



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108778329 B

(45) 授权公告日 2022. 09. 16

(21) 申请号 201780011604.8

(22) 申请日 2017.02.16

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108778329 A

(43) 申请公布日 2018.11.09

(30) 优先权数据
62/296,594 2016.02.17 US
62/396,084 2016.09.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/018177 2017.02.16

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/143069 EN 2017.08.24

(73) 专利权人 西雅图基因公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 D·苏斯曼 M·瑞安
L·韦斯特多夫 M·费尔德豪斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07K 16/30 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 110582298 A, 2019.12.17
WO 2021195362 A1, 2021.09.30
MX 2013011978 A, 2015.06.10

审查员 银欢

权利要求书3页 说明书38页
序列表58页 附图15页

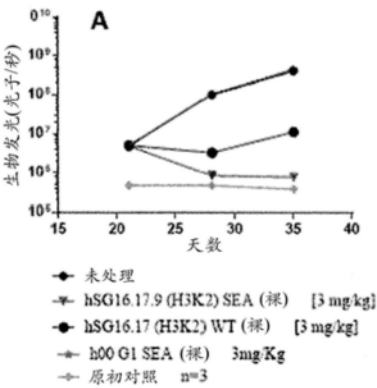
(54) 发明名称

BCMA抗体和其用以治疗癌症和免疫病症的用途

(57) 摘要

本发明提供了特异性地结合至BCMA的人源化抗体。所述抗体适用于治疗和诊断各种癌症和免疫病症以及检测BCMA。

单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶
播散肿瘤模型中的体内活性



1. 结合至人BCMA的抗体或其结合片段,其包含成熟重链可变区和成熟轻链可变区,其中所述成熟重链可变区包含hSG16.17 VH3 SEQ ID NO:13的Kabat CDR1 SEQ ID NO:60、Kabat CDR2 SEQ ID NO:61以及Kabat CDR3 SEQ ID NO:62且所述成熟轻链可变区包含hSG16.17 VK2 SEQ ID NO:19的Kabat CDR1 SEQ ID NO:90、Kabat CDR2 SEQ ID NO:91以及Kabat CDR3 SEQ ID NO:92,条件是位置H58可以由N或K占据,位置H60可以由A或N占据,位置H61可以由Q或E占据,位置H62可以由K或N占据,位置H64可以由Q或K占据,位置H65可以由G或T占据,位置L24可以由R或L占据,并且位置L53可以由S或R占据。

2. 根据权利要求1所述的抗体或其结合片段,其包含hSG16.17 VH3 SEQ ID NO:13的Kabat CDR1 SEQ ID NO:60、Kabat CDR2 SEQ ID NO:61以及Kabat CDR3 SEQ ID NO:62,和hSG16.17 VK2 SEQ ID NO:19的Kabat CDR1 SEQ ID NO:90、Kabat CDR2 SEQ ID NO:91以及Kabat CDR3 SEQ ID NO:92。

3. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其中位置H20、H48、H69、H71、H73、H76、H80、H88、H91以及H93分别由L、I、M、A、K、N、V、A、F以及T占据,并且位置L46、L48以及L87分别由V、V以及F占据。

4. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其中所述成熟重链可变区包含hSG16.17 VH3 SEQ ID NO:13的序列并且所述成熟轻链可变区包含hSG16.17 VK2 SEQ ID NO:19的序列。

5. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其中所述成熟重链可变区融合至重链恒定区并且所述成熟轻链可变区融合至轻链恒定区。

6. 根据权利要求5所述的抗体或其结合片段,其中所述重链恒定区是天然人类恒定区的突变体形式,其相对于所述天然人类恒定区对Fc γ 受体具有减少的结合。

7. 根据权利要求5所述的抗体或其结合片段,其中所述重链恒定区是IgG1同种型的。

8. 根据权利要求5所述的抗体或其结合片段,其中所述重链恒定区具有包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列并且所述轻链恒定区具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

9. 根据权利要求5所述的抗体或其结合片段,其中所述重链恒定区具有包含SEQ ID NO:7 (S239C) 的氨基酸序列并且所述轻链恒定区具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

10. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其为裸抗体或其结合片段。

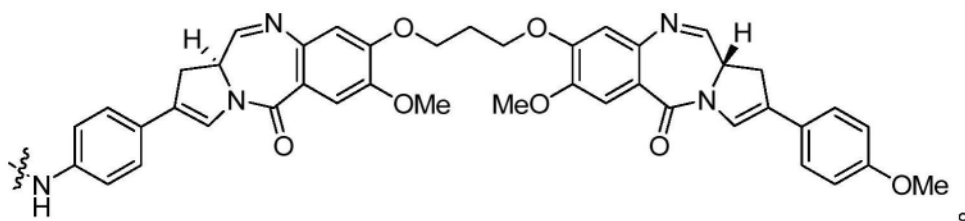
11. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段偶联至细胞毒性或细胞抑制剂。

12. 根据权利要求11所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段偶联至细胞毒性剂。

13. 根据权利要求12所述的抗体或其结合片段,其中所述细胞毒性剂经由酶可切割接头偶联至所述抗体或其结合片段。

14. 根据权利要求12所述的抗体或其结合片段,其中所述细胞毒性剂是DNA小沟结合剂。

15. 根据权利要求14所述的抗体或其结合片段,其中所述细胞毒性剂具有下式



16. 根据权利要求12所述的抗体或其结合片段,其中所述细胞毒性剂是MMAE或MMAF。
17. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其具有降低的核心岩藻糖基化。
18. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其是非岩藻糖基化的。
19. 一种药物组合物,其包含如任一前述权利要求所述的抗体或其结合片段和药学上可接受的载体。
20. 根据权利要求19的药物组合物,其中所述药物组合物包含多个抗体或其结合片段,并且其中小于约10%的所述抗体或其结合片段是岩藻糖基化的。
21. 根据权利要求20的药物组合物,其中小于约5%的所述抗体或其结合片段是岩藻糖基化的。
22. 根据权利要求21的药物组合物,其中约2%的所述抗体或其结合片段是岩藻糖基化的。
23. 根据权利要求1或2所述的抗体或其结合片段,其中所述抗体或其结合片段是已在细胞中表达的多个抗体或其结合片段,所述细胞被培养以降低所述抗体或其结合片段的岩藻糖基化,使得在所述抗体或其结合片段的重链恒定区的EU位置297上的Asn残基处小于5%的N-糖苷连接的糖链包括岩藻糖。
24. 一种核酸,其编码根据权利要求1-10中任一项所述的抗体或其结合片段的成熟重链可变区和成熟轻链可变区。
25. 一种载体,其包含权利要求24的核酸。
26. 第一和第二载体,其中所述第一载体包含编码根据权利要求1-10中任一项所述的抗体或其结合片段的成熟重链的核酸,且所述第二载体包含编码根据权利要求1-10中任一项所述的抗体或其结合片段的成熟轻链的核酸。
27. 一种宿主细胞,其含有根据权利要求24的核酸或根据权利要求25或26所述的一种或多种载体。
28. 一种产生抗体或其结合片段的方法,其包括在产生所述抗体或其结合片段的适合条件下在培养基中培养权利要求27的宿主细胞,并将所述抗体或其结合片段从所述培养基中分离。
29. 权利要求28的方法,其中所述培养基组成使得所述抗体或其结合片段的岩藻糖基化减少。
30. 权利要求28的方法,其中所述培养基组成使得所述抗体或其结合片段的核心岩藻糖基化减少。
31. 权利要求28的方法,其中所述培养基含有足以减少所述抗体或其结合片段的岩藻糖基化的量的2-氟岩藻糖。
32. 权利要求31的方法,其中所述培养基是不含岩藻糖的。
33. 一种抗体或其结合片段,其由根据权利要求28-32中任一项所述的方法产生。

34. 根据权利要求1-18或23中任一项所述的抗体或其结合片段或根据权利要求19-22中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有表达BCMA的癌症或处于患有所述癌症风险下的患者。

35. 根据权利要求34所述的用途,其中所述癌症是血液学癌症。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中所述血液学癌症是骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

37. 根据权利要求35所述的用途,其中所述血液学癌症是多发性骨髓瘤。

38. 根据权利要求35所述的用途,其中所述血液学癌症是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或霍奇金氏淋巴瘤。

39. 根据权利要求35所述的用途,其中所述血液学癌症是骨髓发育异常综合症(MDS)、骨髓增生综合症(MPS)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或伯基特氏淋巴瘤。

40. 根据权利要求1-18或23中任一项所述的抗体或其结合片段或根据权利要求19-22中任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗患有由表达BCMA的免疫细胞介导的免疫病症或处于所述免疫病症的风险下的患者。

41. 根据权利要求40所述的用途,其为B细胞介导的病症。

42. 根据权利要求40所述的用途,其中所述免疫病症是类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、I型糖尿病、哮喘、异位性皮炎、过敏性鼻炎、血小板减少性紫癜、多发性硬化症、牛皮癣、修格兰氏综合症、桥本氏甲状腺炎、格雷夫氏病、原发性胆汁性硬化、韦格纳氏肉芽肿病、结核病以及移植物抗宿主疾病。

BCMA抗体和其用以治疗癌症和免疫病症的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年2月17日提交的美国临时申请号US 62/296,594和2016年9月16日提交的美国临时申请号62/396,084的权益,两者出于所有目的以全文引用的方式并入本文中。

[0003] 序列表的引用

[0004] 本申请中所公开的序列包含在与其一起提交的序列表中。

背景技术

[0005] B细胞成熟抗原(BCMA,CD269)是TNF受体超家族的成员。BCMA的表达局限于B细胞谱系,在此其主要在生发中心的滤泡间区中以及分化的浆细胞和成浆细胞上表达。BCMA结合至两个截然不同的配体,增殖诱导配体(APRIL)和B细胞活化因子(BAFF,也称为BlyS、TALL-1以及THANK)。BCMA的配体结合两个额外的TNF受体,跨膜激活物-钙调节物-亲环蛋白配体相互作用物(TACI)和BAFF受体(BAFF-R,也称为BR3)。TACI结合APRIL和BAFF,而BAFF-R显示对BAFF受限但高亲和力的结合。合起来说,BCMA、TACI、BAFF-R以及其对应的配体调控体液免疫、B细胞发育以及体内平衡的不同方面。

[0006] BCMA在原初和记忆B细胞上几乎不存在(Novak等,《血液(Blood)》103,689-94(2004)),但在浆细胞分化期间选择性地诱导,在此期间其可以通过促进正常浆细胞和成浆细胞的存活而支持体液免疫(O'Conner等,《实验医学杂志(J. Exp Med.)》199,91-98(2004))。已经报导了BCMA在原发性多发性骨髓瘤(MM)样品中表达。BCMA还已经在来自患有霍奇金氏病(Hodgkin's disease)的患者的里-斯二氏细胞(Reed-Sternberg cell)(CD30⁺)上检测到。基于敲落实验已经报导了BCMA有助于霍奇金氏病细胞系的增殖与存活(Chiu等,《血液(Blood)》109,729-39(2007))。

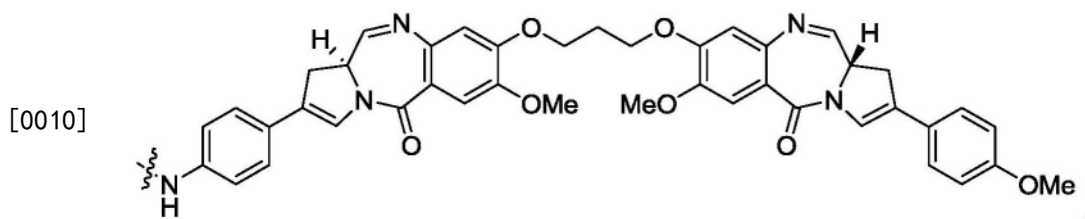
发明内容

[0007] 本发明提供了一种人源化、嵌合或镶饰抗体,其为以ATCC PTC-6937寄存的抗体的人源化或嵌合形式。任选地,抗体包含与hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)具有至少90%序列一致性的成熟重链可变区和与hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)具有至少90%序列一致性的成熟轻链可变区。任选地,抗体包含与hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)具有至少95%序列一致性的成熟重链可变区和与hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)具有至少95%序列一致性的成熟轻链可变区。任选地,抗体包含hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:60-62)和hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:90-92),条件是位置H58可以由N或K占据,位置H60可以由A或N占据,位置H61可以由Q或E占据,位置H62可以由K或N占据,位置H64可以由Q或K占据,位置H65可以由G或T占据,位置L24可以由R或L占据,并且位置L53可以由S或R占据。任选地,抗体包含hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:60-62)和hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:90-92)。任选地,位置H58、H60、H61、H62、H64以及H65分别由N、A、Q、K、Q以及G占据,并且

L24和L53分别由R和S占据。任选地,位置H20、H48、H69、H71、H73、H76、H80、H88、H91以及H93分别由L、I、M、A、K、N、V、A、F以及T占据,并且位置L46、L48以及L87分别由V、V以及F占据。任选地,成熟重链可变区具有hSG16.17 VH3 (SEQ ID NO:13)的序列并且成熟轻链可变区具有hSG16.17 VK2 (SEQ ID NO:19)的序列。

[0008] 本发明进一步提供了一种人源化、嵌合或镶饰抗体,其为具有VH (SEQ ID NO:23)和VK (SEQ ID NO:33)序列的大鼠SG16.45抗体的人源化、嵌合或镶饰形式。任选地,抗体包含与hSG16.45 VH5 (SEQ ID NO:31)具有至少90%序列一致性的重链成熟可变区和与hSG16.45 VK2 (SEQ ID NO:36)具有至少90%序列一致性的成熟轻链可变区。任选地,抗体包含与hSG16.45 VH5 (SEQ ID NO:31)具有至少95%序列一致性的成熟重链可变区和与hSG16.45 VK2 (SEQ ID NO:36)具有至少95%序列一致性的成熟轻链可变区。任选地,抗体包含hSG16.45 VH5 (SEQ ID NO:31)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:152-154)和hSG16.45 VK2 (SEQ ID NO:36)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:179-181),条件是位置H50可以由A或S占据,并且位置L24可以由R或L占据,并且位置L26可以由S或T占据。任选地,抗体包含hSG16.45 VH5 (SEQ ID NO:31)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:152-154)和hSG16.45 VK2 (SEQ ID NO:36)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:179-181)。任选地,位置H30、H93以及H94分别由N、T以及S占据。任选地,成熟重链可变区具有hSG16.45 VH5 (SEQ ID NO:31)的序列并且成熟轻链可变区具有hSG16.45 VK2 (SEQ ID NO:36)的序列,或成熟重链可变区具有hSG16.45 VH1 (SEQ ID NO:27)的序列并且成熟轻链可变区具有hSG16.45 VK1 (SEQ ID NO:35)的序列,或成熟重链可变区具有hSG16.45 VH1 (SEQ ID NO:27)的序列并且成熟轻链可变区具有hSG16.45 VK3 (SEQ ID NO:37)的序列。

[0009] 在上述抗体中的任一者中,成熟重链可变区可以融合至重链恒定区并且成熟轻链可变区可以融合至轻链恒定区。任选地,重链恒定区是天然人类恒定区的突变体形式,其相对于天然人类恒定区对Fc γ 受体具有减少的结合。任选地,重链恒定区是IgG1同种型的。任选地,重链恒定区具有包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列并且轻链恒定区具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。任选地,重链恒定区具有包含SEQ ID NO:7 (S239C)的氨基酸序列并且轻链恒定区具有包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。任选地,抗体是裸抗体。任选地,抗体偶联至细胞毒性或细胞抑制剂。任选地,抗体偶联至细胞毒性剂。任选地,细胞毒性剂经由酶可裂解连接子偶联至抗体。任选地,细胞毒性剂是DNA小沟结合剂,例如,具有下式的细胞毒性剂



[0011] 任选地,细胞毒性剂是MMAE或MMAF。

[0012] 本发明进一步提供了医药组合物,其包含上文所描述的抗体中的任一者和医药学上可接受的载剂。

[0013] 在一个实施方案中,本发明提供了一种抗体,其包含hSG16.17 VH3 (SEQ ID NO:13)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:60-62)和hSG16.17 VK2 (SEQ ID NO:19)的三个Kabat

CDR (SEQ ID NO:90-92)。在又一个实施方案中,本发明提供了一种抗体,其具有具hSG16.17 VH3 (SEQ ID NO:13)的序列的成熟重链可变区和具hSG16.17 VK2 (SEQ ID NO:19)的序列的成熟轻链可变区。在另一个实施方案中,成熟重链可变区融合至重链恒定区并且成熟轻链可变区融合至轻链恒定区。抗体可以是例如IgG1抗体。在另一个实施方案中,抗体缺乏由岩藻糖或岩藻糖类似物进行的核心岩藻糖基化。抗体可以配制成医药组合物,例如,在添加医药学上可接受的载剂下。

[0014] 在又一个实施方案中,医药组合物具有多个抗体,其具有具hSG16.17 VH3 (SEQ ID NO:13)的序列的成熟重链可变区和具hSG16.17 VK2 (SEQ ID NO:19)的序列的成熟轻链可变区。这些抗体的可变区优选地融合至适当的重和轻链恒定区。在另一个实施方案中,抗体是IgG1抗体。在又一个实施方案中,这多个抗体具有小于约5%的具有由岩藻糖或岩藻糖类似物进行的核心岩藻糖基化的抗体。在又一个实施方案中,这多个抗体具有小于约10%的具有由岩藻糖或岩藻糖类似物进行的核心岩藻糖基化的抗体。在另一个实施方案中,这多个抗体包括约2%的具有由岩藻糖或岩藻糖类似物进行的核心岩藻糖基化的抗体。在另一个实施方案中,这多个抗体包括2%的具有由岩藻糖或岩藻糖类似物进行的核心岩藻糖基化的抗体。

[0015] 本发明进一步提供了一种治疗患有表达BCMA的癌症或处于患有所述癌症的风险下的患者的方法,其包括向患者施用如上文所描述的抗体的有效方案。任选地,癌症是血液学癌症。任选地,血液学癌症是骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。任选地,血液学癌症是多发性骨髓瘤。任选地,血液学癌症是非霍奇金氏淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 或霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's lymphoma)。任选地,血液学癌症是骨髓发育异常综合症 (MDS)、骨髓增生综合症 (MPS)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (**Waldenström's** macroglobulinemia) 或伯基特氏淋巴瘤 (Burkett's lymphoma)。

[0016] 本发明进一步提供了一种治疗患有由表达BCMA的免疫细胞介导的免疫病症或处于患有所述免疫病症的风险下的患者的方法,其包括向患者施用上文所描述的抗体中的任一者的有效方案。任选地,病症是B细胞介导的病症。任选地,免疫病症是类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮 (SLE)、I型糖尿病、哮喘、异位性皮炎、过敏性鼻炎、血小板减少性紫癜、多发性硬化症、牛皮癣、修格兰氏综合症 (Sjorgren's syndrome)、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫氏病 (Grave's disease)、原发性胆汁性硬化、韦格纳氏肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、结核病以及移植物抗宿主疾病。

附图说明

- [0017] 图1A示出了BCMA的结构。
- [0018] 图1B示出了BCMA的胞外域与BAFF的结构相互作用。
- [0019] 图2示出了抗体选择程序。
- [0020] 图3示出了未克隆的杂交瘤孔的细胞结合数据和配体阻断活性。
- [0021] 图4示出了抗BCMA抗体的阻断活性/百分比抑制。
- [0022] 图5示出了用抗BCMA抗体滴定的APRIL阻断的抑制。
- [0023] 图6示出了使用抗BCMA抗体的BAFF阻断的滴定。
- [0024] 图7示出了hSG16.17重链变体与人类VH接受体序列HV1-2/HJ3的比对。其示出了具

有Kabat CDR (SEQ ID No:39-41) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:42和43) 的大鼠SG16.17 vH (SEQ ID NO:8); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:44和45) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:46和“AR”) 的Hu HV1-2/HJ3 (SEQ ID NO:9); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:50-52) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:53和54) 的hSG16.17 vH1 (SEQ ID NO:11); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:55-57) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:58和59) 的hSG16.17 vH2 (SEQ ID NO:12); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:60-62) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:63和64) 的hSG16.17 vH3 (SEQ ID NO:13); 以及具有Kabat CDR (SEQ ID NO:65-67) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:68和69) 的hSG16.17 vH4 (SEQ ID NO:14)。

[0025] 图8示出了hSG16.17重链变体与人类VH接受体序列HV1-46/HJ3的比对。其示出了以下的序列: 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:39-41) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:42和43) 的大鼠SG16.17 vH (SEQ ID NO:8); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:47和48) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:49和“AR”) 的Hu HV1-46/HJ3 (SEQ ID NO:10); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:70-72) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:73和74) 的hSG16.17 vH5 (SEQ ID NO:15); 以及具有Kabat CDR (SEQ ID NO:75-77) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:78和79) 的hSG16.17 vH6 (SEQ ID NO:16)。

[0026] 图9示出了hSG16.17重链变体的比对。其示出了hSG16.17 vH1-6 (SEQ ID NO:11-16) 的序列。

[0027] 图10示出了hSG16.17轻链变体与人类VK接受体序列KV1-12/KJ5的比对。其示出了以下的序列: 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:80-82) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:83、“TTS”以及SEQ ID NO:84) 的大鼠SG16.17 vK (SEQ ID NO:17); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:85-87) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:88、“AAS”以及SEQ ID NO:89) 的Hu KV1-12/KJ5 (SEQ ID NO:18); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:90-92) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:93、“TTS”以及SEQ ID NO:94) 的hSG16.17 vK2 (SEQ ID NO:19); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:95-97) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:98、“TTS”以及SEQ ID NO:99) 的hSG16.17 vK3 (SEQ ID NO:20); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:100-102) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:103、“TTS”以及SEQ ID NO:104) 的hSG16.17 vK4 (SEQ ID NO:21); 以及具有Kabat CDR (SEQ ID NO:105-107) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:108、“TTS”以及SEQ ID NO:109) 的hSG16.17 vK5 (SEQ ID NO:22)。

[0028] 图11示出了hSG16.17轻链变体的比对。其示出了hSG16.17vK2、vK3、vK4、vK5 (SEQ ID NO:19-22) 的序列。

[0029] 图12示出了显示嵌合SG16.17与人类FcRIIIa的结合的竞争结合检验。

[0030] 图13示出了嵌合SG16.17诱导信号传导通过Fc γ RIIIA。

[0031] 图14示出了hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-23/HJ3的比对。其示出了以下的序列: 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:110-112) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:113-115) 的大鼠SG16.45 vH (SEQ ID NO:23); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:116和117) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:118和119以及“AK”) 的Hu HV3-23/HJ3 (SEQ ID NO:24); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:128-130) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:131-133) 的hSG16.45 vH1 (SEQ ID NO:27); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:134-136) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:137-139) 的hSG16.45 vH2 (SEQ ID NO:28); 具有Kabat CDR (SEQ ID NO:140-142) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:143-145) 的hSG16.45 vH3 (SEQ ID NO:29); 以及具有Kabat CDR (SEQ ID NO:146-148) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:149-151) 的hSG16.45 vH4 (SEQ ID NO:30)。

[0032] 图15示出了hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-74/HJ3的比对。其示出了以下的序列:具有Kabat CDR (SEQ ID NO:110-112) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:113-115) 的大鼠SG16.45 vH (SEQ ID NO:23);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:120和121) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:122和123以及“AR”) 的Hu HV3-74/HJ3 (SEQ ID NO:25);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:152-154) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:155-157) 的hSG16.45 vH5 (SEQ ID NO:31)。

[0033] 图16示出了hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-9/HJ3的比对。其示出了以下的序列:具有Kabat CDR (SEQ ID NO:110-112) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:113-115) 的大鼠SG16.45 vH (SEQ ID NO:23);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:124和125) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:126和127以及“AR”) 的Hu HV3-9/HJ3 (SEQ ID NO:26);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:158-160) 和IMGT CDR (SEQ ID NO:161-163) 的hSG16.45 vH6 (SEQ ID NO:32)。

[0034] 图17示出了hSG16.45重链变体的比对。其示出了hSG16.45 vH1-6 (SEQ ID NO:27-32) 的序列。

[0035] 图18示出了hSG16.45轻链变体与人类KV接受体序列KV3-20/KJ2的比对。其示出了以下的序列:具有Kabat CDR (SEQ ID NO:164-166) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:167、“STS”以及SEQ ID NO:168) 的大鼠SG16.45 vK (SEQ ID NO:33);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:169-171) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:172、“STS”以及SEQ ID NO:173) 的Hu KV3-20/KJ2 (SEQ ID NO:34);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:174-176) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:177、“STS”以及SEQ ID NO:178) 的hSG16.45 vK1 (SEQ ID NO:35);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:179-181) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:182、“STS”以及SEQ ID NO:183) 的hSG16.45 vK2 (SEQ ID NO:36);具有Kabat CDR (SEQ ID NO:184-186) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:187、“STS”以及SEQ ID NO:188) 的hSG16.45 vK3 (SEQ ID NO:37);以及具有Kabat CDR (SEQ ID NO:189-191) 和IMGT CDR (分别是SEQ ID NO:192、“STS”以及SEQ ID NO:193) 的hSG16.45 vK5 (SEQ ID NO:38)。

[0036] 图19示出了hSG16.45轻链变体的比对。其示出了hSG16.45 vK1、vK2、vK3、vK5 (SEQ ID NO:35-38) 的序列。

[0037] 图20A-C示出了多次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MM1S播散肿瘤模型中的体内活性。

[0038] 图21A-C示出了单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的EJM播散肿瘤模型中的体内活性。

[0039] 图22示出了多次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。

[0040] 图23A-B示出了单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。

[0041] 图24提供了单次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MOLP-8-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。

[0042] 图25提供了SG16.17 SEA抗体对MM1R靶细胞的ADCC活性。

[0043] 定义

[0044] “分离的”抗体指的是已经从其天然环境的组分鉴别和分离和/或回收的抗体和/或重组产生的抗体。“纯化的抗体”是通常至少50%w/w纯的不含由其产生或纯化带来的干

