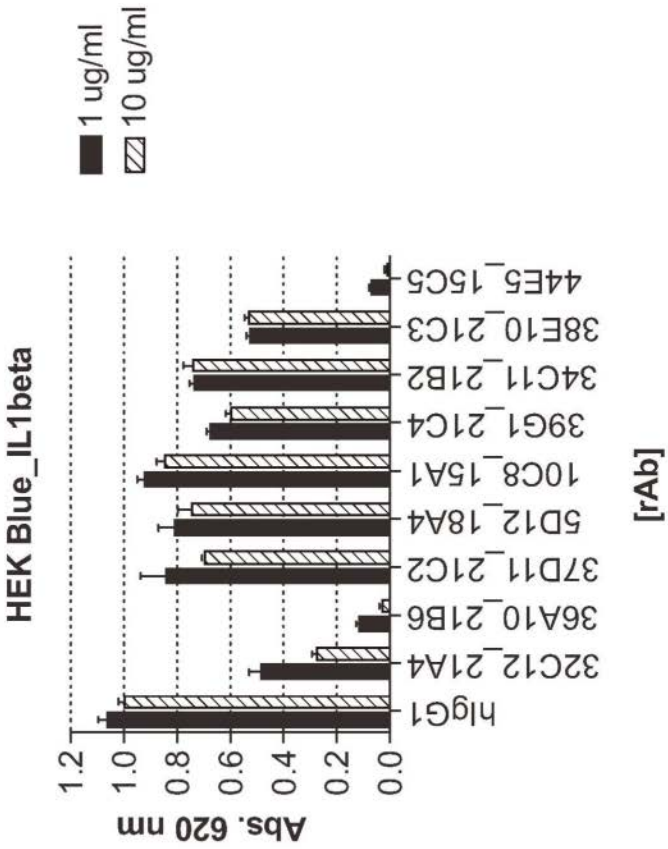

F.
KG-1
hIgG1_PBD
37E10_15B5
39G1_21C4
36A10_21B6
37D11_21C2
占对照的%
100
50
0
10-8
10-6
10-4
10-2
100
102
[Ab] nM
E.
OCI/AML1
hIgG1_PBD
37E10_15B5
39G1_21C4
36A10_21B6
37D11_21C2
占对照的%
100
50
0
10-8
10-6
10-4
10-2
100
102
[Ab] nM

图7

A.

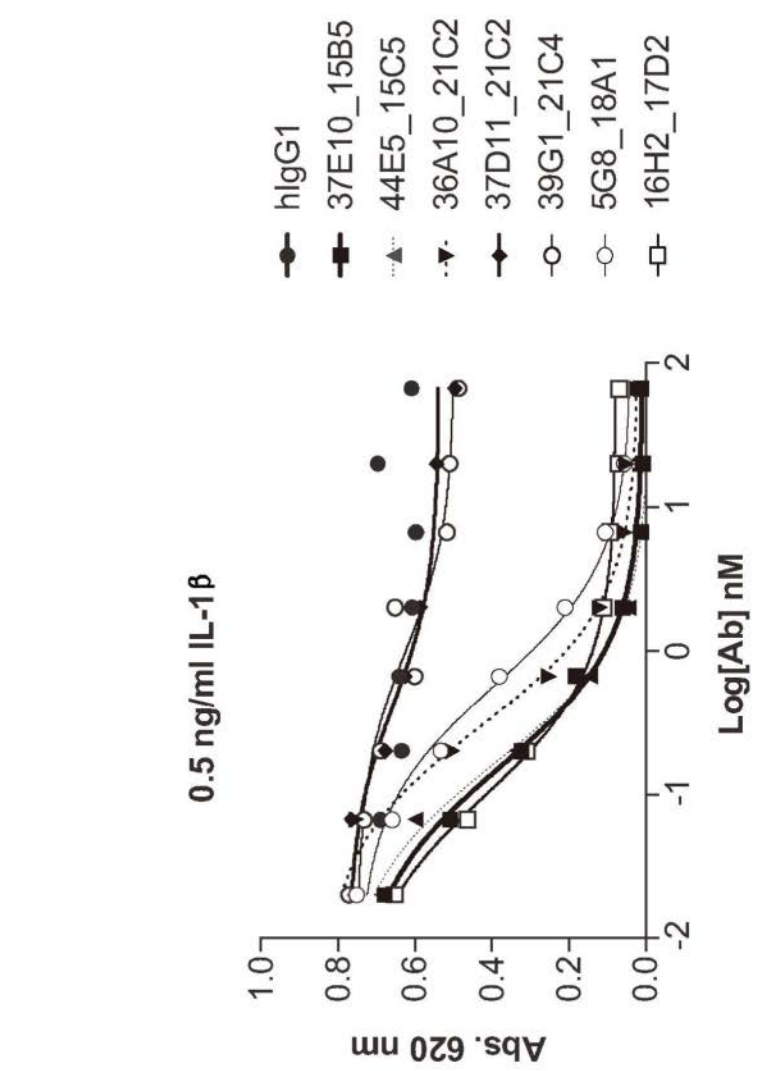
抗-IL1RAP抗体对IL1α/β信号传导的阻断。





Ab	EC50 (nM)
hIgG1	NA
37E10_15B5	0.15
44E5_15C5	0.17
36A10_21C2	0.29
37D11_21C2	NA
39G1_21C4	NA
5G8_18A1	0.58
16H2_17D2	0.10

B.



C.