扰蛋白和其它污染物的抗体,但不排除单克隆抗体与预期有助于其使用的过量医药学上可接受的载剂或其它媒剂组合的可能性。干扰蛋白和其它污染物可以包括例如分离出或重组产生抗体的细胞的细胞组分。有时,单克隆抗体是至少60%、70%、80%、90%、95或99%w/w纯的不含来自产生或纯化的干扰蛋白和污染物。包括大鼠、嵌合、镶饰以及人源化抗体的本文所描述的抗体可以按分离和/或纯化的形式提供。

[0045] “单克隆抗体”指的是获自实质上均质抗体的群体的抗体,即,构成群体的个别抗体除了可以少量存在的可能天然产生的突变以外是相同的。修饰语“单克隆”指示如同获自抗体的实质上均质群体的抗体的特征,并且不被解释为需要通过任何特定的方法产生抗体。举例来说,根据本发明有待使用的单克隆抗体可以通过首先由Kohler等(1975)《自然(Nature)》256:495描述的杂交瘤方法制得,或可以通过重组DNA方法(参看例如美国专利号4816567)制得。“单克隆抗体”也可以使用例如Clackson等(1991)《自然(Nature)》,352:624-628和Marks等(1991)《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》,222:581-597中所描述的技术从噬菌体抗体文库分离,或可以通过其它方法制得。本文所描述的抗体是单克隆抗体。

[0046] 单克隆抗体与其靶抗原的特异性结合意味着至少 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 或 $10^{10}M^{-1}$ 的亲合力。特异性结合相比至少一个无关靶标所发生的非特异性结合在量级上是可检测地更高的并且是可区分的。特异性结合可以是在特定官能团或特定空间配合(例如,锁钥型)之间形成键的结果,而非特异性结合通常是范德华力(van der Waals force)的结果。

[0047] 基本抗体结构单元是亚单元的四聚体。每个四聚体包括多肽链的两个相同对,每对具有一个“轻”(约25kDa)和一个“重”链(约50-70kDa)。每个链的氨基端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。这个可变区初始表达为连接至可裂解信号肽。无信号肽的可变区有时称作成熟可变区。因此,举例来说,轻链成熟可变区意味着无轻链信号肽的轻链可变区。每个链的羧基端部分界定主要负责效应功能的恒定区。

[0048] 轻链分类为 κ 或 λ 。重链分类为 γ 、 μ 、 α 、 δ 或 ϵ ,并且将抗体的同种型分别定义为IgG、IgM、IgA、IgD以及IgE。在轻和重链内,可变和恒定区由约12个或更多个氨基酸的“J”区连接,其中重链还包括约10个或更多个氨基酸的“D”区。(一般参看《基础免疫学(Fundamental Immunology)》Paul,W.编,第2版Raven Press,N.Y.,1989,第7章,出于所有目的以全文引用的方式并入)。

[0049] 每个轻/重链对的成熟可变区形成抗体结合位点。因此,完整抗体具有两个结合位点。除了在双功能或双特异性抗体中以外,两个结合位点是相同的。链全部展现由三个高变区,也称为互补决定区或CDR连接的相对保守构架区(FR)的相同通用结构。来自每对的两个链的CDR由构架区对准,能够结合至特异性表位。从N端至C端,轻链与重链都包含域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3以及FR4。氨基酸指派给每个域是根据以下的定义:Kabat,《免疫学关注的蛋白序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》(National Institutes of Health,Bethesda,MD,1987和1991),或Chothia和Lesk,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》196:901-917(1987);Chothia等,《自然(Nature)》342:878-883(1989),或Kabat和Chothia的复合,或IMGT、AbM或Contact或CDR的其它常规定义。Kabat还提供了广泛使用的编号规定(Kabat编号),其中在不同重链之间或在不同轻链之间的对应残基指派相同的编号。除非另外从上下文显而易见,否则Kabat编号用于指定可变区中氨基酸的位置。除非另外从上下文显而易见,否则EU编号用于指定恒定区中的位置。

[0050] 术语“抗体”包括完整抗体和其结合片段。通常,抗体片段与其所源自的完整抗体竞争特异性结合至靶,所述片段包括独立的重链、轻链、Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)c、双体抗体、Dab、纳米抗体以及Fv。片段可以通过重组DNA技术,或通过完整免疫球蛋白的酶促或化学分离来产生。术语“抗体”还包括双体抗体(同型二聚Fv片段)或微型抗体(V_L-V_H-CH3)、双特异性抗体等等。双特异性或双功能抗体是具有两个不同重/轻链对和两个不同结合位点的人工杂交抗体(参看例如Songsivilai和Lachmann,《临床与实验免疫学(Clin.Exp.Immunol.)》,79:315-321(1990);Kostelny等,《免疫学杂志(J.Immunol.)》,148:1547-53(1992))。

[0051] 术语“抗体”包括抗体本身(裸抗体)或偶联至细胞毒性或细胞抑制剂的抗体。

[0052] 嵌合抗体是非人类抗体(例如,小鼠)的轻和重链的成熟可变区与人类轻和重链恒定区组合的抗体。这类抗体实质上或完全保留小鼠抗体的结合特异性,并且是人类序列的约三分之二。

[0053] 镶饰抗体是人源化抗体的一种类型,其保留非人类抗体的一些并且通常所有CDR和一些非人类可变区构架残基,但用来自人类抗体序列的对应位置的残基置换可以有助于B或T细胞表位的其它可变区构架残基,例如,暴露残基(Padlan,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》28:489,1991)。结果是CDR完全或实质上来自非人类抗体并且非人类抗体的可变区构架通过取代而变得更似人类的抗体。

[0054] 术语“表位”指的是抗体所结合的抗原上的位点。表位可以由相连氨基酸或通过一个或多个蛋白质的三级折叠并置的非相连氨基酸形成。由相连氨基酸形成的表位在暴露于变性溶剂时通常保留,而通过三级折叠形成的表位在使用变性溶剂处理时通常损失。表位通常包括呈独特空间构象的至少3个并且更通常至少5个或8-10个氨基酸。确定表位的空间构象的方法包括例如x射线晶体分析法和二维核磁共振。参看例如表位定位方案(Epitope Mapping Protocols),《分子生物学方法(Methods in Molecular Biology)》,第66卷,Glenn E.Morris编(1996)。

[0055] 识别相同或重叠表位的抗体可以在简单的免疫检验中鉴别,所述免疫检验显示一个抗体与另一个抗体至靶抗原的结合竞争的能力。抗体的表位还可以通过结合至其抗原的抗体的X射线晶体分析法以鉴别接触残基来定义。或者,如果减少或消除一个抗体的结合的抗原中的所有氨基酸突变会减少或消除另一个抗体的结合,那么两个抗体具有相同的表位。如果减少或消除一个抗体的结合的一些氨基酸突变会减少或消除另一个抗体的结合,那么两个抗体具有重叠的表位。

[0056] 抗体之间的竞争通过检验确定,其中在测试下的抗体抑制参考抗体与共同抗原的特异性结合(参看例如Junghans等,《癌症研究(Cancer Res.)》50:1495,1990)。如果过量测试抗体(例如,至少2×、5×、10×、20×或100×)使参考抗体的结合抑制如在竞争结合检验中测量的至少50%但优选地75%、90%或99%,那么测试抗体与参考抗体竞争。通过竞争检验鉴别的抗体(竞争抗体)包括与参考抗体结合至相同的表位的抗体和结合至足够接近于由参考抗体结合的表位而使位阻发生的相邻表位的抗体。与h2H12抗体竞争结合至人类BCMA蛋白的抗体包括于本公开中。

[0057] 术语“患者”包括接受预防性或治疗性处理的人类和其它哺乳动物受试者。

[0058] 出于将氨基酸取代分类为保守或非保守的目的,氨基酸如下分组:第I组(疏水侧

链):met、ala、val、leu、ile;第II组(中性亲水侧链):cys、ser、thr;第III组(酸性侧链):asp、glu;第IV组(碱性侧链):asn、gln、his、lys、arg;第V组(影响链取向的残基):gly、pro;以及第VI组(芳香族侧链):trp、tyr、phe。保守取代涉及相同种类中的氨基酸之间的取代。非保守取代在于将这些种类之一的成员换成另一个种类成员。

[0059] 百分比序列一致性是用由Kabat编号规定最大限度比对的抗体序列来确定。在比对之后,如果主题抗体区(例如,重或轻链的整个成熟可变区)与参考抗体的相同区相比较,那么主题与参考抗体区之间的百分比序列一致性是由主题与参考抗体区中的相同氨基酸占据的位置的数目除以两个区的比对位置的总数(其中空位不计数)乘以100以转换成百分比。

[0060] “包含”一种或多种所叙述的要素的组合物或方法可以包括未特定叙述的其它要素。举例来说,包含抗体的组合物可以含有单独或与其它成分组合的抗体。

[0061] 值的范围的指定包括在范围内或界定范围的所有整数。

[0062] 抗体效应功能指的是由Ig的Fc域促成的功能。这类功能可以是例如抗体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬或补体依赖性细胞毒性。这种功能可以通过例如Fc效应域与具有吞噬或溶解活性的免疫细胞上的Fc受体的结合或通过Fc效应域与补体系统的补体的结合来实现。通常,由Fc结合细胞或补体组分介导的作用使得BCMA靶向的细胞抑制和/或耗尽。抗体的Fc区可以募集Fc受体(FcR)表达细胞并且使其与抗体包被靶细胞并置。表达IgG的表面FcR,包括Fc γ RIII(CD16)、Fc γ RII(CD32)以及Fc γ RIII(CD64)的细胞可以充当效应细胞用于破坏IgG包被细胞。这类效应细胞包括单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、嗜中性粒细胞以及嗜酸性粒细胞。Fc γ R由IgG啮合活化了抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬(ADCP)。ADCC由CD16⁺效应细胞经由膜孔形成蛋白和蛋白酶的分泌介导,而吞噬是由CD32⁺和CD64⁺效应细胞介导(参看《基础免疫学(Fundamental Immunology)》,第4版,Paul编,Lippincott-Raven,N.Y.,1997,第3、17以及30章;Uchida等,2004,《实验医学杂志(J.Exp.Med.)》199:1659-69;Akewanlop等,2001,《癌症研究(Cancer Res.)》61:4061-65;Watanabe等,1999,《乳癌研究与治疗(Breast Cancer Res.Treat.)》53:199-207)。除了ADCC和ADCP以外,细胞结合的抗体的Fc区还可以活化补体经典路径以引出补体依赖性细胞毒性(CDC)。当抗体与抗原复合时,补体系统的C1q结合至抗体的Fc区。C1q与细胞结合的抗体的结合可以起始涉及C4和C2的蛋白水解活化的事件的级联以产生C3转化酶。由C3转化酶使C3裂解成C3b能够活化终末补体组分,包括C5b、C6、C7、C8以及C9。总的来说,这些蛋白质在抗体包被细胞上形成膜攻击复合物孔。这些孔破坏细胞膜完整性,杀死靶细胞(参看《免疫生物学(Immunobiology)》,第6版,Janeway等,《加兰科学(Garland Science)》,N.Y.,2005,第2章)。

[0063] 术语“抗体依赖性细胞毒性”或ADCC是诱导细胞死亡的机制,其依赖于抗体包被靶细胞与具有溶解活性的免疫细胞(也称作效应细胞)的相互作用。这类效应细胞包括自然杀伤细胞、单核细胞/巨噬细胞以及嗜中性粒细胞。效应细胞附接至经由靶细胞的抗原组合位点与靶细胞结合的Ig的Fc效应域。抗体包被靶细胞的死亡作为效应细胞活性的结果而发生。

[0064] 术语“抗体依赖性细胞吞噬”或ADCP指的是抗体包被细胞完全或部分由结合至Ig的Fc效应域的吞噬性免疫细胞(例如,巨噬细胞、嗜中性粒细胞以及树突状细胞)内化的过

程。

[0065] 术语“补体依赖性细胞毒性”或CDC指的是诱导细胞死亡的机制,其中靶结合的抗体的Fc效应域活化一系列酶促反应,最终在靶细胞膜中形成孔洞。通常,抗原-抗体复合物,诸如抗体包被靶细胞上的那些结合并活化补体组分C1q,继而活化补体级联,引起靶细胞死亡。补体的活化还可以使得补体组分在靶细胞表面上沉积,这些补体组分通过结合白细胞上的补体受体(例如,CR3)而促进ADCC。

[0066] “细胞毒性作用”指的是靶细胞的耗尽、消除和/或杀死。“细胞毒性剂”指的是对细胞具有细胞毒性作用的药剂。

[0067] 细胞毒性剂可以偶联至抗体或与抗体组合施用。

[0068] “细胞抑制作用”指的是细胞增殖的抑制。“细胞抑制剂”指的是对细胞具有细胞抑制作用,从而抑制细胞的特定子组的生长和/或扩张的药剂。细胞抑制剂可以偶联至抗体或与抗体组合施用。

[0069] 术语“医药学上可接受的”意味着由联邦或州政府的管理机构批准或可批准或在《美国药典(U.S.Pharmacopeia)》或其它普遍公认的药典中列出用于在动物中并且更特别地在人类中使用。术语“医药学上相容的成分”指的是与抗BCMA抗体一起施用于受试者的医药学上可接受的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒剂。

[0070] 短语“医药学上可接受的盐”指的是抗BCMA-1抗体或其偶联物或与抗BCMA-1抗体一起施用的药剂的医药学上可接受的有机或无机盐。例示性盐包括硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐以及双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐))。医药学上可接受的盐可以涉及包括另一个分子,诸如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其它平衡离子。平衡离子可以是稳定母体化合物上的电荷的任何有机或无机部分。此外,医药学上可接受的盐在其结构中可以多于一个带电原子。多个带电原子是医药学上可接受的盐的一部分的情况可以具有多个平衡离子。因此,医药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电原子和/或一个或多个平衡离子。

[0071] 除非另外从上下文显而易见,否则术语“约”涵盖对功能特性没有显著影响的非实质性变化(例如,在误差或实验测量的界限内)。

具体实施方式

[0072] I. 概要

[0073] 本发明提供了特异性地结合至BCMA的单克隆抗体。所述抗体适用于治疗和诊断各种癌症和免疫病症以及检测BCMA。

[0074] II. 靶分子

[0075] 除非另有指示,否则BCMA意味着人类BCMA。例示性人类核酸和氨基酸序列由SEQ ID NO:1和2提供。除非另外从上下文显而易见,否则提及BMCA意味着至少蛋白质的胞外域(SEQ ID NO:2的残基约1-54)并且有时是完整蛋白质。同样地,除非另外从上下文显而易见,否则提及BAFF和APRIL以及其除BCMA以外的受体指的是野生型人类序列,例如,如Swiss

Prot数据库中所提供。

[0076] III. 本发明的抗体

[0077] A. 结合特异性和功能特性

[0078] SG16.17抗体是如实施例中所描述的特异性地结合至人类BCMA的大鼠单克隆抗体。在布达佩斯条约(Budapest Treaty)下于2005年8月15日制作ATCC寄存物。ATCC位于10801University Boulevard, Manassas, Va. 20110-2209, USA。为ATCC寄存物指派PTA-6937的入藏号。SG16.17抗体抑制BCMA与其配体、APRIL以及BAFF中的两者的结合。SG16.17抗体当连接至人类IgG1时引出ADCC, 结合至Fc γ 受体并且引出信号传导通过Fc γ 受体。SG16.17抗体还可以合并至抗体药物偶联物中以将所连接的药物递送至表达BCMA的细胞的内部。SG16.45抗体是特异性地结合至人类BCMA, 抑制其与其配体的结合并且可以将所连接的药物递送至表达BCMA的细胞的内部的另一种大鼠单克隆抗体。

[0079] 本发明提供了SG16.17抗体(指定为hSG16.17、cSG16.17或vSG16.17)和SG16.45(类似地指定)的人源化、嵌合以及镶饰形式。这类抗体通常保留上文所提到的SG16.17或SG16.45的一些或所有特性。对于任何给定的特性, 人源化、嵌合或镶饰抗体可以展现与大鼠SG16.17或SG16.45相比在实验误差内相同程度的或更大或更小的特性。大鼠SG16.17抗体的人源化、嵌合或镶饰形式的亲和力(即, K_a)可以大于大鼠SG16.17抗体的亲和力, 或与大鼠SG16.17抗体对人类BCMA的亲和力相比在五倍或两倍(即, 更大或更小)内。优选的人源化、嵌合或镶饰SG16.17抗体与大鼠SG16.17抗体结合至相同的表位和/或与大鼠SG16.17抗体竞争结合至人类BCMA。大鼠SG16.45抗体的人源化、嵌合或镶饰形式的亲和力(即, K_a)可以大于大鼠SG16.45抗体的亲和力, 或与大鼠SG16.45抗体对人类BCMA的亲和力相比在五倍或两倍(即, 更大或更小)内。优选的人源化、嵌合或镶饰SG16.45抗体与大鼠SG16.45抗体结合至相同的表位和/或与大鼠SG16.45抗体竞争结合至人类BCMA。

[0080] 如试管内、动物模型或临床试验中所示, 优选的人源化、嵌合以及镶饰抗体抑制癌症(例如, 细胞的生长、癌转移和/或对生物体的致死性)或B细胞介导的免疫病症。

[0081] B. 抗体

[0082] 人源化抗体是遗传工程改造的抗体, 其中来自非人类“供体”抗体的CDR移植至人类“接受体”抗体序列中(参看例如Queen, US 5,530,101和5,585,089; Winter, US 5,225,539; Carter, US 6,407,213; Adair, US 5,859,205; 以及Foote, US 6,881,557)。接受体抗体序列可以是例如成熟人类抗体序列、这类序列的复合、人类抗体序列的共有序列, 或种系区序列。对于SG16.17的人源化, 重链的优选接受体序列是种系 V_H 外显子 V_H1-2 并且对于J外显子(J_H)是外显子 J_H-3 。对于轻链, 优选的接受体序列是外显子 V_L1-12 和J外显子 J_K5 。对于SG16.45的人源化, 优选的重链接受体序列是HV3-23/HJ3 (SEQ ID NO:24) 并且优选的轻链接受体序列是KV3-20/KJ2 (SEQ ID NO:34)。

[0083] 因此, 人源化抗体是具有完全或实质上来自非人类供体抗体的至少四个CDR和完全或实质上来自人类抗体序列的可变区构架序列和恒定区(如果存在的话)的抗体。类似地, 人源化重链具有完全或实质上来自供体抗体重链的至少两个并且通常全部三个CDR和实质上来自人类重链可变区构架和恒定区序列的重链可变区构架序列和重链恒定区(如果存在的话)。类似地, 人源化轻链具有完全或实质上来自供体抗体轻链的至少两个并且通常全部三个CDR和实质上来自人类轻链可变区构架和恒定区序列的轻链可变区构架序列和轻

链恒定区(如果存在的话)。除了纳米抗体和dAb以外,人源化抗体包含人源化重链和人源化轻链。当至少60%、85%、90%、95%或100%的对应残基(如由Kabat定义)在相应的CDR之间相同时,人源化或人类抗体中的CDR实质上来自非人类抗体中的对应CDR或实质上与其相同。当至少70%、80%、85%、90%、95%或100%的由Kabat定义的对应该残基相同时,抗体链的可变区构架序列或抗体链的恒定区实质上分别来自人类可变区构架序列或人类恒定区。

[0084] 尽管人源化抗体常常合并来自小鼠抗体的全部六个CDR(优选地如由Kabat定义,但替代地如由IMGT、Chothia、复合Kabat-Chothia、AbM或Contact或其它常规定义来定义),但人源化抗体还可以用来自小鼠抗体的少于全部的CDR(例如,至少4个或5个CDR)制得(例如,Pascalis等,《免疫学杂志(J. Immunol.)》169:3076,2002;Vajdos等,《分子生物学杂志(Journal of Molecular Biology)》,320:415-428,2002;Iwahashi等,《分子免疫学(Mol. Immunol.)》36:1079-1091,1999;Tamura等,《免疫学杂志(Journal of Immunology)》,164:1432-1441,2000)。

[0085] 可以选择来自人类可变区构架残基的某些氨基酸用于基于其对CDR构象和/或与抗原结合的可能影响进行取代。这类可能影响的研究是通过建模、在特定位置处氨基酸的特征的检查、或特定氨基酸的取代或诱变的经验观测。

[0086] 举例来说,当氨基酸在鼠类可变区构架残基与所选人类可变区构架残基之间不同时,人类构架氨基酸可以由来自小鼠抗体的等效构架氨基酸取代,此时合理预期这种氨基酸:

[0087] (1) 直接非共价结合抗原;

[0088] (2) 与CDR区相邻;

[0089] (3) 以其它方式与CDR区相互作用(例如,在CDR区的约6 Å内);或

[0090] (4) 介导重链与轻链之间的相互作用。

[0091] 本发明提供了大鼠SG16.17抗体的人源化形式,其包括六个例示的人源化重链成熟可变区(hSG16.17 VH1-6)(SEQ ID No:11-16)和四个例示的人源化轻链成熟可变区(hSG16.17 VK2-5)(SEQ ID NO:19-22)。重和轻链可以按任何排列组合,其中包括hSG16.17 VH1、VH3或VH5中的任一者的排列是优选的。具有结合亲和力、与人类种系的百分比序列一致性、表达以及单体含量的百分比的最佳组合的排列是hSG16.17 VH3 VK2。这种抗体显示在实验误差内与大鼠SG16.17类似的亲和力、在重链与轻链可变区中与人类种系大于85%的序列一致性(因此,有资格在新INN指南下用于“人源化”命名)、在CHO细胞中的高表达以及单体的高比例。与大多数其它人源化抗体相比,hSG16.17 VH3 VK2与众不同之处在于具有许多可变区构架突变,其中人类接受体残基变成对应的大鼠残基(13),但还具有许多“正向”CDR突变,其中Kabat CDR中的大鼠残基变成人类接受体序列中的对应残基,使得总体上抗体与人类种系序列具有足够的序列一致性以在INN指南下归类为人源化。大多数先前的人源化抗体已经具有完全来自供体抗体的Kabat CDR。

[0092] 本发明提供了重链可变区与hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)显示至少90%的一致性并且轻链可变区与hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)至少90%一致的抗体。一些抗体显示与HV3至少95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性和与VK2至少95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。一些这类抗体包括hSG16.17 VH3(SEQ ID NO:13)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:60-62)和hSG16.17 VK2(SEQ ID NO:19)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:90-

92)。一些这类抗体包括hSG16.17 VH3 (SEQ ID NO:13)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:60-62)和hSG16.17 VK2 (SEQ ID NO:19)的三个Kabat CDR (SEQ ID NO:90-92),条件是位置H58可以由N或K占据,位置H60可以由A或N占据,位置H61可以由Q或E占据,位置H62可以由K或N占据,位置H64可以由Q或K占据,位置H65可以由G或T占据,位置L24可以由R或L占据,并且位置L53可以由S或R占据。优选地,位置H58、H60、H61、H62、H64以及H65分别由N、A、Q、K、Q以及G占据,并且L24和L53分别由R和S占据。这些所叙述的残基表示占据Kabat CDR内的位置的来自人类接受体序列的氨基酸。一些抗体具有人类Kabat CDR中的至少1、2、3、4、5、6、7或8个大鼠残基被来自人类接受体序列的对应残基置换。在一些抗体中,位置H58、H60、H61、H62、H64以及H65分别由N、A、Q、K、Q以及G占据,并且L24和L53分别由R和S占据。一些抗体包括至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个回复突变,表示可变区人类接受体序列残基被对应的大鼠残基置换。

[0093] 在一些抗体中,位置H20、H48、H69、H71、H73、H76、H80、H88、H91以及H93中的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11个分别由L、I、M、A、K、N、V、A、F以及T占据。在一些抗体中,位置L46、L48以及L87中的至少1、2或3个分别由V、V以及F占据。在一些抗体中,位置H20、H48、H69、H71、H73、H76、H80、H88、H91以及H93中的每一者分别由L、I、M、A、K、N、V、A、F以及T占据,并且L46、L48以及L87中的每一者分别由V、V以及F占据。

[0094] 在人源化抗体显示偏离例示的hSG16.17 VH3 VK2人源化抗体的任何变异的范围内,这种额外变异的一种可能性是可变区构架中的额外回复突变。在其它例示的人源化重或轻链成熟可变区中回复突变的任何或所有位置还可以由以下组成:由R占据的H8、由A占据的H67和由A占据的H78、由S占据的L40、由M占据的L78和由D占据的L85(即,1、2、3、4、5个或全部6个),或重链中由N占据的H38、由R占据的H40、由K占据的H73、由S占据的H82A和由T占据的H83的全部5个以及轻链中由K占据的L3和由I占据的L20中的1个或两个。然而,这类额外的回复突变不是优选的,因为其一般不改善亲和力并且引入更多的小鼠残基可能使得免疫原性的风险增加。

[0095] 另一种可能的变异是用设计例示的人源化抗体中所用的来自人类CDR序列,通常来自人类接受体序列的CDR的对应残基取代小鼠抗体的CDR中的更多或更少的残基。在一些抗体中,仅一部分CDR,即结合所需的CDR残基的子组,称为SDR,需要在人源化抗体中保留结合。不接触抗原并且不在SDR中的CDR残基可以基于根据其它定义处于CDR外的Kabat CDR的区,诸如Chothia高变环(Chothia,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》196:901,1987),通过分子建模和/或凭经验,或如Gonzales等,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》41:863(2004)中所描述来鉴别。在这类人源化抗体中,在一个或多个供体CDR残基不存在或略去整个供体CDR的位置处,占据这个位置的氨基酸可以是占据接受体抗体序列中的对应位置(通过Kabat编号)的氨基酸。接受体对CDR中的供体氨基酸的这类取代以纳入在内的数目反映了竞争性考虑因素的平衡。这类取代在减少人源化抗体中的小鼠氨基酸的数目并且因此降低潜在免疫原性中是潜在有利的。然而,取代还可以引起亲和力的变化,并且优选地避免亲和力的显著降低。还可以凭经验选择CDR内取代的位置和进行取代的氨基酸。

[0096] 尽管不是优选的,但其它氨基酸取代可以例如在不接触CDR的构架残基中或甚至在CDR内的一些潜在CDR接触残基氨基酸中进行。通常,在变体人源化序列中进行的置换关于所置换的hSG16.17 VH3 VK2氨基是保守的。优选地,相对于hSG16.17 VH3 VK2的置换(无

论是否保守)对人源化mAb的结合亲和力或效力,也就是说,其结合人类BCMA并且抑制癌细胞生长的能力没有实质性影响。

[0097] 变体通常与hSG16.17 VH3 VK2的重和轻链成熟可变区序列的不同之处在于少量(例如,在轻链或重链成熟可变区或两者中通常不多于1、2、3、5或10个)置换、缺失或插入。

[0098] 人源化重和轻链的其它优选组合包括hSG16.17 VH1 VK2、VH1 VK3、VH1 VK4、VH1 VK4、VH3 VK2、VH3 VK3、VH3 VK4和VH3 VK5以及VH5 VK2、VH5 VK3、VH5 VK4、VH5 VK5中的任一者,以及重和轻链可变区与这些抗体中的任一者的重和轻链可变区显示至少90、95、96、97、98或99%的一致性的人源化抗体。

[0099] 本发明提供了大鼠SG16.45抗体的人源化形式,其包括六个例示的人源化重链成熟可变区(hSG16.45 VH1-6)(SEQ ID NO:27-32)和四个例示的人源化轻链成熟可变区(hSG16.45 VK1、2、3和5)(SEQ ID NO:35-38)。重和轻链可以按任何排列组合,其中排列hSG16.45 VH5 VK2、VH1VK1以及VH1 VK5是优选的。hSG16.45 HV5 VK2显示在重链与轻链可变区中与人类种系大于85%的序列一致性(因此,有资格在新INN指南下用于“人源化”命名)、在CHO细胞中的高表达、单体的高比例,以及足够的结合尽管稍小于大鼠或嵌合SG16.45的结合。hSG16.45 VH5 VK2具有3个可变区回复突变(全部在重链中)和3个Kabat CDR正向突变,其中Kabat CDR中的大鼠残基变成人类接受体序列中的对应残基,使得总体上抗体与人类种系序列具有足够的序列一致性以在INN指南下归类为人源化。

[0100] 本发明提供了重链可变区与hSG16.45 VH5(SEQ ID NO:31)显示至少90%的一致性以及轻链可变区与hSG16.45 VK2至少90%一致的抗体。一些抗体显示与hSG16.45 VH5至少95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性和与VK2至少95%、96%、97%、98%或99%的序列一致性。一些这类抗体包括hSG16.45 VH5(SEQ ID NO:31)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:152-154)和hSG16.45 VK2(SEQ ID NO:36)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:179-181)。一些这类抗体包括hSG16.45 VH5(SEQ ID NO:31)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:152-154)和hSG16.45 VK2(SEQ ID NO:36)的三个Kabat CDR(SEQ ID NO:179-181),条件是位置H50可以由A或S占据,并且位置L24可以由R或L占据,并且位置L26可以由S或T占据。优选地,位置H50由A占据,并且位置L24和L26由R和S占据。这些所叙述的残基表示占据Kabat CDR内的位置的来自人类接受体序列的氨基酸。一些抗体具有人类Kabat CDR中的至少1、2或3个大鼠残基被来自人类接受体序列的对应残基置换。在一些抗体中,位置H50、L24以及L26分别由A、R以及S占据。一些抗体包括至少1、2或3个回复突变,表示可变区人类接受体序列残基被对应的大鼠残基置换。

[0101] 在一些抗体中,位置H30、H93以及H94中的至少1、2或3个分别由N、T以及S占据。在一些抗体中,位置H30、H93以及H94中的每一者分别由N、T以及S占据。

[0102] 在人源化抗体显示偏离例示的hSG16.45 VH5 VK2人源化抗体的任何变异的范围内,这种额外变异的一种可能性是可变区构架中的额外回复突变。在其它例示的人源化重或轻链成熟可变区中回复突变的任何或所有位置还可以由以下组成:分别由I、I、N以及V占据的H37、H48、H76、H107(即,1、2、3或4个),和/或分别由A、V、I、H、V、Y以及M占据的L14、L19、L21、L38、L58、L71以及L78中的1、2、3、4、5、6或7个。然而,这类额外的回复突变不是优选的,因为其一般不改善亲和力并且引入更多的小鼠残基可能使得免疫原性的风险增加。

[0103] 另一种可能的变异是用设计例示的人源化抗体中所用的来自人类CDR序列,通常

来自人类接受体序列的CDR的对应残基取代小鼠抗体的CDR中的更多或更少的残基。在一些抗体中,仅一部分CDR,即结合所需的CDR残基的子组,称为SDR,需要在人源化抗体中保留结合。不接触抗原并且不在SDR中的CDR残基可以基于根据其它定义处于CDR外的Kabat CDR的区,诸如Chothia高变环(Chothia,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》196:901,1987),通过分子建模和/或凭经验,或如Gonzales等,《分子免疫学(Mol.Immunol.)》41:863(2004)中所描述来鉴别。在这类人源化抗体中,在一个或多个供体CDR残基不存在或略去整个供体CDR的位置处,占据这个位置的氨基酸可以是占据接受体抗体序列中的对应位置(通过Kabat编号)的氨基酸。接受体对CDR中的供体氨基酸的这类取代以纳入在内的数目反映了竞争性考虑因素的平衡。这类取代在减少人源化抗体中的小鼠氨基酸的数目并且因此降低潜在免疫原性中是潜在有利的。然而,取代还可以引起亲和力的变化,并且优选地避免亲和力的显著降低。还可以凭经验选择CDR内取代的位置和进行取代的氨基酸。

[0104] 尽管不是优选的,但其它氨基酸取代可以例如在不接触CDR的构架残基中或甚至在CDR内的一些潜在CDR接触残基氨基酸中进行。通常,在变体人源化序列中进行的置换关于所置换的hSG16.45 VH3 VK2是保守的。优选地,相对于hSG16.45 VH5 VK2的置换(无论是否保守)对人源化mAb的结合亲和力或效力,也就是说,其结合人类BCMA并且抑制癌细胞生长的能力没有实质性影响。

[0105] 变体通常与SG16.45 VH5 VK2的重和轻链成熟可变区序列的不同之处在于少量(例如,在轻链或重链成熟可变区或两者中通常不多于1、2、3、5或10个)置换、缺失或插入。

[0106] 人源化重和轻链的其它优选组合包括hSG16.45 VH1 VK1和VH1 VK5中的任一者,以及重和轻链可变区与这些抗体中的任一者的重和轻链可变区显示至少90、95、96、97、98或99%的一致性的人源化抗体。

[0107] C. 恒定区的选择

[0108] 人源化抗体的重和轻链可变区可以连接至人类恒定区的至少一部分。恒定区的选择部分取决于抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬和/或补体依赖性细胞毒性是否是需要的。举例来说,人类同位素IgG1和IgG3具有强的补体依赖性细胞毒性,人类同种型IgG2具有弱的补体依赖性细胞毒性,并且人类IgG4缺乏补体依赖性细胞毒性。人类IgG1和IgG3相比人类IgG2和IgG4还诱导更强的细胞介导的效应功能。轻链恒定区可以是 λ 或 κ 。抗体可以表示为含有两个轻链和两个重链的四聚体,表示为独立的重链、轻链,表示为Fab、Fab'、F(ab')₂以及Fv,或表示为重和轻链可变域经由间隔子连接的单链抗体。

[0109] 人类恒定区在不同个体之间显示同种异型变异和同族同种异型变异,也就是说,恒定区在不同个体中在一个或多个多态位置处可以不同。同族同种异型与同种异型的不同之处在于识别同族同种异型的血清结合至一个或多个其它同种型的非多态区。例示性野生型人类 κ 和IgG1恒定区序列(后者有或没有C端赖氨酸)在SEQ ID NO:3-5中提供。

[0110] 在轻和/或重链的氨基或羧基端处的一个或数个氨基酸,诸如重链的C端赖氨酸,可以在一定比例或所有分子中缺少或衍生。取代可以在恒定区中进行以减少或增加效应功能,诸如补体介导的细胞毒性或ADCC(参看例如Winter等,美国专利号5,624,821;Tso等,美国专利号5,834,597;以及Lazar等,《美国国家科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)》103:4005,2006),或延长在人类中的半衰期(参看例如Hinton等,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》279:6213,2004)。

[0111] 例示性取代包括原生氨基酸至半胱氨酸残基的氨基酸取代,所述半胱氨酸残基在氨基酸位置234、235、237、239、267、298、299、326、330或332处引入,优选的是在人类IgG1同种型中的S239C突变(编号是根据EU索引(Kabat,《免疫学关注的蛋白序列(Sequences of Proteins of Immunological Interest)》(National Institutes of Health,Bethesda, MD,1987和1991);参看US 20100158909,其以引用的方式并入本文中)。具有S239C并且有和没有C端赖氨酸的重链恒定区的序列由SEQ ID NO:6和7提供。额外半胱氨酸残基的存在允许链间二硫键形成。这种链间二硫键形成可以引起位阻,从而降低Fc区-Fc γ R结合相互作用的亲和力。引入IgG恒定区的Fc区中或最接近所述Fc区的半胱氨酸残基还可以充当偶联至治疗剂的位点(即,使用诸如药物的马来酰亚胺衍生物的硫醇特异性试剂偶合细胞毒性药物)。治疗剂的存在引起位阻,从而进一步降低Fc区-Fc γ R结合相互作用的亲和力。在位置234、235、236和/或237中的任一者处的其它取代降低Fc γ 受体,特别是Fc γ RI受体的亲和力(参看例如US 6,624,821、US 5,624,821)。突变的优选组合是S239D、A330L以及I332E,其增加Fc域对Fc γ RIIIA的亲和力并且因此增加ADCC。

[0112] 抗体的体内半衰期还可以影响其效应功能。可以增加或减小抗体的半衰期以修饰其治疗活性。FcRn是结构上类似于与 β 2-微球蛋白非共价缔合的MHC I类抗原的受体。FcRn调控IgG的分解代谢和其跨越组织的胞吞转运(Ghetie和Ward,2000,《免疫学年鉴(Annu.Rev.Immunol.)》18:739-766;Ghetie和Ward,2002,《免疫学研究(Immunol.Res.)》25:97-113)。IgG-FcRn相互作用在pH 6.0(细胞内囊泡的pH)下但不在pH 7.4(血液的pH)下发生;这种相互作用使IgG能够再循环回到循环中(Ghetie和Ward,2000,《免疫学年鉴(Ann.Rev.Immunol.)》18:739-766;Ghetie和Ward,2002,《免疫学研究(Immunol.Res.)》25:97-113)。涉及于FcRn结合中的人类IgG1上的区域已经定位(Shields等,2001,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》276:6591-604)。在人类IgG1的位置Pro238、Thr256、Thr307、Gln311、Asp312、Glu380、Glu382或Asn434处的丙氨酸取代增强FcRn结合(Shields等,2001,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》276:6591-604)。带有这些取代的IgG1分子具有更长的血清半衰期。因此,这些修饰的IgG1分子与未修饰的IgG1相比经过更长的时间段可以能够执行其效应功能,并且因此发挥其治疗功效。用于增加结合至FcRn的其它例示性取代包括在位置250处的Gln和/或在位置428处的Leu。EU编号用于恒定区中的所有位置。

[0113] 共价衔接至保守Asn297的寡糖涉及于IgG的Fc区结合Fc γ R的能力中(Lund等,1996,《免疫学杂志(J.Immunol.)》157:4963-69;Wright和Morrison,1997,《生物技术趋势(Trends Biotechnol.)》15:26-31)。IgG上的这种糖型的工程改造可以显著改善IgG介导的ADCC。将等分N-乙酰葡萄糖胺修饰(Umana等,1999,《自然生物技术(Nat.Biotechnol.)》17:176-180;Davies等,2001,《生物技术与生物工程(Biotech.Bioeng.)》74:288-94)添加至这种糖型或从这种糖型去除岩藻糖(Shields等,2002,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》277:26733-40;Shinkawa等,2003,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》278:6591-604;Niwa等,2004,《癌症研究(Cancer Res.)》64:2127-33)是IgG Fc工程改造的两个实例,这种工程改造改善IgG Fc与Fc γ R之间的结合,从而增强Ig介导的ADCC活性。

[0114] 人类IgG1 Fc区的溶剂暴露的氨基酸的系统取代已经产生了具有改变的Fc γ R结合亲和力的IgG变体(Shields等,2001,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》276:6591-604)。当与亲本IgG1相比时,涉及在Thr256/Ser298、Ser298/Glu333、Ser298/Lys334或Ser298/

Glu333/Lys334处至Ala的取代的这些变体的子组展示了对Fc γ R的结合亲和力与ADCC活性的增加(Shields等,2001,《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》276:6591-604;Okazaki等,2004,《分子生物学杂志(J.Mol.Biol.)》336:1239-49)。

[0115] 抗体的补体固定活性(C1q结合与CDC活性)可以通过在Lys326和Glu333处的取代来改善(Idusogie等,2001,《免疫学杂志(J.Immunol.)》166:2571-2575)。在人类IgG2骨架上的相同取代可以使不良结合至C1q并且严重缺乏补体活化活性的抗体同种型转化成可以结合C1q并且介导CDC的同种型(Idusogie等,2001,《免疫学杂志(J.Immunol.)》166:2571-75)。数种其它方法也已经应用于改善抗体的补体固定活性。举例来说,IgM的18-氨基酸羧基端尾片至IgG的羧基端的移植大大增强其CDC活性。这甚至在通常不具有可检测到的CDC活性的IgG4下也观测到(Smith等,1995,《免疫学杂志(J.Immunol.)》154:2226-36)。而且,用Cys取代位于IgG1重链的羧基端附近的Ser444诱导IgG1的尾对尾二聚,其CDC活性比单体IgG1增加200倍(Shopes等,1992,《免疫学杂志(J.Immunol.)》148:2918-22)。另外,对C1q具有特异性的双特异性双体抗体构建体也赋予CDC活性(Kontermann等,1997,《自然生物技术(Nat.Biotech.)》15:629-31)。

[0116] 补体活性可以通过使重链的氨基酸残基318、320以及322中的至少一者突变成具有不同侧链的残基(诸如Ala)来降低。诸如Gly、Ile、Leu或Val的其它烷基取代的非离子残基或诸如Phe、Tyr、Trp以及Pro的芳香族非极性残基替代三个残基中的任一者也减少或消除C1q结合。Ser、Thr、Cys以及Met可以在残基320和322而不是318处使用以减少或消除C1q结合活性。318(Glu)残基由极性残基置换可以修饰但不消除C1q结合活性。用Ala置换残基297(Asn)得以去除溶解活性,但仅稍稍降低对C1q的亲和力(约弱三倍)。这种改变破坏糖基化位点和补体活化所需的碳水化合物的存在。在这个位点处的任何其它取代也破坏糖基化位点。以下突变和其任何组合也减少C1q结合:D270A、K322A、P329A以及P311S(参看WO 06/036291)。

[0117] 提及人类恒定区包括具有任何天然同种异型或占据天然同种异型中的多态位置的残基的任何排列的恒定区。而且,相对于天然人类恒定区至多1、2、5或10个突变可以存在,诸如上文所指示的减少Fc γ 受体结合或增加与FcRN的结合的那些。

[0118] D. 重组抗体的表达

[0119] 人源化、嵌合或镶饰抗体通常通过重组表达产生。重组多核苷酸构建体通常包括可操作地连接至抗体链的编码序列的表达控制序列,包括天然相关的或异源启动子区。优选地,表达控制序列是能够转化或转染真核宿主细胞的载体中的真核启动子系统。一旦载体已经合并至适当宿主中,宿主即维持在适合于核苷酸序列的高水平表达以及交叉反应抗体的收集和纯化的条件下。

[0120] 哺乳动物细胞是用于表达编码免疫球蛋白或其片段的核苷酸区段的优选宿主。参看Winnacker,《从基因到克隆(From Genes to Clones)》,(VCH Publishers,NY,1987)。能够分泌完整异源蛋白的许多适合的宿主细胞系在本领域中已经开发,并且包括CHO细胞系(例如,DG44)、各种COS细胞系、HeLa细胞、HEK293细胞、L细胞,以及非抗体产生骨髓瘤,包括Sp2/0和NS0。优选地,细胞是非人类的。用于这些细胞的表达载体可以包括表达控制序列,诸如复制起点、启动子、增强子(Queen等,《免疫学评论(Immunol.Rev.)》89:49(1986)),以及必需的加工信息位点,诸如核糖体结合位点、RNA剪接位点、多腺苷酸化位点以及转录终

止序列。优选的表达控制序列是来源于内源基因、巨细胞病毒、SV40、腺病毒、牛乳头瘤病毒等等的启动子。参看Co等,《免疫学杂志(J.Immunol.)》148:1149(1992)。

[0121] 一旦表达,抗体即可以根据本领域的标准程序,包括HPLC纯化、柱色谱法、凝胶电泳等等来纯化(一般参看Scopes,《蛋白质纯化(Protein Purification)》(Springer-Verlag,NY,1982))。

[0122] E.糖基化变体

[0123] 抗体可以在其恒定区中的保守位置处糖基化(Jefferis和Lund, (1997)《化学与免疫学(Chem.Immunol.)》65:111-128;Wright和Morrison, (1997)《生物技术趋势(TibTECH)》15:26-32)。免疫球蛋白的寡糖侧链影响蛋白质的功能(Boyd等, (1996)《分子免疫学(Mol.Immunol.)》32:1311-1318;Wittwe和Howard, (1990)《生物化学(Biochem.)》29:4175-4180),以及可以影响糖蛋白的构象和所呈现的三维表面的糖蛋白部分之间的分子内相互作用(Jefferis和Lund,同上;Wyss和Wagner, (1996)《生物技术新见(Current Opin.Biotech.)》7:409-416)。寡糖还可以用以使给定的糖蛋白基于特异性识别结构靶向某些分子。举例来说,已经报导了在去半乳糖基化IgG中,寡糖部分‘抛’出CH2间空间并且末端N-乙酰葡萄糖胺残基变得可用以结合甘露糖结合蛋白(Malhotra等, (1995)《自然医学(Nature Med.)》1:237-243)。由糖肽酶从中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生的CAMPATH-1H(识别人类淋巴细胞的CDw52抗原的重组人源化鼠类单克隆IgG1抗体)去除寡糖使得补体介导的溶解(CMCL)完全减少(Boyd等, (1996)《分子免疫学(Mol.Immunol.)》32:1311-1318),而使用神经氨酸酶选择性去除唾液酸残基使得DMCL无损失。还已经报导了抗体的糖基化影响抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。特别地,报导了具有 $\beta(1,4)$ -N-乙酰葡萄糖氨基转移酶III(GnTIII),一种催化等分GlcNAc形成的糖基转移酶的四环素调控表达的CHO细胞具有改善的ADCC活性(Umana等(1999)《成熟生物技术(Mature Biotech.)》17:176-180)。

[0124] 抗体的糖基化通常是N-连接或O-连接的。N-连接指的是碳水化合物部分附接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸(其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸)是用于碳水化合物部分酶促附接至天冬酰胺侧链的识别序列。因此,多肽中这些三肽序列中的任一者的存在创造了潜在的糖基化位点。O-连接的糖基化指的是糖类N-乙酰半乳糖胺、半乳糖或木糖之一附接至羟基氨基酸,最先是丝氨酸或苏氨酸,不过也可以使用5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸。

[0125] 抗体的糖基化变体是抗体的糖基化模式改变的变体。改变意味着缺失抗体中所发现的一个或多个碳水化合物部分,添加一个或多个碳水化合物部分至抗体,改变糖基化的组成(糖基化模式)、糖基化的程度,等等。

[0126] 糖基化位点添加至抗体可以通过改变氨基酸序列以使得其含有上文所描述的三肽序列中的一者或多者来实现(对于N-连接的糖基化位点)。改变还可以通过一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基添加至原始抗体的序列或由一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基取代来制造(对于O-连接的糖基化位点)。类似地,糖基化位点的去除可以通过抗体的原生糖基化位点内的氨基酸改变来实现。

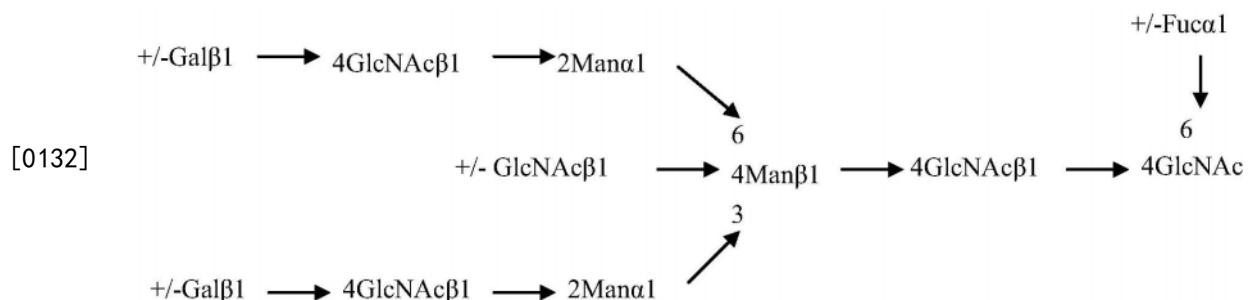
[0127] 氨基酸序列通常通过改变基础核酸序列来改变。这些方法包括从天然来源分离(在天然产生的氨基酸序列变体的情况下)或通过早先制备的变体或抗体的非变体型的寡核苷酸介导的(或定点)诱变、PCR诱变以及盒式诱变制备。

[0128] 抗体的糖基化(包括糖基化模式)还可以在不改变氨基酸序列或基础核苷酸序列的情况下改变。糖基化在很大程度上取决于用于表达抗体的宿主细胞。因为用于表达作为潜在治疗剂的重组糖蛋白,例如抗体的细胞类型很少是原生细胞,所以可以预期抗体的糖基化模式中的显著变异。参看例如Hse等,(1997)《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》272:9062-9070。除了宿主细胞的选择以外,影响在重组产生抗体期间糖基化的因素包括生长方式、培养基配方、培养密度、加氧、pH、纯化方案等等。已经提出了各种方法来改变在特定宿主生物体中达成的糖基化模式,包括引入或过度表达寡糖产生中所涉及的某些酶(美国专利号5047335、5510261、5278299)。糖基化或某些类型的糖基化可以从糖蛋白酶促去除,例如,使用内切糖苷酶H(Endo H)。另外,重组宿主细胞可以经过遗传工程改造,例如,使得在加工某些类型的多糖中有缺陷。这些和类似的技术在本领域中是众所周知的。

[0129] 抗体的糖基化结构可以通过碳水化合物分析的常规技术容易地分析,包括凝集素色谱法、NMR、质谱法、HPLC、GPC、单糖组成分析、依序酶促消化,以及HPAEC-PAD,其使用高pH阴离子交换色谱法以基于电荷分离寡糖。释放寡糖用于分析目的的方法也是已知的,并且包括(不限于)酶促处理(通常使用肽-N-糖苷酶F/内切-β-半乳糖苷酶进行)、使用苛刻的碱性环境消除以释放主要O-连接的结构,以及使用无水肼的化学方法以释放N-连接与O-连接的寡糖。

[0130] 抗体的糖基化修饰的优选形式是降低的核心岩藻糖基化。“核心岩藻糖基化”指的是在N-连接的聚糖的还原末端处添加岩藻糖(“岩藻糖基化”)至N-乙酰葡萄糖胺(“GlcNAc”)。

[0131] “复合N-糖苷连接的糖链”通常结合至天冬酰胺297(根据Kabat的编号)。如本文所用的复合N-糖苷连接的糖链具有双触角复合糖链,主要具有以下结构:



[0133] 其中±指示糖分子可以存在或不存在,并且数字指示糖分子之间的连接位置。在上述结构中,结合至天冬酰胺的糖链末端称为还原末端(在右侧),并且相对侧称为非还原末端。岩藻糖通常结合至还原末端的N-乙酰葡萄糖胺(“GlcNAc”),通常经由α1,6键(GlcNAc的6-位置连接至岩藻糖的1-位置)。“Gal”指的是半乳糖,并且“Man”指的是甘露糖。

[0134] “复合N-糖苷连接的糖链”包括1)复合型,其中核心结构的非还原末端侧具有半乳糖-N-乙酰葡萄糖胺(也称作“gal-GlcNAc”)的一个或多个分支并且Gal-GlcNAc的非还原末端侧任选地具有唾液酸、等分N-乙酰葡萄糖胺等等;或2)杂交型,其中核心结构的非还原末端侧具有高甘露糖N-糖苷连接的糖链和复合N-糖苷连接的糖链的两个分支。

[0135] 在一些实施方案中,“复合N-糖苷连接的糖链”包括复合型,其中核心结构的非还原末端侧具有半乳糖-N-乙酰葡萄糖胺(也称作“gal-GlcNAc”)的零个、一个或多个分支并且Gal-GlcNAc的非还原末端侧任选地进一步具有诸如唾液酸、等分N-乙酰葡萄糖胺等的结构。

[0136] 根据本发明方法,通常仅少量的岩藻糖合并至人源化、嵌合或镶饰SG16.17或SG16.45抗体的复合N-糖苷连接的糖链中。举例来说,在各种实施方案中,小于约60%、小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%或小于约3%的抗体分子具有由岩藻糖进行的核心岩藻糖基化。在一些实施方案中,约2%的抗体分子具有由岩藻糖进行的核心岩藻糖基化。