Ab	EC50 (nM)
hIgG1	NA
37E10_15B5	0.19
44E5_15C5	0.18
36A10_21C2	0.66
37D11_21C2	NA
39G1_21C4	NA
5G8_18A1	0.83
16H2_17D2	0.09

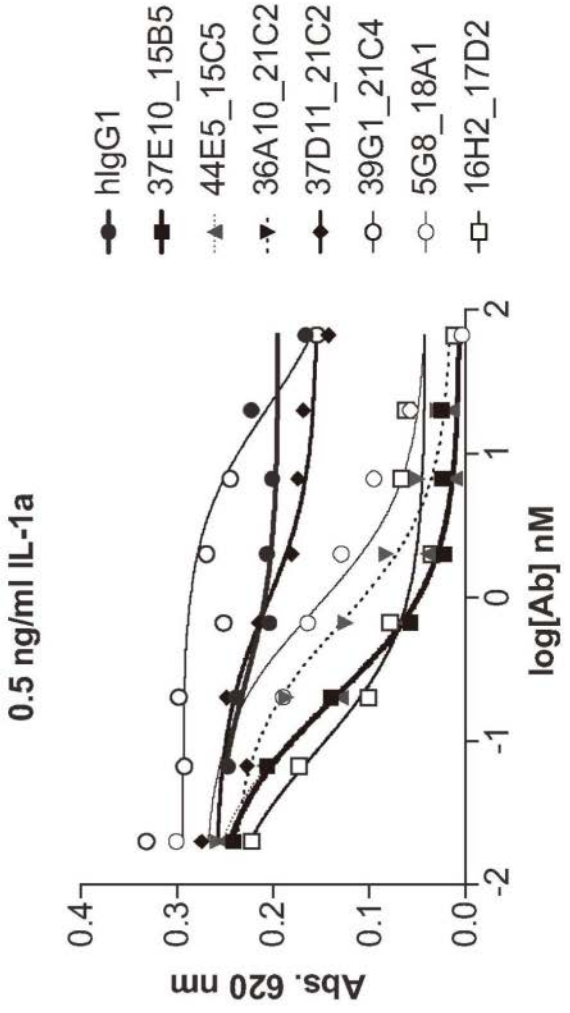
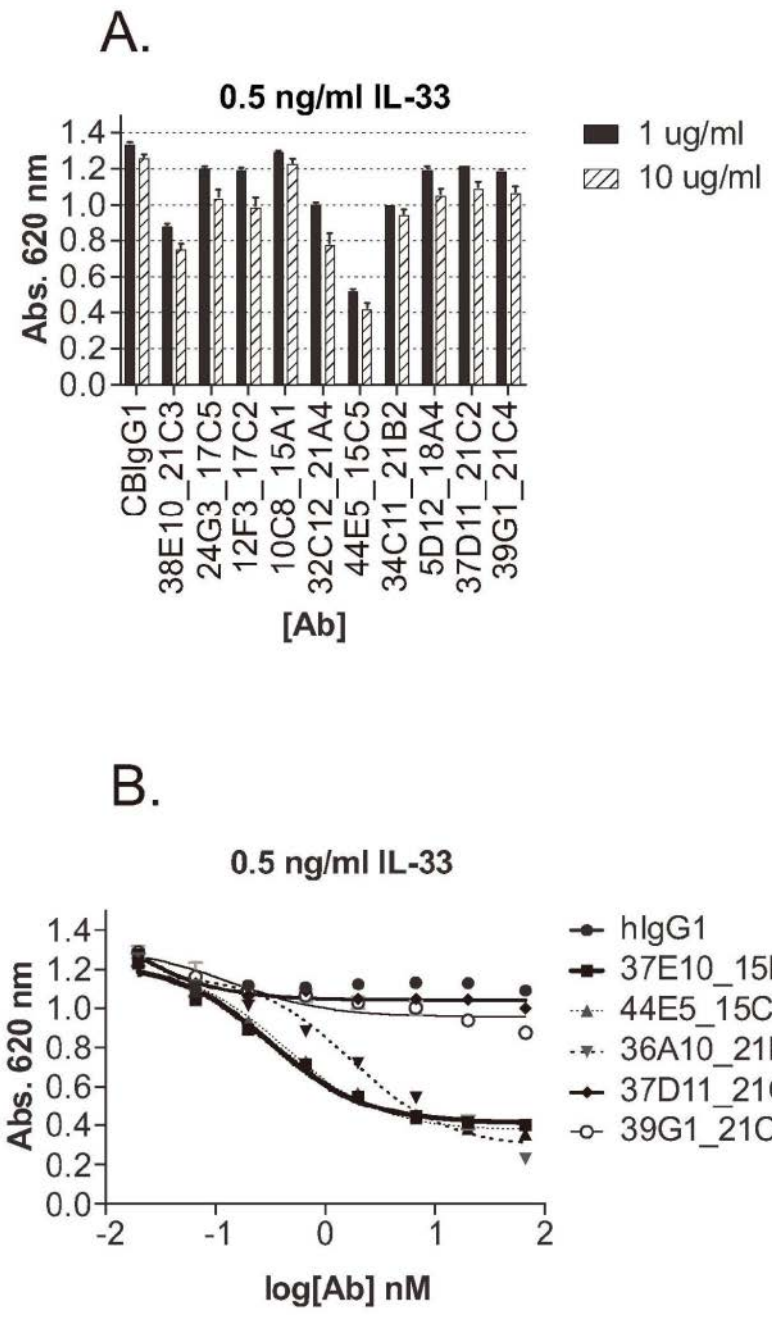


图8

抗-IL1RAP抗体对IL-33信号传导的阻断。



Ab	EC50 (nM)
hIgG1	NA
37E10_15B5	0.32
44E5_15C5	0.44
36A10_21B6	1.76
37D11_21C2	NA
39G1_21C4	NA

图9