[0137] 在某些实施方案中,仅少量的岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的代谢物或产物)合并至复合N-糖苷连接的糖链中。举例来说,在各种实施方案中,小于约60%、小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约20%、小于约15%、小于约10%、小于约5%或小于约3%的人源化、嵌合或镶饰SG16.17或SG16.45抗体具有由岩藻糖类似物或岩藻糖类似物的代谢物或产物进行的核心岩藻糖基化。在一些实施方案中,约2%的人源化、嵌合或镶饰SG16.17抗体具有由岩藻糖类似物或岩藻糖类似物的代谢物或产物进行的核心岩藻糖基化。

[0138] 通过孵育抗体产生细胞与岩藻糖类似物制造非岩藻糖基化抗体的方法描述于例如W02009/135181中。简单地说,在岩藻糖类似物或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物存在下孵育已经工程改造以表达人源化、嵌合或镶饰SG16.17抗体的细胞。细胞内代谢物可以是例如GDP修饰的类似物或完全或部分去酯化的类似物。产物可以是例如完全或部分去酯化的类似物。在一些实施方案中,岩藻糖类似物可以抑制岩藻糖补救路径中的酶。举例来说,岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物)可以抑制岩藻糖激酶或GDP-岩藻糖-焦磷酸化酶的活性。在一些实施方案中,岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物)抑制岩藻糖基转移酶(优选的是1,6-岩藻糖基转移酶,例如FUT8蛋白)。在一些实施方案中,岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物)可以抑制岩藻糖的从头合成路径中的酶的活性。举例来说,岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物)可以抑制GDP-甘露糖4,6-脱水酶和/或GDP-岩藻糖合成酶的活性。在一些实施方案中,岩藻糖类似物(或岩藻糖类似物的细胞内代谢物或产物)可以抑制岩藻糖转运体(例如,GDP-岩藻糖转运体)。

[0139] 在一个实施方案中,岩藻糖类似物是2-氟岩藻糖。使用生长培养基中的岩藻糖类似物和其它岩藻糖类似物的方法在例如W0/2009/135181中公开,其以引用的方式并入本文中。

[0140] 对细胞系进行工程改造以降低核心岩藻糖基化的其它方法包括基因敲除、基因敲入以及RNA干扰(RNAi)。在基因敲除中,编码FUT8(α 1,6-岩藻糖基转移酶)的基因灭活。FUT8催化岩藻糖基残基从GDP-岩藻糖转移至N-聚糖的Asn-连接(N-连接)的GlcNAc的位置6。FUT8据报导是负责在Asn297处添加岩藻糖至N-连接的双触角碳水化合物的唯一酶。基因敲入添加编码诸如GNTIII或高尔基 α 甘露糖苷酶II的酶的基因。细胞中这类酶的水平增加使单克隆抗体从岩藻糖基化路径改道(使得核心岩藻糖基化减少),并且具有增加量的等分N-乙酰葡萄糖胺。RNAi通常还靶向FUT8基因表达,使得mRNA转录物水平减少或完全敲除基因表达。这些方法中的任一者可以用于产生将能够产生非岩藻糖基化抗体,例如人源化、嵌合或镶饰SG16.17抗体的细胞系。

[0141] 许多方法可用于确定抗体上的岩藻糖基化的量。方法包括例如经由PLRP-S色谱法的LC-MS和电喷雾电离四极杆TOF MS。

[0142] IV. 核酸

[0143] 本发明进一步提供了编码上文所描述的人源化重和轻链中的任一者的核酸。通常,核酸还编码融合至成熟重和轻链的信号肽。核酸上的编码序列可以与调控序列可操作地连接以确保编码序列的表达,所述调控序列诸如启动子、增强子、核糖体结合位点、转录终止信号等等。编码重和轻链的核酸可以呈分离的形式出现或可以克隆至一个或多个载体中。核酸可以通过例如重叠寡核苷酸的固相合成或PCR来合成。编码重和轻链的核酸可以连接成一个相连的核酸,例如在表达载体内,或可以是独立的,例如各自克隆至其自身的表达载体中。

[0144] V. 抗体药物偶联物

[0145] 抗BCMA抗体可以偶联至细胞毒性部分以形成抗体-药物偶联物(ADC)。用于偶联至抗体的特别适合的部分是细胞毒性剂(例如,化学治疗剂)、前药转化酶、放射性同位素或化合物、或毒素(这些部分统称作治疗剂或药物)。举例来说,抗BCMA抗体可以偶联至细胞毒性剂,诸如化学治疗剂或毒素(例如,细胞抑制或杀细胞剂,诸如相思豆毒素、蓖麻毒素A、假单胞菌外毒素或白喉毒素)。细胞毒性剂的适用种类的实例包括例如DNA小沟结合剂、DNA烷基化剂以及微管蛋白抑制剂。例示性细胞毒性剂包括例如澳瑞他汀(auristatin)、喜树碱(camptothecin)、倍癌霉素(duocarmycin)、依托泊苷(etoposide)、美登素(maytansine)和类美登素(maytansinoid)(例如,DM1和DM4)、紫杉烷(taxane)、苯二氮平(例如,吡咯并[1,4]苯二氮平(PBD)、吲哚啉并苯二氮平和恶唑烷并苯二氮平)以及长春花生物碱。使治疗剂偶联至蛋白质并且特别地偶联至抗体的技术是众所周知的。(参看例如Alley等,《化学生物学新见(Current Opinion in Chemical Biology)》2010 14:1-9;Senter,《癌症杂志(Cancer J.)》,2008,14(3):154-169。)

[0146] 治疗剂(例如,细胞毒性剂)可以按降低其活性的方式偶联至抗体,除非其从抗体脱离(例如,通过水解、通过抗体降解或通过裂解剂)。这种治疗剂可以经由连接子附接至抗体。偶联至连接子的治疗剂在本文中也可称作药物连接子。连接子的性质可以广泛变化。组成连接子的组分在其特征的基础上选择,所述特征可以部分地由偶联物所递送的位点处的条件决定。

[0147] 治疗剂可以用可裂解连接子附接至抗体,所述可裂解连接子对抗BCMA表达癌细胞的细胞内环境中的裂解敏感,但对细胞外环境并不实质上敏感,以使得偶联物当由抗BCMA表达癌细胞内化(例如,在核内体中或例如借助于pH敏感性或蛋白酶敏感性、在溶酶体环境中或在小窝环境中)时从抗体裂解。治疗剂还可以用不可裂解连接子附接至抗体。

[0148] 如所指示,连接子可以包含可裂解单元。在一些这类实施方案中,选择可裂解单元的结构和/或序列以使得其通过存在于靶位点(例如,靶细胞)处的酶的作用而裂解。在其它实施方案中,还可以使用通过pH的变化(例如,酸或碱不稳定的)、温度的变化或在照射后(例如,光不稳定的)可裂解的可裂解单元。

[0149] 在一些实施方案中,可裂解单元可以包含一个氨基酸或相连的氨基酸序列。氨基酸序列可以是酶的靶底物。

[0150] 在一些方面,可裂解单元是肽基单元并且长度是至少两个氨基酸。裂解剂可以包括组织蛋白酶B和D以及纤溶酶(参看例如Dubowchik和Walker,1999,《药理学与治疗学(Pharm. Therapeutics)》83:67-123)。最典型的是由存在于抗BCMA表达细胞中的酶可裂解的可裂解单元,即,酶可裂解连接子。因此,连接子可以由细胞内肽酶或蛋白酶,包括溶酶体

或核内体蛋白酶裂解。举例来说,可以使用由硫醇依赖性蛋白酶组织蛋白酶-B可裂解的连接子,其在癌组织中高度表达(例如,包含Phe-Leu或Val-Cit肽或Val-Ala肽的连接子)。

[0151] 在一些实施方案中,连接子将包含可裂解单元(例如,肽基单元)并且可裂解单元将直接偶联至治疗剂。在其它实施方案中,可裂解单元将经由额外的功能单元,例如自分解间隔子单元或非自分解间隔子单元偶联至治疗剂。非自分解间隔子单元是在可裂解单元(例如,氨基酸)从抗体药物偶联物裂解之后一部分或全部间隔子单元保持结合至药物单元的间隔子单元。为了释放药物,单独的水解反应在靶细胞内发生以使间隔子单元从药物裂解。

[0152] 使用自分解间隔子单元,在药物不需要独立的水解步骤的情况下释放药物。在连接子包含可裂解单元和自分解基团的一个实施方案中,可裂解单元通过酶的作用可裂解,并且在可裂解单元裂解之后,自分解基团释放治疗剂。在一些实施方案中,连接子的可裂解单元一端将直接或间接偶联至治疗剂并且另一端将直接或间接偶联至抗体。在一些这类实施方案中,可裂解单元一端将直接或间接(例如,经由自分解或非自分解间隔子单元)偶联至治疗剂并且另一端将经由延伸子单元偶联至抗体。延伸子单元将抗体连接至药物和/或药物连接子的其余部分。在一个实施方案中,抗体与药物或药物连接子的其余部分之间的连接是经由马来酰亚胺基,例如,经由马来酰亚胺基己酰基连接子。在一些实施方案中,抗体将经由二硫化物连接至药物,例如,二硫化物连接的类美登素偶联SPDB-DM4和SPP-DM1。

[0153] 抗体与连接子之间的连接可以经由许多不同途径,例如,通过硫醚键、通过二硫键、通过酰胺键或通过酯键。在一个实施方案中,抗BCMA抗体与连接子之间的连接在抗体的半胱氨酸残基的硫醇基与连接子的马来酰亚胺基之间形成。在一些实施方案中,在与连接子的官能团反应之前抗体的链间键转化成游离硫醇基。在一些实施方案中,将半胱氨酸残基引入抗体的重或轻链中并且与连接子反应。在抗体重或轻链中通过取代插入半胱氨酸的位置包括公布的美国申请号2007-0092940和国际专利公布W02008070593中所描述的那些,其各自以全文并且出于所有目的以引用的方式并入本文中。

[0154] 在一些实施方案中,抗体-药物偶联物具有下式I:

[0155] $L-(LU-D)_p \quad (I)$

[0156] 其中L是抗BCMA抗体,LU是连接子单元,并且D是药物单元(即,治疗剂)。下标p在1至20的范围内。这类偶联物包含经由连接子共价连接至至少一个药物的抗BCMA抗体。连接子单元一端连接至抗体并且另一端连接至药物。

[0157] 载药量由每个抗体的药物分子数p表示。载药量可以在每个抗体1至20个药物单元(D)的范围内。在一些方面,下标p将在1至20的范围内(即,1至20的整数与非整数值)。在一些方面,下标p将是1至20的整数,并且将表示单一抗体上药物-连接子的数目。在其它方面,p表示每个抗体的药物-连接子分子的平均数,例如,反应混合物或组合物(例如,医药组合物)中每个抗体的药物-连接子的平均数,并且可以是整数或非整数值。因此,在一些方面,对于组合物(例如,医药组合物),p表示组合物中抗体-药物偶联物的平均载药量,并且p在1至20的范围内。

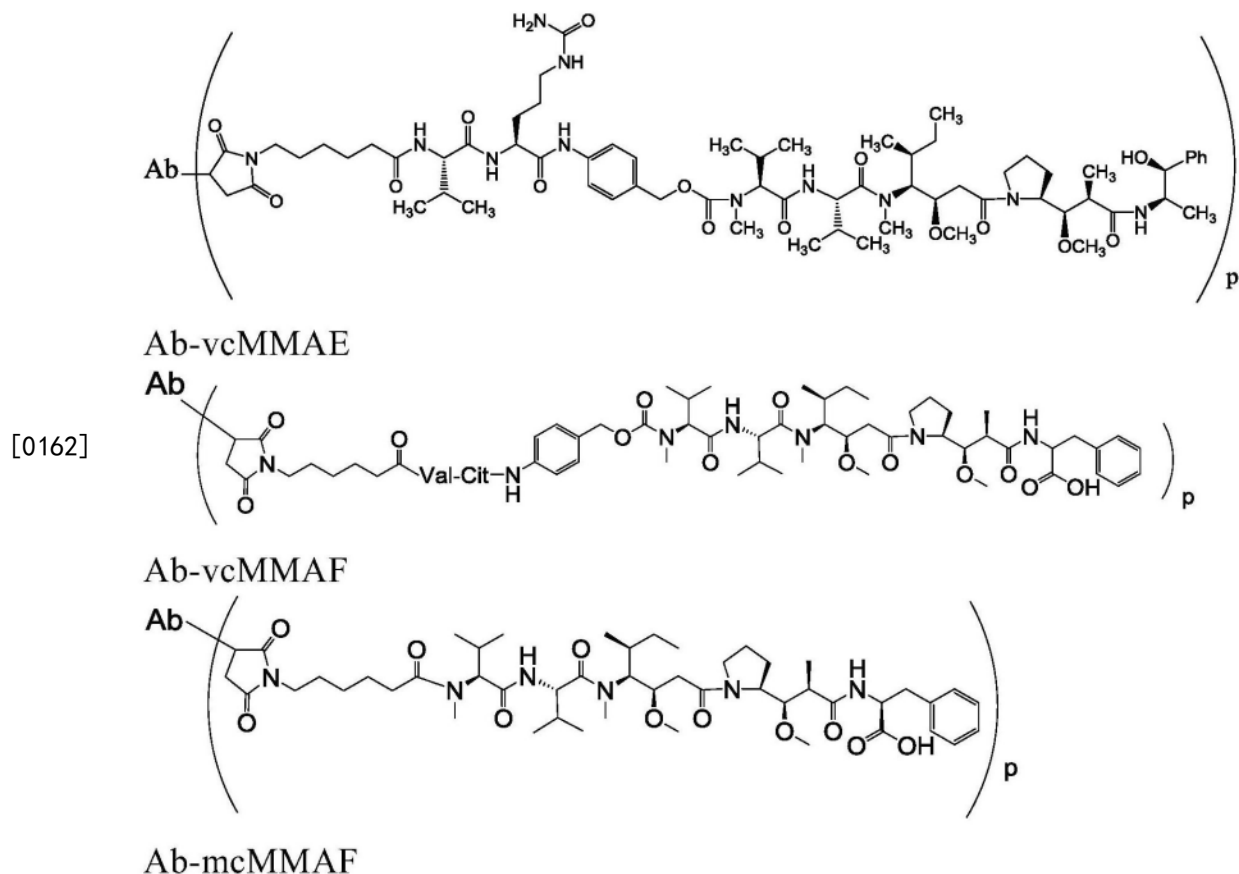
[0158] 在一些实施方案中,p是每个抗体约1个至约8个药物。在一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中,p是2。在一些实施方案中,p是每个抗体约2个至约8个药物。在一些实施方案中,p是每个抗体约2个至约6个、2个至约5个、或2个至约4个药物。在一些实施方案中,p是

每个抗体约2个、约4个、约6个或约8个药物。

[0159] 来自偶联反应的制剂中每个抗体单元的药物平均数可以通过常规方式,诸如质谱法、ELISA检验、HIC以及HPLC来表征。还可以确定以p为依据的偶联物的定量分布。

[0160] 例示性抗体-药物偶联物包括基于澳瑞他汀的抗体-药物偶联物,即,药物组分是澳瑞他汀药物的偶联物。澳瑞他汀结合微管蛋白,已经显示干扰微管动力学以及核和细胞分裂,并且具有抗癌活性。通常,基于澳瑞他汀的抗体-药物偶联物包含澳瑞他汀药物与抗BCMA抗体之间的连接子。澳瑞他汀可以在适合于偶联至连接子的任何位置处连接至抗BCMA抗体。连接子可以是例如可裂解连接子(例如,肽基连接子)或不可裂解连接子(例如,通过抗体的降解释放的连接子)。澳瑞他汀可以是澳瑞他汀E或其衍生物。澳瑞他汀可以是例如在澳瑞他汀E与酮酸之间形成的酯。举例来说,澳瑞他汀E可以分别与对乙酰基苯甲酸或苯甲酰基戊酸反应以产生AEB和AEVB。其它典型的澳瑞他汀包括MMAF(单甲基澳瑞他汀F)和MMAE(单甲基澳瑞他汀E)。例示性澳瑞他汀的合成和结构描述于美国公布号7,659,241、7,498,298、2009-0111756、2009-0018086以及7,968,687中,其各自以全文并且出于所有目的以引用的方式并入本文中。

[0161] 例示性基于澳瑞他汀的抗体-药物偶联物包括如下所示的vcMMAE、vcMMAF以及mcMMAF抗体-药物偶联物,其中Ab是如本文所描述的抗体并且val-cit表示缬氨酸-瓜氨酸二肽:

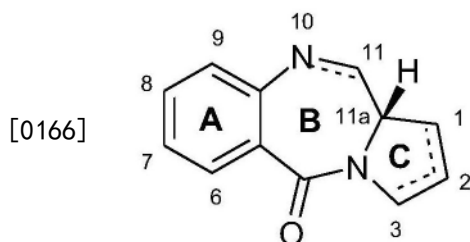


[0163] 或其医药学上可接受的盐。载药量由每个抗体的药物-连接子分子的数目p表示。视情形而定,p可以表示每个抗体的药物-连接子分子的平均数,也称作平均载药量。变量p在1至20的范围内并且优选的是1至8。在一些优选的实施方案中,当p表示平均载药量时,p

在约2至约5的范围内。在一些实施方案中,p是约2、约3、约4或约5。在一些方面,抗体经由半胱氨酸残基的硫原子偶联至连接子。在一些方面,半胱氨酸残基是工程改造至抗体中的残基。在其它方面,半胱氨酸残基是链间二硫化物半胱氨酸残基。

[0164] 例示性抗体-药物偶联物包括基于PBD的抗体-药物偶联物;即,药物组分是PBD药物的抗体-药物偶联物。

[0165] PBD具有以下通用结构:



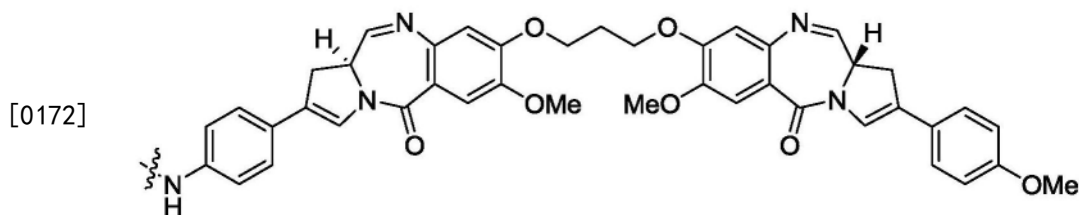
[0167] PBD的不同之处在于在其芳香族A环与吡咯并C环中取代基的数目、类型和位置,以及C环的饱和度。在B环中,在N10-C11位置处存在亚胺(N=C)、甲醇胺(NH-CH(OH))或甲醇胺甲基醚(NH-CH(OMe)),这个位置是负责使DNA烷基化的亲电中心。所有已知的天然产物在手性C11a位置处具有(S)-构型,当从C环朝着A环检视时为其提供右旋扭曲。这给予PBD适当的三维形状用于与B型DNA的小沟等螺旋,使得在结合位点处适贴配合。PBD在小沟中形成加合物的能力使其能够干扰DNA加工,因此其用作抗肿瘤剂。

[0168] 这些分子的生物活性可以通过将两个PBD单元通过其C8/C'-羟基官能团经由柔性亚烷基连接子连接在一起来加强。据信PBD二聚体形成序列选择性DNA损伤,诸如回文5'-Pu-GATC-Py-3'股间交联,据信其主要负责这些分子的生物活性。

[0169] 在一些实施方案中,基于PBD的抗体-药物偶联物包含连接至抗BCMA抗体的PBD二聚体。形成PBD二聚体的单体可以是相同或不同的,即,对称或不对称的。PBD二聚体可以在适合于偶联至连接子的任何位置处连接至抗BCMA抗体。举例来说,在一些实施方案中,PBD二聚体在C2位置处将具有取代基,这个位置提供了用于使化合物连接至抗BCMA抗体的锚。在替代性实施方案中,PBD二聚体的N10位置将提供用于使化合物连接至抗BCMA抗体的锚。

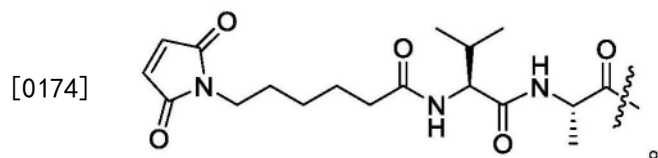
[0170] 通常,基于PBD的抗体-药物偶联物包含PBD药物与抗BCMA抗体之间的连接子。连接子可以包含可裂解单元(例如,作为酶的靶底物的氨基酸或相连的氨基酸序列)或不可裂解连接子(例如,通过抗体的降解释放的连接子)。连接子可以进一步包含用于连接至抗体的马来酰亚胺基,例如,马来酰亚胺基己酰基。在一些实施方案中,连接子可以进一步包含自分解基团,诸如对氨基苯甲醇(PAB)单元。

[0171] 用作偶联物的例示性PBD描述于国际申请号W0 2011/130613中并且如下,其中波浪线指示附接至连接子的位点:

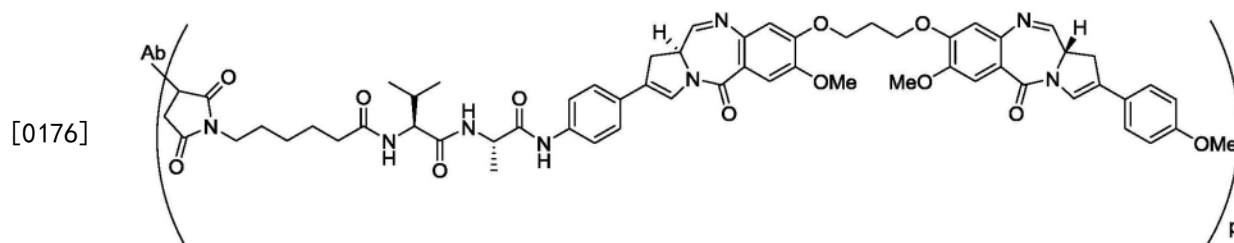


[0173] 或其医药学上可接受的盐。例示性连接子如下,其中波浪线指示附接至药物的位

点并且抗体经由马来酰亚胺基连接。



[0175] 例示性基于PBD的抗体-药物偶联物包括如下所示的抗体-药物偶联物,其中Ab是如本文所描述的抗体:



[0177] 或其医药学上可接受的盐。载药量由每个抗体的药物-连接子分子的数目 p 表示。视情形而定, p 可以表示每个抗体的药物-连接子分子的平均数,也称作平均载药量。变量 p 在1至20的范围内并且优选的是1至8。在一些优选的实施方案中,当 p 表示平均载药量时, p 在约2至约5的范围内。在一些实施方案中, p 是约2、约3、约4或约5。在一些方面,抗体经由工程改造至抗体中的半胱氨酸残基的硫原子偶联至药物连接子。在一些方面,半胱氨酸残基在如由EU索引确定的位置239 (IgG1) 处工程改造至抗体中 (Kabat,《免疫学关注的蛋白序列 (Sequences of Proteins of Immunological Interest)》(National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987和1991))。

[0178] VI. 免疫病症或BCMA表达癌的动物模型

[0179] 抗BCMA抗体或衍生物可以在免疫病症或BCMA表达癌的动物模型中测试或验证。包括糖尿病、狼疮、全身性硬化症、修格兰氏综合症、实验性自体免疫脑脊髓炎(多发性硬化症)、甲状腺炎、重症肌无力、关节炎、葡萄膜炎、发炎性肠病的全身性和器官特异性自体免疫疾病的动物模型的实例已经由以下描述:Bigazzi, “自体免疫的动物模型:自发性和诱发性 (Animal Models of Autoimmunity: Spontaneous and Induced)”, 《自体免疫疾病 (The Autoimmune Diseases)》(Rose和Mackay编, Academic Press, 1998); 和“自体免疫和发炎性疾病的动物模型 (Animal Models for Autoimmune and Inflammatory Disease)”, 《免疫学现行协议 (Current Protocols in Immunology)》(Coligan等编, Wiley和Sons, 1997)。

[0180] 过敏性病状,例如哮喘和皮炎,也可以在啮齿动物中建模。气管超敏可以在小鼠中由卵白蛋白 (Tomkinson等, 2001, 《免疫学杂志 (J. Immunol.)》166:5792-800) 或曼氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 卵抗原 (Tesciuba等, 2001, 《免疫学杂志 (J. Immunol.)》167:1996-2003) 诱发。小鼠的Nc/Nga品系显示血清IgE的显著增加并且自发地发展异位性皮炎样病灶 (Vestergaard等, 2000, 《当代分子医学 (Mol. Med. Today)》6:209-10; Watanabe等, 1997, 《国际免疫学 (Int. Immunol.)》9:461-66; Saskawa等, 2001, 《过敏与免疫学国际档案 (Int. Arch. Allergy Immunol.)》126:239-47)。

[0181] 免疫感受态供体淋巴细胞注射至致死剂量照射的组织不相容性宿主中是用以在小鼠中诱发GVHD的经典方法。或者,母体B6D2F1鼠类模型提供了用以诱发急性与慢性GVHD的系统。在这种模型中,B6D2F1小鼠是来自C57BL/6与DBA/2小鼠的亲本品系之间杂交的F1

子代。DBA/2淋巴样细胞转移至未照射的B6D2F1小鼠中引起慢性GVHD,而C57BL/6、C57BL/10或B10.D2淋巴样细胞的转移引起急性GVHD (Slayback等,2000,《骨髓移植 (Bone Marrow Transpl.)》26:931-938;Kataoka等,2001,《免疫学 (Immunology)》103:310-318)。

[0182] 另外,人类造血干细胞与成熟外周血淋巴样细胞可以移入SCID小鼠中,并且这些人类淋巴造血细胞在SCID小鼠中保持功能性 (McCune等,1988,《科学 (Science)》241:1632-1639;Kamel-Reid和Dick,1988,《科学 (Science)》242:1706-1709;Mosier等,1988,《自然 (Nature)》335:256-259)。这已经提供了用于潜在治疗剂对人类淋巴样细胞的直接测试的小动物模型系统。(参看例如Tournoy等,2001,《免疫学杂志 (J. Immunol.)》166:6982-6991)。

[0183] 此外,用以检查抗BCMA抗体或衍生物的体内功效的小动物模型可以通过将BCMA表达人类肿瘤细胞系植入适当的免疫缺陷性啮齿动物品系,例如无胸腺裸小鼠或SCID小鼠中来创造。BCMA表达人类淋巴瘤细胞系的实例包括例如Daudi (Ghetie等,1994,《血液 (Blood)》83:1329-36;Ghetie等,1990,《国际癌症杂志 (Int.J.Cancer)》15:481-85;de Mont等,2001,《癌症研究 (Cancer Res.)》61:7654-59)、Ramos (Ma等,2002,《白血病 (Leukemia)》16:60-6;Press等,2001,《血液 (Blood)》98:2535-43)、HS-Sultan (Cattan和Maung,1996,《癌症化学治疗与药理学 (Cancer Chemother. Pharmacol.)》38:548-52;Cattan和Douglas,1994,《白血病研究 (Leuk. Res.)》18:513-22)、Raji (Ochakovskaya等,2001,《临床癌症研究 (Clin.Cancer Res.)》7:1505-10;Breisto等,1999,《癌症研究 (Cancer Res.)》59:2944-49)以及CA46 (Kreitman等,1999,《国际癌症杂志 (Int.J.Cancer)》81:148-55)。BCMA表达霍奇金氏淋巴瘤系的非限制性实例是L540cy (Barth等,2000,《血液 (Blood)》95:3909-14;Wahl等,2002,《癌症研究 (Cancer Res.)》62:3736-42)。BCMA表达人类肾细胞癌细胞系的非限制性实例包括786-0 (Ananth等,1999,《癌症研究 (Cancer Res.)》59:2210-16;Datta等,2001,《癌症研究 (Cancer Res.)》61:1768-75)、ACHN (Hara等,2001,《泌尿学杂志 (J.Urol.)》166:2491-94;Miyake等,2002,《泌尿学杂志 (J.Urol.)》167:2203-08)、Caki-1 (Prewett等,1998,《临床癌症研究 (Clin.Cancer Res.)》4:2957-66;Shi和Siemann,2002,《英国癌症杂志 (Br.J.Cancer)》87:119-26)以及Caki-2 (Zellweger等,2001,《瘤形成 (Neoplasia)》3:360-67)。BCMA表达鼻咽癌细胞系的非限制性实例包括C15和C17 (Busson等,1988,《国际癌症杂志 (Int.J.Cancer)》42:599-606;Bernheim等,1993,《癌症遗传学与细胞遗传学 (Cancer Genet. Cytogenet.)》66:11-5)。BCMA表达人类神经胶质瘤细胞系的非限制性实例包括U373 (Palma等,2000,《英国癌症杂志 (Br.J.Cancer)》82:480-7)和U87MG (Johns等,2002,《国际癌症杂志 (Int.J.Cancer)》98:398-408)。这些肿瘤细胞系可以在免疫缺陷性啮齿动物宿主中通过皮下注射建立实体肿瘤或通过静脉内注射建立播散肿瘤。一旦在宿主内建立,这些肿瘤模型可以应用于评价如本文所描述的抗BCMA抗体或衍生物对调节体内肿瘤生长的治疗功效。

[0184] VII. 治疗应用

[0185] 本发明的抗BCMA抗体可以用于治疗癌症。一些这类癌症显示在蛋白质(例如,通过使用例示的抗体之一进行免疫检验)或mRNA水平上测量的BCMA的可检测的水平。一些这类癌症显示相对于相同类型的非癌组织(优选地来自相同患者)的BCMA的升高的水平。易于治疗的癌细胞上BCMA的例示性水平是5000-150000个BCMA分子/细胞,不过可以治疗更高或更

低的水平。任选地,在治疗之前测量癌症中BCMA的水平。

[0186] 用本发明的抗体可治疗的癌症包括实体肿瘤和血液学癌症,诸如白血病和淋巴瘤。抗体特别适合用于B细胞的癌症。用抗体可治疗的癌症的实例包括:成人和小儿急性髓系白血病(AML)、慢性髓系白血病(CML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)以及继发性白血病;非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)和霍奇金氏病;骨髓发育异常综合症(MDS)、骨髓增生综合症(MPS)、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症或伯基特氏淋巴瘤、恶性浆细胞赘瘤、BCMA+高级别淋巴瘤、卡勒氏病(Kahler's disease)以及骨髓瘤病;浆细胞白血病;浆细胞瘤;B细胞幼淋巴细胞白血病;毛细胞白血病;滤泡性淋巴瘤(包括滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤类型);伯基特氏淋巴瘤(地方性伯基特氏淋巴瘤;散发性伯基特氏淋巴瘤);边缘区淋巴瘤(粘膜相关淋巴组织:MALT 1MALToma;单核细胞样B细胞淋巴瘤;伴绒毛淋巴细胞脾淋巴瘤);套细胞淋巴瘤;大细胞淋巴瘤(弥漫性大细胞;弥漫性混合细胞;成免疫细胞淋巴瘤;原发性纵隔B细胞淋巴瘤;肺B细胞血管中心性淋巴瘤);小淋巴细胞淋巴瘤(SLL);前体B成淋巴细胞淋巴瘤;髓系白血病(粒细胞;骨髓性;急性髓系白血病;慢性髓系白血病;亚急性髓系白血病;髓系肉瘤;绿色瘤;粒细胞肉瘤;急性早幼粒细胞白血病;急性骨髓单核细胞白血病);瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;或其它B细胞白血病或淋巴瘤。

[0187] 本发明的抗体还适用于由表达BCMA的免疫细胞介导的免疫病症,特别是B细胞介导的病症。这类疾病的实例包括类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮(SLE)、I型糖尿病、哮喘、异位性皮炎、过敏性鼻炎、血小板减少性紫癜、多发性硬化症、牛皮癣、修格兰氏综合症、桥本氏甲状腺炎、格雷夫氏病、原发性胆汁性硬化、韦格纳氏肉芽肿病、结核病以及移植物抗宿主疾病、免疫介导的血小板减少症、溶血性贫血、大疱性类天疱疮、重症肌无力、格雷夫氏病、阿狄森氏病(Addison's disease)、落叶性天疱疮、牛皮癣、牛皮癣关节炎以及强直性脊柱炎。

[0188] 抗BCMA抗体单独或作为其药物偶联物在有效方案中施用,所述方案意味着延迟癌症发作,降低癌症的严重性,抑制癌症进一步恶化和/或改善癌症的至少一种征象或症状的剂量、施用途径以及施用频率。如果患者已经罹患癌症,那么方案可以称作治疗有效方案。如果患者相对于一般群体处于升高的癌症风险下但尚未经历症状,那么方案可以称作预防有效方案。在一些情况下,治疗或预防功效可以在个别患者中相对于相同患者中的历史对照或过往经历来观测。在其它情况下,治疗或预防功效可以在临床前或临床试验中在治疗患者的群体中相对于未治疗患者的对照群体来展示。

[0189] 单克隆抗体的例示性剂量是0.1mg/kg至50mg/kg患者体重,更通常是1mg/kg至30mg/kg、1mg/kg至20mg/kg、1mg/kg至15mg/kg、1mg/kg至12mg/kg或1mg/kg至10mg/kg,或2mg/kg至30mg/kg、2mg/kg至20mg/kg、2mg/kg至15mg/kg、2mg/kg至12mg/kg或2mg/kg至10mg/kg,或3mg/kg至30mg/kg、3mg/kg至20mg/kg、3mg/kg至15mg/kg、3mg/kg至12mg/kg或3mg/kg至10mg/kg。其活性单克隆抗体药物偶联物(例如,澳瑞他汀)的例示性剂量是1mg/kg至7.5mg/kg或2mg/kg至7.5mg/kg或3mg/kg至7.5mg/kg受试者体重,或0.1-20或0.5-5mg/kg体重(例如,0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mg/kg),或10-1500或200-1500mg作为固定剂量。其高活性单克隆抗体药物偶联物(例如,PBD)的例示性剂量是1.0μg/kg至1.0mg/kg或1.0μg/kg至500.0μg/kg受试者体重。在一些方法中,每两周、三周或四周向患者施用抗体或ADC。剂量尤其取决于施用频率、患者病状以及对先前治疗(如果有的话)的反应、治疗是预防性

还是治疗性的以及病症是急性还是慢性的。

[0190] 施用可以是肠道外、静脉内、经口、皮下、动脉内、颅内、鞘内、腹膜内、局部、鼻内或肌肉内。施用还可以直接定位至肿瘤中。通过静脉内或皮下施用施用于体循环中是优选的。静脉内施用可以例如通过经过诸如30-90分钟的时段输注或通过单一大丸剂注射。

[0191] 施用频率尤其取决于抗体或抗体-药物偶联物在循环中的半衰期、患者病状以及施用途径。频率可以是每天、每周、每月、每季,或响应所治疗的患者病状或癌症进展的变化按不规律的时间间隔。静脉内施用的例示性频率在连续的治疗过程中介于每周两次与每季之间,不过更高或更低频率的给药也是可能的。静脉内施用的其它例示性频率在连续的治疗过程中介于每周一次或每月一次之间,不过更高或更低频率的给药也是可能的。对于皮下施用,例示性给药频率是每天至每月,不过更高或更低频率的给药也是可能的。

[0192] 所施用的剂量数取决于癌症或自体免疫疾病的性质(例如,呈现急性还是慢性症状)和病症对治疗的反应。对于急性病症或慢性病症的急性加重,介于1个与10个之间的剂量常常是足够的。有时,单一大丸剂剂量,任选地以分次形式,对于急性病症或慢性病症的急性加重是足够的。对于急性病症或急性加重的复发可以重复治疗。对于慢性病症,抗体可以按规律的时间间隔,例如每周、每两周、每月、每季、每六个月施用持续至少1、5或10年或患者的整个生命。

[0193] 用于肠道外施用的医药组合物优选地是无菌的并且实质上等张并且在GMP条件下制造。医药组合物可以按单位剂型(即,用于单次施用的剂量)提供。医药组合物可以使用一种或多种生理学上可接受的载剂、稀释剂、赋形剂或助剂配制。配方取决于所选择的施用途径。对于注射,抗体可以在水溶液中,优选地在生理学上相容的缓冲液,诸如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水或乙酸盐缓冲液(以减少注射部位处的不适)中配制。溶液可以含有配制剂,诸如悬浮、稳定和/或分散剂。或者,抗体可以呈冻干形式用于在使用前与适合的媒剂,例如无菌无热原水一起重构。液体配方中抗体的浓度可以是例如0.01-10mg/ml,诸如1.0mg/ml。

[0194] 本发明的抗体的治疗可以与化学疗法、辐射、干细胞治疗、手术、对所治疗的病症有效的其它治疗组合。可以与针对BCMA的抗体一起施用的其它药剂的适用种类包括例如针对在癌细胞上表达的其它受体的抗体、抗微管蛋白剂(例如,澳瑞他汀)、DNA小沟结合剂(例如,PBD)、DNA复制抑制剂、烷基化剂(例如,铂络合物,诸如顺铂、单(铂)、双(铂)和三核铂络合物,以及卡铂(carboplatin))、蒽环霉素(anthracycline)、抗生素、抗叶酸剂、抗代谢物、化学疗法增敏剂、倍癌霉素、依托泊苷、氟化嘧啶、离子载体、雷西曲新(lexitropsin)、亚硝基脲、顺氯氨铂(platinol)、预成形化合物、嘌呤抗代谢物、嘌呤霉素(puromycin)、辐射增敏剂、类固醇、紫杉烷、拓扑异构酶抑制剂、长春花生物碱等等。正如对于癌症所提及的相同的额外治疗还可以用于免疫介导的病症。用于免疫介导的病症的额外药剂包括免疫抑制物,诸如肥大细胞脱颗粒抑制剂、抗组织胺、皮质类固醇、NSAID、硫唑嘌呤(azathioprine)、环磷酰胺、瘤可宁(leukeran)和环孢霉素(cyclosporine),以及生物消炎剂,诸如Tysabri[®]或Humira[®]。

[0195] 单独或作为抗体药物偶联物的抗BCMA抗体,任选地与上文所描述的其它药剂或方案中的任一者组合的治疗可以使患有癌症(尤其当复发或难治时)的患者的中位无进展存

活期或总存活时间与相同治疗(例如,化学疗法)但没有抗BCMA抗体相比增加至少30%或40%,但优选地50%、60%至70%或甚至100%或更长时间。另外或替代地,包括单独或作为抗体-药物偶联物的抗BCMA抗体的治疗(例如,标准化学疗法)可以使患有肿瘤的患者完全反应率、部分反应率或客观反应率(完全+部分)与相同治疗(例如,化学疗法)但没有抗BCMA抗体相比增加至少30%或40%,但优选地50%、60%至70%或甚至100%。

[0196] 通常,在临床试验(例如,II期、II/III期或III期试验)中,用标准疗法加上抗BCMA抗体治疗的患者的中位无进展存活期和/或反应率的上述增加相对于接受单独的标准疗法(或加上安慰剂)的患者的对照组是统计上显著的,例如,在 $p=0.05$ 或 0.01 或甚至 0.001 水平下。完全和部分反应率是通过用于癌症的临床试验中通常所用的客观准则来确定,例如,如国家癌症研究所(National Cancer Institute)和/或食品与药物管理局(Food and Drug Administration)列出或认可的。

[0197] VIII. 其它应用

[0198] 本文所公开的抗BCMA抗体在临床诊断或治疗的情形中或在研究中可以用于检测BCMA。癌症上BCMA的表达提供了癌症易于用本发明的抗体治疗的指示。抗体还可以作为研究试剂出售用于实验室研究以检测带有BCMA的细胞和其对各种刺激的反应。在这类用途中,单克隆抗体可以用荧光分子、自旋标记的分子、酶或放射性同位素作标记,并且可以按试剂盒的形式提供,所述试剂盒具有用以进行BCMA的检验的所有必需试剂。抗体还可以用于纯化BCMA蛋白,例如,通过亲和色谱法。

[0199] 除非另有特定指示,否则本发明的任何特征、步骤、要素、实施方案或方面可以与任何其它组合使用。尽管本发明出于清晰和理解的目的已经经由说明和实例相当详细地描述,但将显而易见,在随附权利要求书的范围内可以实施某些变化和修改。

[0200] 实施例

[0201] 实施例1:抗体开发

[0202] 重组BCMA胞外域(BCMA ECD)的制备

[0203] 克隆人类(氨基酸1-51)和小鼠BCMA(氨基酸1-46)的胞外域(ECD)并且表达为GST融合蛋白(pGEX4T1;Amersham Biosciences)。通过用谷胱甘肽-琼脂糖捕获BCMA融合蛋白并且通过用凝血酶进行蛋白酶消化释放BCMA ECD来获得纯化的BCMA ECD。由苯甲脒琼脂糖随后去除凝血酶。

[0204] 恶性B细胞系上BCMA表达的鉴别

[0205] 在多发性骨髓瘤细胞系上使用针对BCMA的商业抗体Vicky-1(Alexis Biotechnology)进行定量流式细胞术。结果显示BCMA在所测试的骨髓瘤系当中普遍存在。NCI H929显示针对BCMA的阳性细胞表面染色但缺乏BR3或TACI的表达。因为NCI H929表达BCMA但不表达BR3或TACI,所以其用于BCMA杂交瘤的基于细胞的筛选。

[0206] 转染的BCMA细胞系的开发

[0207] 通过用全长BCMA克隆体或空载体转染HEK 293细胞来开发稳定的细胞系。流式细胞术确认了BCMA转染(293:BCMA)而不是载体空对照质粒(293:载体)的表面上BCMA的阳性表达。这些细胞系随后用作确认克隆的BCMA抗体的特异性的工具。

[0208] 实施例2:未克隆的杂交瘤孔的免疫和筛选

[0209] 抗血清的免疫和筛选

[0210] 我们的免疫策略使用BCMA ECD的氨基酸1-50以使得配体结合域内部和外部的表位可以由抗体靶向(图1A和1B)。从商业来源(Alexis Biochemicals)产生KLH偶联的BCMA ECD。使用Titermax佐剂用KLH偶联的BCMA使大鼠免疫直至通过ELISA检测到最大免疫反应。还针对在基于板的检验中阻断APRIL结合的能力来筛选免疫的大鼠血清。选择大鼠2-3用于融合,因为抗血清具有人类BCMA抗体的显著效价并且其展现稳固的阻断活性。

[0211] 收集来自大鼠2-3的脾细胞,融合至X-63.Ag8.653.3.12.11小鼠骨髓瘤细胞并且如所描述(Goding,1989)进行选择。通过ELISA使用纯化的hBCMA-GST筛选来自所得杂交瘤的培养上清液(参看图2的流程图)。鉴别八十个阳性孔并且选择用于扩张。八十个阳性孔中的六十个在扩张之后通过ELISA继续显示OD>0.5。然后在二级检验中针对基于细胞的结合、配体阻断活性以及与小鼠BCMA的交叉反应性来筛选这六十个未克隆的杂交瘤孔。这得以鉴别十二个主导BCMA杂交瘤孔。来自这十二个主导孔的细胞结合数据和配体阻断活性概述于图3中。杂交瘤孔17显示取代商业单克隆Vicky-1(Alexis Biochemicals)的细胞结合和配体阻断活性。基于结合BCMA阳性细胞或阻断配体结合的能力获取八个孔(在图3中用红色星号指示)继续用于克隆。

[0212] 实施例3:克隆杂交瘤的表征

[0213] 细胞结合和配体阻断活性

[0214] 经过2轮有限稀释克隆获取杂交瘤孔11、17、20、29、40、45和70。从这以后,抗体将用表1中所示的正式克隆体ID命名。抗体与293:BCMA细胞而不与293:载体对照细胞的特异性结合确认了抗体结合至BCMA。

[0215] 表1:正式克隆体ID

[0216]	未克隆的命名	克隆的ID
	11	SG16.11
	17	SG16.17
	20	SG16.20
	29	SG16.29
	40	SG16.40
	45	SG16.45
	70	SG16.70

[0217] 使用来自未克隆的主孔的上清液、来自克隆孔的上清液以及来自克隆孔的纯化抗体比较新BCMA抗体的配体阻断活性(图4)。商业抗体用作阳性对照。使用来自克隆的杂交瘤孔的培养上清液,SG-16.17引起APRIL结合的显著阻断。在独立的实验中使用纯化的SG16.17和商业抗体进行APRIL结合的SG16.17阻断的滴定(图5)。纯化的SG16.17当与商业抗体相比较时跨越类似的浓度展现改善的阻断活性。SG-16.45显示April结合的剂量依赖性抑制,不过不如SG-16.17一样强。其余BCMA抗体(SG-16.11、SG16.20、SG16.29、SG16.40以及SG16.70)的配体阻断活性更适度。如用SG-16.17观测,某些阻断BCMA抗体显示APRIL结合的>75%抑制。包括SG-16.11、SG-16.20、SG-16.29、SG-16.40以及SG-16.70的更“适度”的阻断抗体显示APRIL结合的约30%抑制(图4)。

[0218] 在存在和不存在纯化的BCMA抗体的情况下还分析BAFF结合固定的BCMA的能力。用BCMA抗体SG16.17、SG16.40、SG16.20以及SG17.70预处理全部引起BAFF结合至BCMA的可滴

定的抑制(图6)。通过在不存在抗体处理的情况下使BAFF结合至固定的BCMA来确定相对抑制(图6,星号)。合起来,图5和6中的数据显示BCMA抗体可以阻断APRIL和BAFF与BCMA的配体结合并且从而干扰B细胞存活信号。

[0219] 实施例4:测试作为ADC的SG16.17和SG16.45抗体的ADCC和细胞毒性

[0220] 通过使大鼠 V_H 和 V_L 域分别融合至野生型人类IgG1重链和 κ 轻链恒定域而使SG16.17抗体转化成大鼠-人类嵌合IgG。嵌合抗体,指定为cSG16.17野生型,当与亲本抗体SG16.17相比较时显示类似的抗原结合特性。接下来,我们安置已知增强ADCC的Fc突变S239D:A330L:I332E以产生cSG16.17突变体。类似于cSG16.17野生型,Fc三重突变体的产生不改变cSG16.17突变体的抗原结合特性。在ADCC检验中用纯化的自然杀伤细胞对cSG16.17野生型和cSG16.17突变体的评价得到JJN3和U266细胞的剂量依赖性溶解,而用非结合性人类IgG对照未观测到显著溶解。cSG16.17野生型抗体对JJN3细胞展现有限的ADCC活性,经由cSG16.17突变体其效力增加约100倍并且功效(最大溶解)增加>2倍。类似地,对于U266细胞,cSG16.17突变体的ADCC活性与母体嵌合抗体相比效力增强约100倍并且功效增强2倍。JJN3与U266细胞的最大溶解所需的cSG16.17突变体的浓度为约100pmol/L。相比之下,cSG16.17对JJN3和U266细胞的离解常数(K_D)据估算分别是15和10nmol/L。因此,在远低于达到饱和结合所需的那些浓度的浓度下由cSG16.17突变体达成最大溶解。

[0221] 我们使用vcMMAF以每个抗体八个药物的化学计量评估了SG16.17和SG16.45作为ADC诱导细胞毒性的能力。SG16.17或SG16.45-vcMMAF8对H929细胞具有强效的细胞毒性。使用非结合性对照ADC或未偶联的抗体未观测到细胞生存力的下降。我们还检查了SG16.17ADC跨越其它MM细胞系,包括JJN3和U266细胞系的效力。SG16.17-vcMMAF8跨越全部三个MM细胞系显示一致和高的效力(IC_{50} 值 ≤ 130 pmol/L),而SG16.45-vcMMAF8显示更多的可变性和更少的总体效力。

[0222] 实施例5:测试SG16.17抗体与Fc γ RIIIa的结合和信号传导通过Fc γ RIIIa

[0223] 对于结合检验,用Fc γ RIIIa(hCD16)转染CHO细胞并且在与具有野生型IgG1和IgG1S239D、A330L、I332E基因型的嵌合SG16.17和各种IgG1对照抗体的竞争中测量标记的h00抗体的结合。图12示出了嵌合SG16.17比两个对照抗体利妥昔单抗(rituximab)和cOKT9竞争力更强。SG16.17的突变体形式比野生型IgG1形式竞争力更强。信号传导检验使用表达BCMA的U266靶细胞、表达Fc γ RIIIa并且经过工程改造以表达来自NFAT反应元件和Bio-Glo指示剂的荧光素酶报告体的Jurkat效应细胞。cSG16.17G1WT与S239D、A330L、I332E都引出Fc γ RIIIa信号传导并且来自S239D、A330L、I332E形式的信号传导更强(图13)。

[0224] 实施例6:SG16.17的人源化

[0225] 表2:hSG16.17重链变体中的人源化突变

[0226]

vH 变体	HV 外显子接受体序列	供体构架残基	接受体 CDR 残基
hvH1	HV1-2/HJ3	H8、H20、H48、H67、 H69、H71、H73、H76、 H80、H88、H91、H93	无
hvH2	HV1-2/HJ3	H20、H48、H69、H71、 H73、H76、H80、H88、 H91、H93	H34、H50、H58、 H60、H61、H62、 H64、H65
hvH3	HV1-2/HJ3	H20、H48、H67、H69、 H71、H73、H76、H80、 H88、H91、H93	H58、H60、H61、 H62、H64、H65
hvH4	HV1-2/HJ3	H48、H67、H69、H71、 H73、H76、H80、H88、 H91、H93	H34、H50、H58、 H60、H61、H62、 H64、H65
hvH5	HV1-46/HJ3	H48、H67、H71、H73、 H76、H78、H80、H91、 H93	无
hvH6	HV1-46/HJ3	H8、H20、H48、H71、 H73、H76、H78、H80、 H91、H93	无

[0227] 表3:hSG16.17κ轻链变体中的人源化突变

[0228]

vK变体	KV外显子接受体序列	供体构架残基	接受体CDR残基
hVK2	KV1-12/KJ5	L46、L48、L87	L53
hVK3	KV1-12/KJ5	L46、L48、L87	L24、L53
hVK4	KV1-12/KJ5	L46、L48、L78、L85、L87	无
hVK5	KV1-12/KJ5	L40、L46、L48、L87	L24、L53

[0229] 表4:hSG16.17重链变体中的特异性构架突变

[0230]

变体	H8	H20	H48	H67	H69	H71	H73	H76	H78	H80	H88	H91	H93	%人类
hvH1	R*	L*	I*	A*	M*	A*	K*	N*	A	V*	A*	F*	T*	79.6
hvH2	G	L*	I*	V	M*	A*	K*	N*	A	V*	A*	F*	T*	88.8
hvH3	G	L*	I*	A*	M*	A*	K*	N*	A	V*	A*	F*	T*	86.7
hvH4	G	V	I*	A*	M*	A*	K*	N*	A	V*	A*	F*	T*	88.8
hvH5	G	V	I*	A*	M	A*	K*	N*	A*	V*	A	F*	T*	78.6

[0231]

变体	H8	H20	H48	H67	H69	H71	H73	H76	H78	H80	H88	H91	H93	%人类
hvH6	R*	L*	I*	V	M	A*	K*	N*	A*	V*	A	F*	T*	85.7

[0232] *大鼠残基

[0233] 表5:hSG16.17κ轻链变体中的特异性构架突变

[0234]

变体	L40	L46	L48	L78	L85	L87	%人类
hVK2	P	V*	V*	L	T	F*	86.3
hVK3	P	V*	V*	L	T	F*	87.4
hVK4	P	V*	V*	M*	D*	F*	83.2
hVK5	S*	V*	V*	L	T	F*	86.3

[0235] *大鼠残基

[0236] 对表达SG16.17的大鼠杂交瘤的大鼠重和轻链可变区进行测序。HV1-2/HJ3 (SEQ ID NO:9) 或HV1-46/HJ3 (SEQ ID NO:10) 用作重链的人类接受体序列并且KV1-12/KJ5 (SEQ ID NO:18) 用作轻链的人类接受体序列。

[0237] 在大鼠供体与人类接受体序列之间不同的位置包括H8、H20、H48、H67、H69、H71、H76、H78、H80、H88、H91、H93、L40、L46、L48、L78、L85以及L87。这些残基的不同排列作为回复突变包括于不同人源化重链和轻链序列中。还测试了Kabat CDR中的数个大鼠残基用人类接受体序列的对应残基置换。这些残基的位置是H34、H50、H58、H60、H61、H62、H64和H65以及L24和L53。设计和表达六个人源化重链变体和四个人源化轻链变体。表2和3指示每个人源化变体链中的人类接受体序列、回复突变(供体构架残基)以及CDR取代(接受体CDR残基)。表4和5指示人源化变体链中的每一者中占据考虑用于回复突变的位置中的每一者的氨基酸。这些表还指示与最接近的人类种系序列一致的残基的百分比。根据新近的INN指南,只有在重链与轻链中与人类种系序列具有至少85%一致性的抗体可以称作人源化。图7-9示出了人源化重链可变区与小鼠可变区和人类接受体序列的比对。图10和11示出了人源化轻链可变区与小鼠可变区和人类接受体序列的比对。可变轻链的C端精氨酸(R)可以替代地被视为轻链恒定区的N端精氨酸。

[0238] 在全部24个可能的排列中测试六个人源化重链和四个人源化轻链与NCI-H929细胞上表达的BCMA的结合,每个细胞表达约50,000个BCMA分子。结果示于下表6中。简单地说,所有人源化轻链显示良好的结果。在人源化重链当中,变体VH1、VH3以及VH5与嵌合或小鼠SG16.17抗体相比全部显示改善的结合。

[0239] 表6:人源化抗体hSG16.17与NCI-H929细胞上表达的BCMA的结合

[0240]

hSG16.17	vH	vK	NCI-H929 3-pt检验
1	vH1	vK2	++++
2	vH1	vK3	++++
3	vH1	vK4	++++
4	vH1	vK5	++++
5	vH2	vK2	-
6	vH2	vK3	-
7	vH2	vK4	-
8	vH2	vK5	-
9	vH3	vK2	++++
10	vH3	vK3	++++
11	vH3	vK4	++++
12	vH3	vK5	++++
13	vH4	vK2	-
14	vH4	vK3	-
15	vH4	vK4	-
16	vH4	vK5	-
17	vH5	vK2	++++
18	vH5	vK3	++++
19	vH5	vK4	++++
20	vH5	vK5	++++
21	vH6	vK2	++
22	vH6	vK3	++
23	vH6	vK4	++

[0241]

hSG16.17	vH	vK	NCI-H929 3-pt检验
24	vH6	vK5	++
cSG16.17			+++
rSG16.17			+++

[0242] 在全范围的浓度点下进一步测试在NCI-H929检验上表现最佳的人源化抗体(即,

含有VH1、VH3或VH5重链的那些)与U266细胞的结合。在这个检验中,含有VH1重链(不管包括哪个人源化轻链变体)的人源化抗体相对于大鼠或嵌合SG16.17显示增强的结合。含有VH3或VH5重链(不管包括哪个人源化轻链变体)的人源化抗体显示在实验误差内与大鼠或嵌合SG16.17结合相同的结合。含有VH2或VH6可变区的人源化抗体相对于大鼠或嵌合SG16.17显示降低的结合,不管包括哪个人源化轻链变体。

[0243] 还比较了在NCI-H929检验上表现最佳的人源化抗体的蛋白质表达水平、单体水平以及与人种系的百分比序列一致性,如下表7中所示。

[0244] 表7:

[0245]

hSG16.17	vH	vK	hBCMA结合	瞬时效价 (mg/L)	aSEC (%单体)	≥85%人类(vH、vK)和 INN命名			主导选择
1	vH1	vK2	++++	139	90.4	79.6	86.3	混合	Y
2	vH1	vK3	++++	126	89.6	79.6	87.4	混合	Y
3	vH1	vK4	++++	80	94.6	79.6	83.2	嵌合	N
4	vH1	vK5	++++	119	89.5	79.6	86.3	混合	N
9	vH3	vK2	++++	129	94.1	86.7	86.3	人源化	Y
10	vH3	vK3	++++	116	94.1	86.7	87.4	人源化	Y
11	vH3	vK4	++++	82	95.2	86.7	83.2	混合	Y
12	vH3	vK5	++++	117	93.5	86.7	86.3	人源化	Y
17	vH5	vK2	++++	97	96.2	78.6	86.3	混合	Y
18	vH5	vK3	++++	86	96.1	78.6	87.4	混合	Y
19	vH5	vK4	++++	65	96.5	78.6	83.2	嵌合	N
20	vH5	vK5	++++	73	95.0	78.6	86.3	混合	Y

[0246] VH3 VK2人源化抗体基于其对人类BCMA具有与大鼠和小鼠SG16.17抗体相同的结合亲和力(在实验误差内)、在重链与轻链可变区中与人类种系序列大于85%的一致性、良好表达以及高单体百分比而被选择作为主导人源化抗体。

[0247] 实施例7:SG16.45的人源化

[0248] 表8:hSG16.45重链变体中的人源化突变

[0249]

vH变体	HV外显子接受体序列	供体构架残基	接受体CDR残基
hvH1	HV3-23/HJ3	H30、H37、H48、H93、H94、H107	无
hvH2	HV3-23/HJ3	H30、H37、H48、H93、H94、H107	H50、H60
hvH3	HV3-23/HJ3	H30、H37、H48、H76、H93、 H94、H107	H50、H60
hvH4	HV3-23/HJ3	H30、H48、H76、H93、H94	H50
hvH5	HV3-74/HJ3	H30、H93、H94	H50
hvH6	HV3-9/HJ3	H30、H93、H94	H50、H60

[0250] 表9:hSG16.45κ轻链变体中的人源化突变

vK变体	KV外显子接受体序列	供体构架残基	接受体CDR残基
hVK1	KV3-20/KJ2	L14、L19、L21、L38、L58、L71、L78	L24、L26
hVK2	KV3-20/KJ2	无	L24、L26
hVK3	KV3-20/KJ2	L21、L38、L58、L71	L24、L26
hVK5	KV3-20/KJ2	L38、L71	无

[0252] 表10:hSG16.45重链变体中的特异性构架突变

[0253]	变体	H30	H37	H48	H76	H93	H94	H107	%人类
	hvh1	N*	I*	I*	N	T*	S*	V*	86.5
	hvh2	N*	I*	I*	N	T*	S*	V*	88.5
	hvh3	N*	I*	I*	S*	T*	S*	V*	87.5
	hvh4	N*	V	I*	S*	T*	S*	T	87.5
	hvh5	N*	V	V	N	T*	S*	T	88.5
	hvh6	N*	V	V	N	T*	S*	T	88.5

[0254] *大鼠残基

[0255] 表11:hSG16.45κ轻链变体中的特异性构架突变

[0256]	变体	L14	L19	L21	L38	L58	L71	L78	%人类
	hvk1	A*	V*	I*	H*	V*	Y*	M*	79.2
	hvk2	L	A	L	Q	I	F	L	86.5
	hvk3	L	A	I*	H*	V*	Y*	L	82.3
	hvk5	L	A	L	H*	I	Y*	L	82.3

[0257] *大鼠残基

[0258] 对表达SG16.45的大鼠杂交瘤的大鼠重和轻链可变区进行测序。HV3-23/HJ3 (SEQ ID NO:24) 用作重链的人类接受体序列并且KV3-20/KJ2 (SEQ ID NO:34) 用作轻链的人类接受体序列。

[0259] 在大鼠供体与人类接受体序列之间不同的可变区构架位置包括H30、H37、H48、H67、H93、H94以及H107和位置L14、L19、L21、L38、L58、L71以及L78。这些残基的不同排列作为回复突变包括于不同人源化重链和轻链序列中。还测试了Kabat CDR中的数个大鼠残基用人类接受体序列的对应残基置换。这些残基的位置是H50、H60、L24以及L26。设计和表达六个人源化重链变体和四个人源化轻链变体。表8和9指示每个人源化变体链中的人类接受体序列、回复突变(供体构架残基)以及CDR取代(接受体CDR残基)。表10和11指示人源化变体链中的每一者中占据考虑用于回复突变的位置中的每一者的氨基酸。这些表还指示与最接近的人类种系序列一致的残基的百分比。根据新近的INN指南,只有在重链与轻链中与人类种系序列具有至少85%一致性的抗体可以称作人源化。图14-17示出了人源化重链可变区与小鼠可变区和人类接受体序列的比对。图18和19示出了轻链可变区的比对。可变轻链的C端精氨酸(R)可以替代地被视为轻链恒定区的N端精氨酸。

[0260] 在全部24个可能的排列中测试六个人源化重链和四个人源化轻链与NCI-H929细胞上表达的BCMA的结合,每个细胞表达约50,000个BCMA分子。结果示于下表12中。

[0261] 表12:人源化抗体hSG16.45与NCI-H929细胞上表达的BCMA的结合

[0262]

hSG16.45	vH	vK	NCI-H929 3-pt 检验
1	vH1	vK1	+++
2	vH1	vK2	+++
3	vH1	vK3	+++
4	vH1	vK5	+++
5	vH2	vK1	-
6	vH2	vK2	-
7	vH2	vK3	-
8	vH2	vK5	-

[0263]

hSG16.45	vH	vK	NCI-H929 3-pt 检验
9	vH3	vK1	-
10	vH3	vK2	-
11	vH3	vK3	-
12	vH3	vK5	++
13	vH4	vK1	+
14	vH4	vK2	+
15	vH4	vK3	+
16	vH4	vK5	++
17	vH5	vK1	++
18	vH5	vK2	++
19	vH5	vK3	++
20	vH5	vK5	++
21	vH6	vK1	+
22	vH6	vK2	+
23	vH6	vK3	+
24	vH6	vK5	++
cSG16.45			+++
rSG16.45			+++

[0264] 在全范围的浓度点下进一步测试在NCI-H929检验上表现最佳的人源化抗体与U266细胞的结合,以及表达和单体含量,以及与人类种系的序列一致性(表13)。

[0265] 表13:

[0266]	hSG16.45	VH	VK	hBCMA	IgG mg	aSEC%	VH%	VK%	INN
	1	VH1	VK1	+++	0.67	94.5	86.5	79.2	混合
[0267]	3	VH1	VK3	+++	0.54	94.6	86.5	82.3	混合
	4	VH1	VK5	+++	0.16	76.0	86.5	82.3	混合
	17	VH5	VK1	++	0.64	94.4	88.5	79.2	混合
	18	VH5	VK2	++	0.65	93.7	88.5	86.5	人源化
	19	VH5	VK3	++	0.64	94.1	88.5	82.3	混合

[0268] VH5 VK2、VH1 VK1以及VH1 VK3基于对人类的结合亲和力、在重链与轻链可变区中与人类种系序列的序列一致性、良好表达以及高单体百分比总体上是最佳抗体。VH1 VK1和VH1 VK3具有略微更高的结合(在实验误差内与大鼠或嵌合相同),但与人类种系具有更低的序列一致性。

[0269] Z施例8:降低的岩藻糖基化hSG16.17或hSG16.45抗体的合成

[0270] 在CHO细胞中表达hSG16.17 VH3 VK2或hSG16.45 VH5 VK2抗体。岩藻糖基化抑制剂2-氟岩藻糖在抗体产生期间包括于细胞培养基中,得到非岩藻糖基化抗体。参看例如Okeley等,《国家科学院院刊(Proc.Nat'l Acad.Sci.)》110:5404-55409(2013)。用于细胞生长的基础培养基是不含岩藻糖的并且将2-氟岩藻糖添加至培养基中以抑制蛋白质岩藻糖基化。同上。岩藻糖合并至抗体中是通过经由PLRP-S色谱法的LC-MS和电喷雾电离四极杆TOF MS来测量。同上。

[0271] 实施例9:hSG16.17-SEA在SCID或NSG小鼠中的体内活性

[0272] 图20A-C示出了多次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MM1S播散肿瘤模型中的体内活性。向动物静脉内(IV)植入MM1S细胞,并且在植入后9天起始抗体给药。随时间追踪动物存活。每组N=8只动物。BCMA拷贝数=7,000,CD38拷贝数=14,000。A) 1mg/kg每周腹膜内(ip)持续5周,B) 3mg/kg每周腹膜内持续5周,以及C) 10mg/kg每周腹膜内持续5周。SCID动物含有效应细胞以介导ADCC和ADCP。这个图中的数据显示hSG16.17 SEA改善存活可比得上达雷木单抗(daratumumab)(靶向CD38的Ab)。非结合性h00对照未显示活性。

[0273] 图21A-C示出了单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的EJM播散肿瘤模型中的体内活性。NSG动物不含NK细胞和最低活性巨噬细胞。向动物静脉内植入EJM细胞,并且在植入后5天腹膜内给予抗体的单次剂量。随时间追踪动物存活。每组N=8只动物。BCMA拷贝数=45,000。CD38拷贝数=47,000。CS1拷贝数=14,000。A) 1mg/kg剂量,B) 3mg/kg剂量,C) 10mg/kg剂量。这个图中的数据显示hSG16.17 SEA使存活增加至等于或大于达雷木单抗(靶向CD38的Ab)和埃罗妥珠单抗(elotuzumab)(靶向CS1的Ab)的程度。WT SG16.17还可以诱导增加的存活。非结合性h00对照在最高剂量下未显示活性。因为这些动物中存在最少效应细胞,所以WT和SEA hSG16.17抗体的活性可能归因于APRIL和BAFF增殖信号的阻断。

[0274] 图22示出了多次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶播散肿瘤

模型中的体内活性。向NSG动物植入NCI-H929荧光素酶细胞。在植入后21天当在骨髓中观测到生物发光时起始抗体给药。每周腹膜内给药,总共5次剂量。每组N=5只动物。BCMA拷贝数=25,000。CD38拷贝数=45,000。CS1拷贝数=3,000。随时间绘制平均发光,与未处理和原初动物相比较。hSG16.17 SEA与达雷木单抗(靶向CD38的Ab)和埃罗妥珠单抗(靶向CS1的Ab)相比展现好得多的活性。在hSG16.17-SEA 10mg/kg组中观测到的增加的发光由单只动物驱动。

[0275] 图23A和23B示出了单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。向NSG动物植入NCI-H929荧光素酶细胞。在注射后21天当在骨髓中观测到生物发光时起始抗体给药。腹膜内给药一次。每组N=5只动物。A) 3mg/kg WT对比SEA抗体。B) hSG16.17 SEA的剂量范围。这个图中的数据显示hSG16.17 SEA可以在0.3mg/kg单次剂量下具活性并且hSG16.17SEA可以比其WT(岩藻糖基化)配对物更具活性。

[0276] 图23A和23B示出了单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。向NSG动物植入NCI-H929荧光素酶细胞。在注射后21天当在骨髓中观测到生物发光时起始抗体给药。腹膜内给药一次。每组N=5只动物。A) 3mg/kg WT对比SEA抗体。B) hSG16.17 SEA的剂量范围。这个图中的数据显示hSG16.17 SEA可以在0.3mg/kg单次剂量下具活性并且hSG16.17SEA可以比其WT(岩藻糖基化)配对物更具活性。对发光的影响转化为延长的动物存活(数据未示出)。

[0277] 图24单次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MOLP-8-荧光素酶播散肿瘤模型中的体内活性。向SCID动物静脉内植入MOLP-8荧光素酶细胞。在注射后13天当在骨髓中观测到生物发光时起始抗体给药。腹膜内给药一次。每组N=5只动物。BCMA拷贝数=2,000。随时间绘制发光。这些数据显示甚至在仅2000个BCMA拷贝下hSG16.17-SEA也展现显著的抗肿瘤活性。不结合Fc γ RII或Fc γ RIII的去糖基化SEA BCMA抗体类似于h00SEA非结合性对照未显示活性。这揭示了Fc介导的活性在这个模型中的重要性。

[0278] 图25SG16.17 SEA抗体在试管内与WT抗体相比对MM1R靶细胞展现改善的ADCC活性。经由阴性选择使用EasySep人类NK细胞富集试剂盒从PBMC分离NK细胞,并且定量所得CD16+细胞。用铬-51标记多发性骨髓瘤MM1R ADCC靶细胞持续1小时。将抗体的稀释系列添加至检验板中,继而以13:1E:T的比率添加靶细胞(T)和NK效应细胞(E)。在37℃下4小时后基于总体和自发释放对照计算溶解。这些数据显示岩藻糖基化SEA SG16.17抗体优于WT抗体以及临床抗体达雷木单抗和埃罗妥珠单抗的ADCC活性的显著改善。

[0279] 尽管本发明出于理解清晰的目的已经详细地描述,但在随附权利要求书的范围内可以实施某些修改。包括入藏号、网站等等以及本申请中引用的专利文献的所有出版物出于所有目的借此以全文引用的方式并入,程度如同每一者像这样个别地表述一样。对于序列、网站或其它参考文献的不同版本可能在不同时间存在来说,意味着与有效提交日期下的参考文献相关的版本。有效提交日期意味着公开在讨论中的入藏号的最早优先日期。除非另外从上下文显而易见,否则本发明的任何要素、实施方案、步骤、特征或方面可以与任何其它组合执行。

[0001]	序列表	
[0002]	<110> Sussman, Django	
[0003]	Ryan, Maureen	
[0004]	Westendorf, Lori	
[0005]	Feldhaus, Michael	
[0006]	<120> BCMA抗体和其用以治疗癌症和免疫病症的用途	
[0007]	<130> 057762/484722	
[0008]	<150> 62/296,594	
[0009]	<151> 2016-02-17	
[0010]	<160> 193	
[0011]	<170> 用于Windows版本4.0的FastSEQ	
[0012]	<210> 1	
[0013]	<211> 994	
[0014]	<212> DNA	
[0015]	<213> 智人	
[0016]	<400> 1	
[0017]	aagactcaaa cttagaaact tgaattagat gtggtattca aatccttagc tgccgcgaag	60
[0018]	acacagacag cccccgtaag aaccacgaa gcaggcgaag ttcattgttc tcaacattct	120
[0019]	agctgctctt gctgcatttg ctctggaatt cttgtagaga tattacttgt ccttccaggc	180
[0020]	tgttctttct gtagctccct tgttttcttt ttgtgatcat gttgcagatg gctgggcagt	240
[0021]	gctcccaaaa tgaatatatt gacagtttgt tgcattgctt cataccttgt caacttcgat	300
[0022]	gttcttctaa tactcctcct ctaacatgtc agcgttattg taatgcaagt gtgaccaatt	360
[0023]	cagtgaagg aacgaatgcg attctctgga cctgtttggg actgagctta ataatttctt	420
[0024]	tggcagtttt cgtgctaatt tttttgctaa ggaagataaa ctctgaacca ttaaaggacg	480
[0025]	agtttaaaaa cacaggatca ggtctcctgg gcatggctaa cattgacctg gaaaagagca	540
[0026]	ggactggatg tgaaattatt ctccgagag gcctcgagta cacggtggaa gaatgcacct	600
[0027]	gtgaagactg catcaagagc aaaccgaagg tcgactctga ccattgcttt cactcccag	660
[0028]	ctatggagga aggcgaacc attcttgtca ccacgaaaac gaatgactat tgcaagagcc	720
[0029]	tgccagctgc tttagtgct acggagatag agaaatcaat ttctgctagg taattaacca	780
[0030]	tttcgactcg agcagtgcca ctttaaaaat cttttgtcag aatagatgat gtgtcagatc	840
[0031]	tcttttaggat gactgtattt ttcagttgcc gatacagctt ttgtcctct aactgtggaa	900
[0032]	actctttatg ttagatatat ttctctaggt tactgttggg agcttaatgg tagaaacttc	960
[0033]	cttggtttca tgattaaact cttttttttc ctga	994
[0034]	<210> 2	
[0035]	<211> 184	
[0036]	<212> PRT	
[0037]	<213> 智人	
[0038]	<400> 2	

[0039]	Met	Leu	Gln	Met	Ala	Gly	Gln	Cys	Ser	Gln	Asn	Glu	Tyr	Phe	Asp	Ser
[0040]	1				5					10					15	
[0041]	Leu	Leu	His	Ala	Cys	Ile	Pro	Cys	Gln	Leu	Arg	Cys	Ser	Ser	Asn	Thr
[0042]				20					25						30	
[0043]	Pro	Pro	Leu	Thr	Cys	Gln	Arg	Tyr	Cys	Asn	Ala	Ser	Val	Thr	Asn	Ser
[0044]				35					40					45		
[0045]	Val	Lys	Gly	Thr	Asn	Ala	Ile	Leu	Trp	Thr	Cys	Leu	Gly	Leu	Ser	Leu
[0046]		50					55					60				
[0047]	Ile	Ile	Ser	Leu	Ala	Val	Phe	Val	Leu	Met	Phe	Leu	Leu	Arg	Lys	Ile
[0048]	65					70					75				80	
[0049]	Asn	Ser	Glu	Pro	Leu	Lys	Asp	Glu	Phe	Lys	Asn	Thr	Gly	Ser	Gly	Leu
[0050]					85					90					95	
[0051]	Leu	Gly	Met	Ala	Asn	Ile	Asp	Leu	Glu	Lys	Ser	Arg	Thr	Gly	Asp	Glu
[0052]				100					105					110		
[0053]	Ile	Ile	Leu	Pro	Arg	Gly	Leu	Glu	Tyr	Thr	Val	Glu	Glu	Cys	Thr	Cys
[0054]				115					120					125		
[0055]	Glu	Asp	Cys	Ile	Lys	Ser	Lys	Pro	Lys	Val	Asp	Ser	Asp	His	Cys	Phe
[0056]		130					135					140				
[0057]	Pro	Leu	Pro	Ala	Met	Glu	Glu	Gly	Ala	Thr	Ile	Leu	Val	Thr	Thr	Lys
[0058]	145					150					155				160	
[0059]	Thr	Asn	Asp	Tyr	Cys	Lys	Ser	Leu	Pro	Ala	Ala	Leu	Ser	Ala	Thr	Glu
[0060]					165					170					175	
[0061]	Ile	Glu	Lys	Ser	Ile	Ser	Ala	Arg								
[0062]				180												
[0063]	<210>	3														
[0064]	<211>	106														
[0065]	<212>	PRT														
[0066]	<213>	智人														
[0067]	<400>	3														
[0068]	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln
[0069]	1				5					10					15	
[0070]	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr
[0071]				20						25					30	
[0072]	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser
[0073]				35						40				45		
[0074]	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr
[0075]		50					55					60				
[0076]	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys
[0077]	65					70					75				80	

[0078]	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro
[0079]					85					90					95	
[0080]	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys						
[0081]					100					105						
[0082]	<210> 4															
[0083]	<211> 330															
[0084]	<212> PRT															
[0085]	<213> 智人															
[0086]	<400> 4															
[0087]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[0088]	1				5					10					15	
[0089]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[0090]				20					25					30		
[0091]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[0092]				35					40					45		
[0093]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[0094]		50					55						60			
[0095]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[0096]	65					70				75						80
[0097]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[0098]				85						90					95	
[0099]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[0100]				100						105					110	
[0101]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[0102]				115						120				125		
[0103]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[0104]		130						135					140			
[0105]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[0106]	145					150					155					160
[0107]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[0108]				165						170					175	
[0109]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[0110]				180						185					190	
[0111]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[0112]				195						200				205		
[0113]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[0114]		210						215					220			
[0115]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[0116]	225					230					235					240

[0117]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[0118]					245					250					255	
[0119]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[0120]					260					265					270	
[0121]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[0122]					275					280					285	
[0123]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[0124]					290					295					300	
[0125]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[0126]					305										315	
[0127]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
[0128]					325										330	
[0129]	<210> 5															
[0130]	<211> 329															
[0131]	<212> PRT															
[0132]	<213> 智人															
[0133]	<400> 5															
[0134]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[0135]	1				5					10					15	
[0136]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[0137]					20					25					30	
[0138]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[0139]					35					40					45	
[0140]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[0141]					50					55					60	
[0142]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[0143]					65										70	
[0144]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[0145]					85										90	
[0146]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[0147]					100					105					110	
[0148]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[0149]					115					120					125	
[0150]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[0151]					130					135					140	
[0152]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[0153]					145										150	
[0154]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[0155]					165										170	

[0156]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[0157]				180					185					190		
[0158]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[0159]				195				200					205			
[0160]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[0161]		210					215					220				
[0162]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[0163]	225					230					235				240	
[0164]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[0165]				245						250					255	
[0166]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[0167]				260					265						270	
[0168]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[0169]			275					280					285			
[0170]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[0171]		290					295					300				
[0172]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[0173]	305					310					315				320	
[0174]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly							
[0175]				325												
[0176]	<210> 6															
[0177]	<211> 330															
[0178]	<212> PRT															
[0179]	<213> 智人															
[0180]	<400> 6															
[0181]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[0182]	1			5					10					15		
[0183]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[0184]				20					25					30		
[0185]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[0186]			35					40					45			
[0187]	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
[0188]		50					55					60				
[0189]	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
[0190]	65					70					75				80	
[0191]	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
[0192]				85						90					95	
[0193]	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
[0194]				100						105					110	

[0195]	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Cys	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
[0196]				115				120					125			
[0197]	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
[0198]				130				135					140			
[0199]	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
[0200]	145						150				155					160
[0201]	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
[0202]					165					170					175	
[0203]	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
[0204]					180				185						190	
[0205]	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
[0206]				195				200					205			
[0207]	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
[0208]				210				215					220			
[0209]	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
[0210]	225					230					235					240
[0211]	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
[0212]					245					250					255	
[0213]	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
[0214]				260					265						270	
[0215]	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
[0216]			275					280					285			
[0217]	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
[0218]		290						295					300			
[0219]	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
[0220]	305					310					315					320
[0221]	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
[0222]					325					330						
[0223]	<210> 7															
[0224]	<211> 329															
[0225]	<212> PRT															
[0226]	<213> 智人															
[0227]	<400> 7															
[0228]	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
[0229]	1				5					10				15		
[0230]	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
[0231]				20					25					30		
[0232]	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
[0233]				35				40					45			

[0234]	Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
[0235]	50 55 60
[0236]	Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
[0237]	65 70 75 80
[0238]	Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
[0239]	85 90 95
[0240]	Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
[0241]	100 105 110
[0242]	Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Cys Val Phe Leu Phe Pro Pro
[0243]	115 120 125
[0244]	Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
[0245]	130 135 140
[0246]	Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
[0247]	145 150 155 160
[0248]	Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
[0249]	165 170 175
[0250]	Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
[0251]	180 185 190
[0252]	His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
[0253]	195 200 205
[0254]	Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
[0255]	210 215 220
[0256]	Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
[0257]	225 230 235 240
[0258]	Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
[0259]	245 250 255
[0260]	Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
[0261]	260 265 270
[0262]	Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
[0263]	275 280 285
[0264]	Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
[0265]	290 295 300
[0266]	Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
[0267]	305 310 315 320
[0268]	Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0269]	325
[0270]	<210> 8
[0271]	<211> 121
[0272]	<212> PRT

[0273]	<213> 褐家鼠															
[0274]	<400> 8															
[0275]	Gln	Val	Asn	Leu	Leu	Gln	Ser	Arg	Ala	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
[0276]	1				5					10					15	
[0277]	Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr
[0278]				20					25					30		
[0279]	Tyr	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Ser	His	Gly	Lys	Ser	Leu	Glu	Trp	Ile
[0280]				35					40					45		
[0281]	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
[0282]		50					55					60				
[0283]	Lys	Thr	Lys	Ala	Thr	Met	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Asn	Thr	Ala	Tyr
[0284]	65					70					75				80	
[0285]	Val	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys
[0286]					85					90					95	
[0287]	Thr	Arg	Tyr	Met	Trp	Glu	Arg	Val	Thr	Gly	Phe	Phe	Asp	Phe	Trp	Gly
[0288]				100					105					110		
[0289]	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
[0290]			115					120								
[0291]	<210> 9															
[0292]	<211> 109															
[0293]	<212> PRT															
[0294]	<213> 智人															
[0295]	<400> 9															
[0296]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0297]	1				5					10					15	
[0298]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
[0299]				20					25					30		
[0300]	Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0301]				35					40					45		
[0302]	Gly	Arg	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
[0303]		50					55					60				
[0304]	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ser	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
[0305]	65					70					75				80	
[0306]	Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Val	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0307]					85					90					95	
[0308]	Ala	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
[0309]				100					105							
[0310]	<210> 10															
[0311]	<211> 109															

[0312]	<212>	PRT
[0313]	<213>	智人
[0314]	<400>	10
[0315]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0316]	1 5 10 15	
[0317]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr	
[0318]	20 25 30	
[0319]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
[0320]	35 40 45	
[0321]	Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe	
[0322]	50 55 60	
[0323]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr	
[0324]	65 70 75 80	
[0325]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
[0326]	85 90 95	
[0327]	Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[0328]	100 105	
[0329]	<210>	11
[0330]	<211>	121
[0331]	<212>	PRT
[0332]	<213>	人工序列
[0333]	<220>	
[0334]	<223>	hSG16.17 vH1
[0335]	<400>	11
[0336]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Arg Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0337]	1 5 10 15	
[0338]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0339]	20 25 30	
[0340]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0341]	35 40 45	
[0342]	Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe	
[0343]	50 55 60	
[0344]	Lys Thr Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr	
[0345]	65 70 75 80	
[0346]	Val Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys	
[0347]	85 90 95	
[0348]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly	
[0349]	100 105 110	
[0350]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	

[0351]	115	120
[0352]	<210> 12	
[0353]	<211> 121	
[0354]	<212> PRT	
[0355]	<213> 人工序列	
[0356]	<220>	
[0357]	<223> hSG16.17 vH2	
[0358]	<400> 12	
[0359]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0360]	1 5 10 15	
[0361]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0362]	20 25 30	
[0363]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0364]	35 40 45	
[0365]	Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[0366]	50 55 60	
[0367]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr	
[0368]	65 70 75 80	
[0369]	Val Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys	
[0370]	85 90 95	
[0371]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly	
[0372]	100 105 110	
[0373]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser	
[0374]	115 120	
[0375]	<210> 13	
[0376]	<211> 121	
[0377]	<212> PRT	
[0378]	<213> 人工序列	
[0379]	<220>	
[0380]	<223> hSG16.17 vH3	
[0381]	<400> 13	
[0382]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala	
[0383]	1 5 10 15	
[0384]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr	
[0385]	20 25 30	
[0386]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
[0387]	35 40 45	
[0388]	Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe	
[0389]	50 55 60	

[0390] Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 [0391] 65 70 75 80
 [0392] Val Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 [0393] 85 90 95
 [0394] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly
 [0395] 100 105 110
 [0396] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0397] 115 120
 [0398] <210> 14
 [0399] <211> 121
 [0400] <212> PRT
 [0401] <213> 人工序列
 [0402] <220>
 [0403] <223> hSG16.17 vH4
 [0404] <400> 14
 [0405] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 [0406] 1 5 10 15
 [0407] Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 [0408] 20 25 30
 [0409] Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0410] 35 40 45
 [0411] Gly Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 [0412] 50 55 60
 [0413] Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Asn Thr Ala Tyr
 [0414] 65 70 75 80
 [0415] Val Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 [0416] 85 90 95
 [0417] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly
 [0418] 100 105 110
 [0419] Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 [0420] 115 120
 [0421] <210> 15
 [0422] <211> 121
 [0423] <212> PRT
 [0424] <213> 人工序列
 [0425] <220>
 [0426] <223> hSG16.17 vH5
 [0427] <400> 15
 [0428] Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

[0429]	1	5	10	15
[0430]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
[0431]	20	25	30	
[0432]	Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0433]	35	40	45	
[0434]	Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe			
[0435]	50	55	60	
[0436]	Lys Thr Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[0437]	65	70	75	80
[0438]	Val Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[0439]	85	90	95	
[0440]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly			
[0441]	100	105	110	
[0442]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[0443]	115	120		
[0444]	<210> 16			
[0445]	<211> 121			
[0446]	<212> PRT			
[0447]	<213> 人工序列			
[0448]	<220>			
[0449]	<223> hSG16.17 vH6			
[0450]	<400> 16			
[0451]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Arg Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[0452]	1	5	10	15
[0453]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
[0454]	20	25	30	
[0455]	Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
[0456]	35	40	45	
[0457]	Gly Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe			
[0458]	50	55	60	
[0459]	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr			
[0460]	65	70	75	80
[0461]	Val Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
[0462]	85	90	95	
[0463]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe Trp Gly			
[0464]	100	105	110	
[0465]	Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
[0466]	115	120		
[0467]	<210> 17			

[0468]	<211>	108
[0469]	<212>	PRT
[0470]	<213>	褐家鼠
[0471]	<400>	17
[0472]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly	
[0473]	1 5 10 15	
[0474]	Glu Thr Val Ser Ile Glu Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp	
[0475]	20 25 30	
[0476]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ser Pro Gln Val Leu Val	
[0477]	35 40 45	
[0478]	Tyr Thr Thr Ser Arg Leu Gln Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0479]	50 55 60	
[0480]	Ser Gly Ser Gly Thr Arg Phe Ser Leu Lys Ile Ile Val Met Gln Pro	
[0481]	65 70 75 80	
[0482]	Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro	
[0483]	85 90 95	
[0484]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu Asp Leu Lys Arg	
[0485]	100 105	
[0486]	<210>	18
[0487]	<211>	106
[0488]	<212>	PRT
[0489]	<213>	智人
[0490]	<400>	18
[0491]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[0492]	1 5 10 15	
[0493]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp	
[0494]	20 25 30	
[0495]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	
[0496]	35 40 45	
[0497]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0498]	50 55 60	
[0499]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0500]	65 70 75 80	
[0501]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe	
[0502]	85 90 95	
[0503]	Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[0504]	100 105	
[0505]	<210>	19
[0506]	<211>	108

[0507] <212> PRT
 [0508] <213> 人工序列
 [0509] <220>
 [0510] <223> hSG16.17 vK2
 [0511] <400> 19
 [0512] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 [0513] 1 5 10 15
 [0514] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp
 [0515] 20 25 30
 [0516] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Val
 [0517] 35 40 45
 [0518] Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0519] 50 55 60
 [0520] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0521] 65 70 75 80
 [0522] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro
 [0523] 85 90 95
 [0524] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 [0525] 100 105
 [0526] <210> 20
 [0527] <211> 108
 [0528] <212> PRT
 [0529] <213> 人工序列
 [0530] <220>
 [0531] <223> hSG16.17 vK3
 [0532] <400> 20
 [0533] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 [0534] 1 5 10 15
 [0535] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp
 [0536] 20 25 30
 [0537] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Val
 [0538] 35 40 45
 [0539] Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 [0540] 50 55 60
 [0541] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0542] 65 70 75 80
 [0543] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro
 [0544] 85 90 95
 [0545] Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

[0546]	100	105
[0547]	<210> 21	
[0548]	<211> 108	
[0549]	<212> PRT	
[0550]	<213> 人工序列	
[0551]	<220>	
[0552]	<223> hSG16.17 vK4	
[0553]	<400> 21	
[0554]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[0555]	1 5 10 15	
[0556]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp	
[0557]	20 25 30	
[0558]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Val	
[0559]	35 40 45	
[0560]	Tyr Thr Thr Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0561]	50 55 60	
[0562]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Met Gln Pro	
[0563]	65 70 75 80	
[0564]	Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro	
[0565]	85 90 95	
[0566]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	
[0567]	100 105	
[0568]	<210> 22	
[0569]	<211> 108	
[0570]	<212> PRT	
[0571]	<213> 人工序列	
[0572]	<220>	
[0573]	<223> hSG16.17 vK5	
[0574]	<400> 22	
[0575]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly	
[0576]	1 5 10 15	
[0577]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp	
[0578]	20 25 30	
[0579]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Val	
[0580]	35 40 45	
[0581]	Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	
[0582]	50 55 60	
[0583]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro	
[0584]	65 70 75 80	

[0585]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro
[0586]	85 90 95
[0587]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
[0588]	100 105
[0589]	<210> 23
[0590]	<211> 116
[0591]	<212> PRT
[0592]	<213> 褐家鼠
[0593]	<400> 23
[0594]	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
[0595]	1 5 10 15
[0596]	Ser Leu Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
[0597]	20 25 30
[0598]	Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
[0599]	35 40 45
[0600]	Ser Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
[0601]	50 55 60
[0602]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr
[0603]	65 70 75 80
[0604]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
[0605]	85 90 95
[0606]	Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
[0607]	100 105 110
[0608]	Thr Val Ser Ser
[0609]	115
[0610]	<210> 24
[0611]	<211> 109
[0612]	<212> PRT
[0613]	<213> 智人
[0614]	<400> 24
[0615]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0616]	1 5 10 15
[0617]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
[0618]	20 25 30
[0619]	Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0620]	35 40 45
[0621]	Ser Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
[0622]	50 55 60
[0623]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

[0624]	65	70					75					80					
[0625]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[0626]	85					90					95						
[0627]	Ala	Lys	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
[0628]	100					105											
[0629]	<210> 25																
[0630]	<211> 109																
[0631]	<212> PRT																
[0632]	<213> 智人																
[0633]	<400> 25																
[0634]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	
[0635]	1	5					10					15					
[0636]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	His	
[0637]	20					25					30						
[0638]	Trp	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Val	Trp	Val	
[0639]	35					40					45						
[0640]	Ser	Ser	Ile	Thr	Asn	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Ser	Val	
[0641]	50					55					60						
[0642]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
[0643]	65	70					75					80					
[0644]	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
[0645]	85					90					95						
[0646]	Ala	Arg	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
[0647]	100					105											
[0648]	<210> 26																
[0649]	<211> 109																
[0650]	<212> PRT																
[0651]	<213> 智人																
[0652]	<400> 26																
[0653]	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	
[0654]	1	5					10					15					
[0655]	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	His	
[0656]	20					25					30						
[0657]	Trp	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
[0658]	35					40					45						
[0659]	Ser	Ser	Ile	Thr	Asn	Thr	Gly	Gly	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Ser	Val	
[0660]	50					55					60						
[0661]	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	
[0662]	65	70					75					80					

[0663]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
[0664]	85 90 95
[0665]	Ala Lys Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
[0666]	100 105
[0667]	<210> 27
[0668]	<211> 116
[0669]	<212> PRT
[0670]	<213> 人工序列
[0671]	<220>
[0672]	<223> hSG16.45 vH1
[0673]	<400> 27
[0674]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0675]	1 5 10 15
[0676]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
[0677]	20 25 30
[0678]	Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
[0679]	35 40 45
[0680]	Ser Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val
[0681]	50 55 60
[0682]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
[0683]	65 70 75 80
[0684]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0685]	85 90 95
[0686]	Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val
[0687]	100 105 110
[0688]	Thr Val Ser Ser
[0689]	115
[0690]	<210> 28
[0691]	<211> 116
[0692]	<212> PRT
[0693]	<213> 人工序列
[0694]	<220>
[0695]	<223> hSG16.45 vH2
[0696]	<400> 28
[0697]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0698]	1 5 10 15
[0699]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
[0700]	20 25 30
[0701]	Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

[0702]	35	40	45
[0703]	Ser Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0704]	50	55	60
[0705]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
[0706]	65	70	75
[0707]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0708]	85	90	95
[0709]	Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val		
[0710]	100	105	110
[0711]	Thr Val Ser Ser		
[0712]	115		
[0713]	<210> 29		
[0714]	<211> 116		
[0715]	<212> PRT		
[0716]	<213> 人工序列		
[0717]	<220>		
[0718]	<223> hSG16.45 vH3		
[0719]	<400> 29		
[0720]	Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
[0721]	1	5	10
[0722]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His		
[0723]	20	25	30
[0724]	Trp Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile		
[0725]	35	40	45
[0726]	Ser Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
[0727]	50	55	60
[0728]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Leu Tyr		
[0729]	65	70	75
[0730]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0731]	85	90	95
[0732]	Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met Val		
[0733]	100	105	110
[0734]	Thr Val Ser Ser		
[0735]	115		
[0736]	<210> 30		
[0737]	<211> 116		
[0738]	<212> PRT		
[0739]	<213> 人工序列		
[0740]	<220>		

[0741] <223> hSG16.45 vH4
 [0742] <400> 30
 [0743] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0744] 1 5 10 15
 [0745] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
 [0746] 20 25 30
 [0747] Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 [0748] 35 40 45
 [0749] Ser Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0750] 50 55 60
 [0751] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser Thr Leu Tyr
 [0752] 65 70 75 80
 [0753] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0754] 85 90 95
 [0755] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 [0756] 100 105 110
 [0757] Thr Val Ser Ser
 [0758] 115
 [0759] <210> 31
 [0760] <211> 116
 [0761] <212> PRT
 [0762] <213> 人工序列
 [0763] <220>
 [0764] <223> hSG16.45 vH5
 [0765] <400> 31
 [0766] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 [0767] 1 5 10 15
 [0768] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
 [0769] 20 25 30
 [0770] Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
 [0771] 35 40 45
 [0772] Ser Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0773] 50 55 60
 [0774] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 [0775] 65 70 75 80
 [0776] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0777] 85 90 95
 [0778] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 [0779] 100 105 110

[0780] Thr Val Ser Ser
 [0781] 115
 [0782] <210> 32
 [0783] <211> 116
 [0784] <212> PRT
 [0785] <213> 人工序列
 [0786] <220>
 [0787] <223> hSG16.45 vH6
 [0788] <400> 32
 [0789] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 [0790] 1 5 10 15
 [0791] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
 [0792] 20 25 30
 [0793] Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 [0794] 35 40 45
 [0795] Ser Gly Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 [0796] 50 55 60
 [0797] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 [0798] 65 70 75 80
 [0799] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 [0800] 85 90 95
 [0801] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 [0802] 100 105 110
 [0803] Thr Val Ser Ser
 [0804] 115
 [0805] <210> 33
 [0806] <211> 107
 [0807] <212> PRT
 [0808] <213> 褐家鼠
 [0809] <400> 33
 [0810] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Thr Thr Ala Ala Ser Pro Gly
 [0811] 1 5 10 15
 [0812] Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met
 [0813] 20 25 30
 [0814] Tyr Trp Tyr Gln His Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
 [0815] 35 40 45
 [0816] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 [0817] 50 55 60
 [0818] Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Asn Thr Met Glu Ala Glu

[0819]	65	70	75	80
[0820]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr			
[0821]	85	90	95	
[0822]	Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0823]	100	105		
[0824]	<210> 34			
[0825]	<211> 107			
[0826]	<212> PRT			
[0827]	<213> 智人			
[0828]	<400> 34			
[0829]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0830]	1	5	10	15
[0831]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met			
[0832]	20	25	30	
[0833]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr			
[0834]	35	40	45	
[0835]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
[0836]	50	55	60	
[0837]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu			
[0838]	65	70	75	80
[0839]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr			
[0840]	85	90	95	
[0841]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0842]	100	105		
[0843]	<210> 35			
[0844]	<211> 107			
[0845]	<212> PRT			
[0846]	<213> 人工序列			
[0847]	<220>			
[0848]	<223> hSG16.45 vK1			
[0849]	<400> 35			
[0850]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly			
[0851]	1	5	10	15
[0852]	Glu Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met			
[0853]	20	25	30	
[0854]	Tyr Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr			
[0855]	35	40	45	
[0856]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser			
[0857]	50	55	60	

[0858]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Pro Glu
[0859]	65 70 75 80
[0860]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[0861]	85 90 95
[0862]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0863]	100 105
[0864]	<210> 36
[0865]	<211> 107
[0866]	<212> PRT
[0867]	<213> 人工序列
[0868]	<220>
[0869]	<223> hSG16.45 vK2
[0870]	<400> 36
[0871]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0872]	1 5 10 15
[0873]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met
[0874]	20 25 30
[0875]	Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
[0876]	35 40 45
[0877]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
[0878]	50 55 60
[0879]	Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
[0880]	65 70 75 80
[0881]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[0882]	85 90 95
[0883]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0884]	100 105
[0885]	<210> 37
[0886]	<211> 107
[0887]	<212> PRT
[0888]	<213> 人工序列
[0889]	<220>
[0890]	<223> hSG16.45 vK3
[0891]	<400> 37
[0892]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
[0893]	1 5 10 15
[0894]	Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met
[0895]	20 25 30
[0896]	Tyr Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[0897]	35	40	45
[0898]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
[0899]	50	55	60
[0900]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu		
[0901]	65	70	75
[0902]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr		
[0903]	85	90	95
[0904]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[0905]	100	105	
[0906]	<210> 38		
[0907]	<211> 107		
[0908]	<212> PRT		
[0909]	<213> 人工序列		
[0910]	<220>		
[0911]	<223> hSG16.45 vK5		
[0912]	<400> 38		
[0913]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0914]	1	5	10
[0915]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met		
[0916]	20	25	30
[0917]	Tyr Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr		
[0918]	35	40	45
[0919]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser		
[0920]	50	55	60
[0921]	Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu		
[0922]	65	70	75
[0923]	Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr		
[0924]	85	90	95
[0925]	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[0926]	100	105	
[0927]	<210> 39		
[0928]	<211> 5		
[0929]	<212> PRT		
[0930]	<213> 褐家鼠		
[0931]	<400> 39		
[0932]	Asp Tyr Tyr Ile His		
[0933]	1	5	
[0934]	<210> 40		
[0935]	<211> 17		

[0936] <212> PRT
[0937] <213> 褐家鼠
[0938] <400> 40
[0939] Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
[0940] 1 5 10 15
[0941] Thr
[0942] <210> 41
[0943] <211> 12
[0944] <212> PRT
[0945] <213> 褐家鼠
[0946] <400> 41
[0947] Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[0948] 1 5 10
[0949] <210> 42
[0950] <211> 8
[0951] <212> PRT
[0952] <213> 褐家鼠
[0953] <400> 42
[0954] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[0955] 1 5
[0956] <210> 43
[0957] <211> 14
[0958] <212> PRT
[0959] <213> 褐家鼠
[0960] <400> 43
[0961] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[0962] 1 5 10
[0963] <210> 44
[0964] <211> 5
[0965] <212> PRT
[0966] <213> 智人
[0967] <400> 44
[0968] Gly Tyr Tyr Met His
[0969] 1 5
[0970] <210> 45
[0971] <211> 17
[0972] <212> PRT
[0973] <213> 智人
[0974] <400> 45

[0975]	Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[0976]	1 5 10 15
[0977]	Gly
[0978]	<210> 46
[0979]	<211> 8
[0980]	<212> PRT
[0981]	<213> 智人
[0982]	<400> 46
[0983]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
[0984]	1 5
[0985]	<210> 47
[0986]	<211> 5
[0987]	<212> PRT
[0988]	<213> 智人
[0989]	<400> 47
[0990]	Ser Tyr Tyr Met His
[0991]	1 5
[0992]	<210> 48
[0993]	<211> 17
[0994]	<212> PRT
[0995]	<213> 智人
[0996]	<400> 48
[0997]	Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[0998]	1 5 10 15
[0999]	Gly
[1000]	<210> 49
[1001]	<211> 8
[1002]	<212> PRT
[1003]	<213> 智人
[1004]	<400> 49
[1005]	Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
[1006]	1 5
[1007]	<210> 50
[1008]	<211> 5
[1009]	<212> PRT
[1010]	<213> 人工序列
[1011]	<220>
[1012]	<223> hSG16.17 vH1 Kabat CDR1
[1013]	<400> 50

[1014]	Asp Tyr Tyr Ile His
[1015]	1 5
[1016]	<210> 51
[1017]	<211> 17
[1018]	<212> PRT
[1019]	<213> 人工序列
[1020]	<220>
[1021]	<223> hSG16.17 vH1 Kabat CDR2
[1022]	<400> 51
[1023]	Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
[1024]	1 5 10 15
[1025]	Thr
[1026]	<210> 52
[1027]	<211> 12
[1028]	<212> PRT
[1029]	<213> 人工序列
[1030]	<220>
[1031]	<223> hSG16.17 vH1 Kabat CDR3
[1032]	<400> 52
[1033]	Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1034]	1 5 10
[1035]	<210> 53
[1036]	<211> 8
[1037]	<212> PRT
[1038]	<213> 人工序列
[1039]	<220>
[1040]	<223> hSG16.17 vH1 IMGT CDR1
[1041]	<400> 53
[1042]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1043]	1 5
[1044]	<210> 54
[1045]	<211> 14
[1046]	<212> PRT
[1047]	<213> 人工序列
[1048]	<220>
[1049]	<223> hSG16.17 vH1 IMGT CDR2
[1050]	<400> 54
[1051]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1052]	1 5 10

[1053] <210> 55
[1054] <211> 5
[1055] <212> PRT
[1056] <213> 人工序列
[1057] <220>
[1058] <223> hSG16.17 vH2 Kabat CDR1
[1059] <400> 55
[1060] Asp Tyr Tyr Met His
[1061] 1 5
[1062] <210> 56
[1063] <211> 17
[1064] <212> PRT
[1065] <213> 人工序列
[1066] <220>
[1067] <223> hSG16.17 vH2 Kabat CDR2
[1068] <400> 56
[1069] Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1070] 1 5 10 15
[1071] Gly
[1072] <210> 57
[1073] <211> 12
[1074] <212> PRT
[1075] <213> 人工序列
[1076] <220>
[1077] <223> hSG16.17 vH2 Kabat CDR3
[1078] <400> 57
[1079] Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1080] 1 5 10
[1081] <210> 58
[1082] <211> 8
[1083] <212> PRT
[1084] <213> 人工序列
[1085] <220>
[1086] <223> hSG16.17 vH2 IMGT CDR1
[1087] <400> 58
[1088] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1089] 1 5
[1090] <210> 59
[1091] <211> 14

[1092] <212> PRT
[1093] <213> 人工序列
[1094] <220>
[1095] <223> hSG16.17 vH2 IMGT CDR2
[1096] <400> 59
[1097] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1098] 1 5 10
[1099] <210> 60
[1100] <211> 5
[1101] <212> PRT
[1102] <213> 人工序列
[1103] <220>
[1104] <223> hSG16.17 vH3 Kabat CDR1
[1105] <400> 60
[1106] Asp Tyr Tyr Ile His
[1107] 1 5
[1108] <210> 61
[1109] <211> 17
[1110] <212> PRT
[1111] <213> 人工序列
[1112] <220>
[1113] <223> hSG16.17 vH3 Kabat CDR2
[1114] <400> 61
[1115] Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1116] 1 5 10 15
[1117] Gly
[1118] <210> 62
[1119] <211> 12
[1120] <212> PRT
[1121] <213> 人工序列
[1122] <220>
[1123] <223> hSG16.17 vH3 Kabat CDR3
[1124] <400> 62
[1125] Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1126] 1 5 10
[1127] <210> 63
[1128] <211> 8
[1129] <212> PRT
[1130] <213> 人工序列

[1131] <220>
[1132] <223> hSG16.17 vH3 IMGT CDR1
[1133] <400> 63
[1134] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1135] 1 5
[1136] <210> 64
[1137] <211> 14
[1138] <212> PRT
[1139] <213> 人工序列
[1140] <220>
[1141] <223> hSG16.17 vH3 IMGT CDR2
[1142] <400> 64
[1143] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1144] 1 5 10
[1145] <210> 65
[1146] <211> 5
[1147] <212> PRT
[1148] <213> 人工序列
[1149] <220>
[1150] <223> hSG16.17 vH4 Kabat CDR1
[1151] <400> 65
[1152] Asp Tyr Tyr Met His
[1153] 1 5
[1154] <210> 66
[1155] <211> 17
[1156] <212> PRT
[1157] <213> 人工序列
[1158] <220>
[1159] <223> hSG16.17 vH4 Kabat CDR2
[1160] <400> 66
[1161] Arg Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1162] 1 5 10 15
[1163] Gly
[1164] <210> 67
[1165] <211> 12
[1166] <212> PRT
[1167] <213> 人工序列
[1168] <220>
[1169] <223> hSG16.17 vH4 Kabat CDR3

[1170]	<400> 67
[1171]	Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1172]	1 5 10
[1173]	<210> 68
[1174]	<211> 8
[1175]	<212> PRT
[1176]	<213> 人工序列
[1177]	<220>
[1178]	<223> hSG16.17 vH4 IMGT CDR1
[1179]	<400> 68
[1180]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1181]	1 5
[1182]	<210> 69
[1183]	<211> 14
[1184]	<212> PRT
[1185]	<213> 人工序列
[1186]	<220>
[1187]	<223> hSG16.17 vH4 IMGT CDR2
[1188]	<400> 69
[1189]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1190]	1 5 10
[1191]	<210> 70
[1192]	<211> 5
[1193]	<212> PRT
[1194]	<213> 人工序列
[1195]	<220>
[1196]	<223> hSG16.17 vH5 Kabat CDR1
[1197]	<400> 70
[1198]	Asp Tyr Tyr Ile His
[1199]	1 5
[1200]	<210> 71
[1201]	<211> 17
[1202]	<212> PRT
[1203]	<213> 人工序列
[1204]	<220>
[1205]	<223> hSG16.17 vH5 Kabat CDR2
[1206]	<400> 71
[1207]	Tyr Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe Lys
[1208]	1 5 10 15

[1209]	Thr
[1210]	<210> 72
[1211]	<211> 12
[1212]	<212> PRT
[1213]	<213> 人工序列
[1214]	<220>
[1215]	<223> hSG16.17 vH5 Kabat CDR3
[1216]	<400> 72
[1217]	Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1218]	1 5 10
[1219]	<210> 73
[1220]	<211> 8
[1221]	<212> PRT
[1222]	<213> 人工序列
[1223]	<220>
[1224]	<223> hSG16.17 vH5 IMGT CDR1
[1225]	<400> 73
[1226]	Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1227]	1 5
[1228]	<210> 74
[1229]	<211> 14
[1230]	<212> PRT
[1231]	<213> 人工序列
[1232]	<220>
[1233]	<223> hSG16.17 vH5 IMGT CDR2
[1234]	<400> 74
[1235]	Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1236]	1 5 10
[1237]	<210> 75
[1238]	<211> 5
[1239]	<212> PRT
[1240]	<213> 人工序列
[1241]	<220>
[1242]	<223> hSG16.17 vH6 Kabat CDR1
[1243]	<400> 75
[1244]	Asp Tyr Tyr Met His
[1245]	1 5
[1246]	<210> 76
[1247]	<211> 17

[1248] <212> PRT
[1249] <213> 人工序列
[1250] <220>
[1251] <223> hSG16.17 vH6 Kabat CDR2
[1252] <400> 76
[1253] Ile Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
[1254] 1 5 10 15
[1255] Gly
[1256] <210> 77
[1257] <211> 12
[1258] <212> PRT
[1259] <213> 人工序列
[1260] <220>
[1261] <223> hSG16.17 vH6 Kabat CDR3
[1262] <400> 77
[1263] Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1264] 1 5 10
[1265] <210> 78
[1266] <211> 8
[1267] <212> PRT
[1268] <213> 人工序列
[1269] <220>
[1270] <223> hSG16.17 vH6 IMGT CDR1
[1271] <400> 78
[1272] Ile Asn Pro Asn Ser Gly Tyr Thr
[1273] 1 5
[1274] <210> 79
[1275] <211> 14
[1276] <212> PRT
[1277] <213> 人工序列
[1278] <220>
[1279] <223> hSG16.17 vH6 IMGT CDR2
[1280] <400> 79
[1281] Thr Arg Tyr Met Trp Glu Arg Val Thr Gly Phe Phe Asp Phe
[1282] 1 5 10
[1283] <210> 80
[1284] <211> 11
[1285] <212> PRT
[1286] <213> 褐家鼠

[1287]	<400> 80
[1288]	Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
[1289]	1 5 10
[1290]	<210> 81
[1291]	<211> 7
[1292]	<212> PRT
[1293]	<213> 褐家鼠
[1294]	<400> 81
[1295]	Thr Thr Ser Arg Leu Gln Asp
[1296]	1 5
[1297]	<210> 82
[1298]	<211> 9
[1299]	<212> PRT
[1300]	<213> 褐家鼠
[1301]	<400> 82
[1302]	Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1303]	1 5
[1304]	<210> 83
[1305]	<211> 6
[1306]	<212> PRT
[1307]	<213> 褐家鼠
[1308]	<400> 83
[1309]	Glu Asp Ile Ser Asp Asp
[1310]	1 5
[1311]	<210> 84
[1312]	<211> 9
[1313]	<212> PRT
[1314]	<213> 褐家鼠
[1315]	<400> 84
[1316]	Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1317]	1 5
[1318]	<210> 85
[1319]	<211> 11
[1320]	<212> PRT
[1321]	<213> 智人
[1322]	<400> 85
[1323]	Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
[1324]	1 5 10
[1325]	<210> 86

[1326]	<211> 7
[1327]	<212> PRT
[1328]	<213> 智人
[1329]	<400> 86
[1330]	Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
[1331]	1 5
[1332]	<210> 87
[1333]	<211> 7
[1334]	<212> PRT
[1335]	<213> 智人
[1336]	<400> 87
[1337]	Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
[1338]	1 5
[1339]	<210> 88
[1340]	<211> 6
[1341]	<212> PRT
[1342]	<213> 智人
[1343]	<400> 88
[1344]	Gln Gly Ile Ser Ser Trp
[1345]	1 5
[1346]	<210> 89
[1347]	<211> 7
[1348]	<212> PRT
[1349]	<213> 智人
[1350]	<400> 89
[1351]	Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro
[1352]	1 5
[1353]	<210> 90
[1354]	<211> 11
[1355]	<212> PRT
[1356]	<213> 人工序列
[1357]	<220>
[1358]	<223> hSG16.17 vK2 Kabat CDR1
[1359]	<400> 90
[1360]	Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
[1361]	1 5 10
[1362]	<210> 91
[1363]	<211> 7
[1364]	<212> PRT

[1365] <213> 人工序列
[1366] <220>
[1367] <223> hSG16.17 vK2 Kabat CDR2
[1368] <400> 91
[1369] Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
[1370] 1 5
[1371] <210> 92
[1372] <211> 9
[1373] <212> PRT
[1374] <213> 人工序列
[1375] <220>
[1376] <223> hSG16.17 vK2 Kabat CDR3
[1377] <400> 92
[1378] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1379] 1 5
[1380] <210> 93
[1381] <211> 6
[1382] <212> PRT
[1383] <213> 人工序列
[1384] <220>
[1385] <223> hSG16.17 vK2 IMGT CDR1
[1386] <400> 93
[1387] Glu Asp Ile Ser Asp Asp
[1388] 1 5
[1389] <210> 94
[1390] <211> 9
[1391] <212> PRT
[1392] <213> 人工序列
[1393] <220>
[1394] <223> hSG16.17 vK2 IMGT CDR3
[1395] <400> 94
[1396] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1397] 1 5
[1398] <210> 95
[1399] <211> 11
[1400] <212> PRT
[1401] <213> 人工序列
[1402] <220>
[1403] <223> hSG16.17 vK3 Kabat CDR1

[1404] <400> 95
[1405] Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
[1406] 1 5 10
[1407] <210> 96
[1408] <211> 7
[1409] <212> PRT
[1410] <213> 人工序列
[1411] <220>
[1412] <223> hSG16.17 vK3 Kabat CDR2
[1413] <400> 96
[1414] Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
[1415] 1 5
[1416] <210> 97
[1417] <211> 9
[1418] <212> PRT
[1419] <213> 人工序列
[1420] <220>
[1421] <223> hSG16.17 vK3 Kabat CDR3
[1422] <400> 97
[1423] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1424] 1 5
[1425] <210> 98
[1426] <211> 6
[1427] <212> PRT
[1428] <213> 人工序列
[1429] <220>
[1430] <223> hSG16.17 vK3 IMGT CDR1
[1431] <400> 98
[1432] Glu Asp Ile Ser Asp Asp
[1433] 1 5
[1434] <210> 99
[1435] <211> 9
[1436] <212> PRT
[1437] <213> 人工序列
[1438] <220>
[1439] <223> hSG16.17 vK3 IMGT CDR3
[1440] <400> 99
[1441] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1442] 1 5

[1443] <210> 100
[1444] <211> 11
[1445] <212> PRT
[1446] <213> 人工序列
[1447] <220>
[1448] <223> hSG16.17 vK4 Kabat CDR1
[1449] <400> 100
[1450] Leu Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
[1451] 1 5 10
[1452] <210> 101
[1453] <211> 7
[1454] <212> PRT
[1455] <213> 人工序列
[1456] <220>
[1457] <223> hSG16.17 vK4 Kabat CDR2
[1458] <400> 101
[1459] Thr Thr Ser Arg Leu Gln Ser
[1460] 1 5
[1461] <210> 102
[1462] <211> 9
[1463] <212> PRT
[1464] <213> 人工序列
[1465] <220>
[1466] <223> hSG16.17 vK4 Kabat CDR3
[1467] <400> 102
[1468] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1469] 1 5
[1470] <210> 103
[1471] <211> 6
[1472] <212> PRT
[1473] <213> 人工序列
[1474] <220>
[1475] <223> hSG16.17 vK4 IMGT CDR1
[1476] <400> 103
[1477] Glu Asp Ile Ser Asp Asp
[1478] 1 5
[1479] <210> 104
[1480] <211> 9
[1481] <212> PRT

[1482] <213> 人工序列
[1483] <220>
[1484] <223> hSG16.17 vK4 IMGT CDR3
[1485] <400> 104
[1486] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1487] 1 5
[1488] <210> 105
[1489] <211> 11
[1490] <212> PRT
[1491] <213> 人工序列
[1492] <220>
[1493] <223> hSG16.17 vK5 Kabat CDR1
[1494] <400> 105
[1495] Arg Ala Ser Glu Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ala
[1496] 1 5 10
[1497] <210> 106
[1498] <211> 7
[1499] <212> PRT
[1500] <213> 人工序列
[1501] <220>
[1502] <223> hSG16.17 vK5 Kabat CDR2
[1503] <400> 106
[1504] Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser
[1505] 1 5
[1506] <210> 107
[1507] <211> 9
[1508] <212> PRT
[1509] <213> 人工序列
[1510] <220>
[1511] <223> hSG16.17 vK5 Kabat CDR3
[1512] <400> 107
[1513] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1514] 1 5
[1515] <210> 108
[1516] <211> 6
[1517] <212> PRT
[1518] <213> 人工序列
[1519] <220>
[1520] <223> hSG16.17 vK5 IMGT CDR1

[1521] <400> 108
[1522] Glu Asp Ile Ser Asp Asp
[1523] 1 5
[1524] <210> 109
[1525] <211> 9
[1526] <212> PRT
[1527] <213> 人工序列
[1528] <220>
[1529] <223> hSG16.17 vK5 IMGT CDR3
[1530] <400> 109
[1531] Gln Gln Thr Tyr Lys Phe Pro Pro Thr
[1532] 1 5
[1533] <210> 110
[1534] <211> 5
[1535] <212> PRT
[1536] <213> 褐家鼠
[1537] <400> 110
[1538] Asp His Trp Met Thr
[1539] 1 5
[1540] <210> 111
[1541] <211> 17
[1542] <212> PRT
[1543] <213> 褐家鼠
[1544] <400> 111
[1545] Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
[1546] 1 5 10 15
[1547] Gly
[1548] <210> 112
[1549] <211> 7
[1550] <212> PRT
[1551] <213> 褐家鼠
[1552] <400> 112
[1553] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1554] 1 5
[1555] <210> 113
[1556] <211> 7
[1557] <212> PRT
[1558] <213> 褐家鼠
[1559] <400> 113

[1560]	Gly Phe Thr Phe Asn Asp His
[1561]	1 5
[1562]	<210> 114
[1563]	<211> 8
[1564]	<212> PRT
[1565]	<213> 褐家鼠
[1566]	<400> 114
[1567]	Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1568]	1 5
[1569]	<210> 115
[1570]	<211> 9
[1571]	<212> PRT
[1572]	<213> 褐家鼠
[1573]	<400> 115
[1574]	Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1575]	1 5
[1576]	<210> 116
[1577]	<211> 5
[1578]	<212> PRT
[1579]	<213> 智人
[1580]	<400> 116
[1581]	Asp His Trp Met Thr
[1582]	1 5
[1583]	<210> 117
[1584]	<211> 17
[1585]	<212> PRT
[1586]	<213> 智人
[1587]	<400> 117
[1588]	Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
[1589]	1 5 10 15
[1590]	Gly
[1591]	<210> 118
[1592]	<211> 8
[1593]	<212> PRT
[1594]	<213> 智人
[1595]	<400> 118
[1596]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Trp
[1597]	1 5
[1598]	<210> 119

[1599]	<211> 8
[1600]	<212> PRT
[1601]	<213> 智人
[1602]	<400> 119
[1603]	Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1604]	1 5
[1605]	<210> 120
[1606]	<211> 5
[1607]	<212> PRT
[1608]	<213> 智人
[1609]	<400> 120
[1610]	Asp His Trp Met Thr
[1611]	1 5
[1612]	<210> 121
[1613]	<211> 17
[1614]	<212> PRT
[1615]	<213> 智人
[1616]	<400> 121
[1617]	Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
[1618]	1 5 10 15
[1619]	Gly
[1620]	<210> 122
[1621]	<211> 8
[1622]	<212> PRT
[1623]	<213> 智人
[1624]	<400> 122
[1625]	Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Trp
[1626]	1 5
[1627]	<210> 123
[1628]	<211> 8
[1629]	<212> PRT
[1630]	<213> 智人
[1631]	<400> 123
[1632]	Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1633]	1 5
[1634]	<210> 124
[1635]	<211> 5
[1636]	<212> PRT
[1637]	<213> 智人

[1638]	<400> 124
[1639]	Asp His Trp Met Thr
[1640]	1 5
[1641]	<210> 125
[1642]	<211> 17
[1643]	<212> PRT
[1644]	<213> 智人
[1645]	<400> 125
[1646]	Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
[1647]	1 5 10 15
[1648]	Gly
[1649]	<210> 126
[1650]	<211> 8
[1651]	<212> PRT
[1652]	<213> 智人
[1653]	<400> 126
[1654]	Gly Phe Thr Phe Asp Asp His Trp
[1655]	1 5
[1656]	<210> 127
[1657]	<211> 8
[1658]	<212> PRT
[1659]	<213> 智人
[1660]	<400> 127
[1661]	Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1662]	1 5
[1663]	<210> 128
[1664]	<211> 5
[1665]	<212> PRT
[1666]	<213> 人工序列
[1667]	<220>
[1668]	<223> hSG16.45 vH1 Kabat CDR1
[1669]	<400> 128
[1670]	Asp His Trp Met Thr
[1671]	1 5
[1672]	<210> 129
[1673]	<211> 17
[1674]	<212> PRT
[1675]	<213> 人工序列
[1676]	<220>

[1677] <223> hSG16.45 vH1 Kabat CDR2
[1678] <400> 129
[1679] Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser Val Lys
[1680] 1 5 10 15
[1681] Gly
[1682] <210> 130
[1683] <211> 7
[1684] <212> PRT
[1685] <213> 人工序列
[1686] <220>
[1687] <223> hSG16.45 vH1 Kabat CDR3
[1688] <400> 130
[1689] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1690] 1 5
[1691] <210> 131
[1692] <211> 8
[1693] <212> PRT
[1694] <213> 人工序列
[1695] <220>
[1696] <223> hSG16.45 vH1 IMGT CDR1
[1697] <400> 131
[1698] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1699] 1 5
[1700] <210> 132
[1701] <211> 8
[1702] <212> PRT
[1703] <213> 人工序列
[1704] <220>
[1705] <223> hSG16.45 vH1 IMGT CDR1
[1706] <400> 132
[1707] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1708] 1 5
[1709] <210> 133
[1710] <211> 9
[1711] <212> PRT
[1712] <213> 人工序列
[1713] <220>
[1714] <223> hSG16.45 vH1 IMGT CDR1
[1715] <400> 133

[1716] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1717] 1 5
[1718] <210> 134
[1719] <211> 5
[1720] <212> PRT
[1721] <213> 人工序列
[1722] <220>
[1723] <223> hSG16.45 vH2 Kabat CDR1
[1724] <400> 134
[1725] Asp His Trp Met Thr
[1726] 1 5
[1727] <210> 135
[1728] <211> 17
[1729] <212> PRT
[1730] <213> 人工序列
[1731] <220>
[1732] <223> hSG16.45 vH2 Kabat CDR2
[1733] <400> 135
[1734] Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1735] 1 5 10 15
[1736] Gly
[1737] <210> 136
[1738] <211> 7
[1739] <212> PRT
[1740] <213> 人工序列
[1741] <220>
[1742] <223> hSG16.45 vH2 Kabat CDR3
[1743] <400> 136
[1744] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1745] 1 5
[1746] <210> 137
[1747] <211> 8
[1748] <212> PRT
[1749] <213> 人工序列
[1750] <220>
[1751] <223> hSG16.45 vH2 IMGT CDR1
[1752] <400> 137
[1753] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1754] 1 5

[1755] <210> 138
[1756] <211> 8
[1757] <212> PRT
[1758] <213> 人工序列
[1759] <220>
[1760] <223> hSG16.45 vH2 IMGT CDR2
[1761] <400> 138
[1762] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1763] 1 5
[1764] <210> 139
[1765] <211> 9
[1766] <212> PRT
[1767] <213> 人工序列
[1768] <220>
[1769] <223> hSG16.45 vH2 IMGT CDR3
[1770] <400> 139
[1771] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1772] 1 5
[1773] <210> 140
[1774] <211> 5
[1775] <212> PRT
[1776] <213> 人工序列
[1777] <220>
[1778] <223> hSG16.45 vH3 Kabat CDR1
[1779] <400> 140
[1780] Asp His Trp Met Thr
[1781] 1 5
[1782] <210> 141
[1783] <211> 17
[1784] <212> PRT
[1785] <213> 人工序列
[1786] <220>
[1787] <223> hSG16.45 vH3 Kabat CDR2
[1788] <400> 141
[1789] Ala Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1790] 1 5 10 15
[1791] Gly
[1792] <210> 142
[1793] <211> 7

[1794] <212> PRT
[1795] <213> 人工序列
[1796] <220>
[1797] <223> hSG16.45 vH3 Kabat CDR3
[1798] <400> 142
[1799] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1800] 1 5
[1801] <210> 143
[1802] <211> 8
[1803] <212> PRT
[1804] <213> 人工序列
[1805] <220>
[1806] <223> hSG16.45 vH3 IMGT CDR1
[1807] <400> 143
[1808] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1809] 1 5
[1810] <210> 144
[1811] <211> 8
[1812] <212> PRT
[1813] <213> 人工序列
[1814] <220>
[1815] <223> hSG16.45 vH3 IMGT CDR2
[1816] <400> 144
[1817] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1818] 1 5
[1819] <210> 145
[1820] <211> 9
[1821] <212> PRT
[1822] <213> 人工序列
[1823] <220>
[1824] <223> hSG16.45 vH3 IMGT CDR3
[1825] <400> 145
[1826] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1827] 1 5
[1828] <210> 146
[1829] <211> 5
[1830] <212> PRT
[1831] <213> 人工序列
[1832] <220>

[1833] <223> hSG16.45 vH4 Kabat CDR1
[1834] <400> 146
[1835] Asp His Trp Met Thr
[1836] 1 5
[1837] <210> 147
[1838] <211> 17
[1839] <212> PRT
[1840] <213> 人工序列
[1841] <220>
[1842] <223> hSG16.45 vH4 Kabat CDR2
[1843] <400> 147
[1844] Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1845] 1 5 10 15
[1846] Gly
[1847] <210> 148
[1848] <211> 7
[1849] <212> PRT
[1850] <213> 人工序列
[1851] <220>
[1852] <223> hSG16.45 vH4 Kabat CDR3
[1853] <400> 148
[1854] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1855] 1 5
[1856] <210> 149
[1857] <211> 8
[1858] <212> PRT
[1859] <213> 人工序列
[1860] <220>
[1861] <223> hSG16.45 vH4 IMGT CDR1
[1862] <400> 149
[1863] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1864] 1 5
[1865] <210> 150
[1866] <211> 8
[1867] <212> PRT
[1868] <213> 人工序列
[1869] <220>
[1870] <223> hSG16.45 vH4 IMGT CDR2
[1871] <400> 150

[1872] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1873] 1 5
[1874] <210> 151
[1875] <211> 9
[1876] <212> PRT
[1877] <213> 人工序列
[1878] <220>
[1879] <223> hSG16.45 vH4 IMGT CDR3
[1880] <400> 151
[1881] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1882] 1 5
[1883] <210> 152
[1884] <211> 5
[1885] <212> PRT
[1886] <213> 人工序列
[1887] <220>
[1888] <223> hSG16.45 vH5 Kabat CDR1
[1889] <400> 152
[1890] Asp His Trp Met Thr
[1891] 1 5
[1892] <210> 153
[1893] <211> 17
[1894] <212> PRT
[1895] <213> 人工序列
[1896] <220>
[1897] <223> hSG16.45 vH5 Kabat CDR2
[1898] <400> 153
[1899] Ser Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1900] 1 5 10 15
[1901] Gly
[1902] <210> 154
[1903] <211> 7
[1904] <212> PRT
[1905] <213> 人工序列
[1906] <220>
[1907] <223> hSG16.45 vH5 Kabat CDR3
[1908] <400> 154
[1909] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1910] 1 5

[1911] <210> 155
[1912] <211> 8
[1913] <212> PRT
[1914] <213> 人工序列
[1915] <220>
[1916] <223> hSG16.45 vH5 IMGT CDR1
[1917] <400> 155
[1918] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1919] 1 5
[1920] <210> 156
[1921] <211> 8
[1922] <212> PRT
[1923] <213> 人工序列
[1924] <220>
[1925] <223> hSG16.45 vH5 IMGT CDR2
[1926] <400> 156
[1927] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1928] 1 5
[1929] <210> 157
[1930] <211> 9
[1931] <212> PRT
[1932] <213> 人工序列
[1933] <220>
[1934] <223> hSG16.45 vH5 IMGT CDR3
[1935] <400> 157
[1936] Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1937] 1 5
[1938] <210> 158
[1939] <211> 5
[1940] <212> PRT
[1941] <213> 人工序列
[1942] <220>
[1943] <223> hSG16.45 vH6 Kabat CDR1
[1944] <400> 158
[1945] Asp His Trp Met Thr
[1946] 1 5
[1947] <210> 159
[1948] <211> 17
[1949] <212> PRT

[1950] <213> 人工序列
[1951] <220>
[1952] <223> hSG16.45 vH6 Kabat CDR2
[1953] <400> 159
[1954] Gly Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
[1955] 1 5 10 15
[1956] Gly
[1957] <210> 160
[1958] <211> 7
[1959] <212> PRT
[1960] <213> 人工序列
[1961] <220>
[1962] <223> hSG16.45 vH6 Kabat CDR3
[1963] <400> 160
[1964] Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1965] 1 5
[1966] <210> 161
[1967] <211> 8
[1968] <212> PRT
[1969] <213> 人工序列
[1970] <220>
[1971] <223> hSG16.45 vH6 IMGT CDR1
[1972] <400> 161
[1973] Gly Phe Thr Phe Asn Asp His Trp
[1974] 1 5
[1975] <210> 162
[1976] <211> 8
[1977] <212> PRT
[1978] <213> 人工序列
[1979] <220>
[1980] <223> hSG16.45 vH6 IMGT CDR2
[1981] <400> 162
[1982] Ile Thr Asn Thr Gly Gly Ala Thr
[1983] 1 5
[1984] <210> 163
[1985] <211> 9
[1986] <212> PRT
[1987] <213> 人工序列
[1988] <220>

[1989]	<223>	hSG16.45 vH6 IMGT CDR3
[1990]	<400>	163
[1991]		Thr Ser Pro Gly Leu Tyr Phe Asp Tyr
[1992]	1	5
[1993]	<210>	164
[1994]	<211>	10
[1995]	<212>	PRT
[1996]	<213>	褐家鼠
[1997]	<400>	164
[1998]		Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[1999]	1	5 10
[2000]	<210>	165
[2001]	<211>	7
[2002]	<212>	PRT
[2003]	<213>	褐家鼠
[2004]	<400>	165
[2005]		Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[2006]	1	5
[2007]	<210>	166
[2008]	<211>	9
[2009]	<212>	PRT
[2010]	<213>	褐家鼠
[2011]	<400>	166
[2012]		His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2013]	1	5
[2014]	<210>	167
[2015]	<211>	7
[2016]	<212>	PRT
[2017]	<213>	褐家鼠
[2018]	<400>	167
[2019]		Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2020]	1	5
[2021]	<210>	168
[2022]	<211>	9
[2023]	<212>	PRT
[2024]	<213>	褐家鼠
[2025]	<400>	168
[2026]		His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2027]	1	5

[2028]	<210>	169
[2029]	<211>	10
[2030]	<212>	PRT
[2031]	<213>	智人
[2032]	<400>	169
[2033]	Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met Tyr	
[2034]	1	5 10
[2035]	<210>	170
[2036]	<211>	7
[2037]	<212>	PRT
[2038]	<213>	智人
[2039]	<400>	170
[2040]	Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser	
[2041]	1	5
[2042]	<210>	171
[2043]	<211>	9
[2044]	<212>	PRT
[2045]	<213>	智人
[2046]	<400>	171
[2047]	His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr	
[2048]	1	5
[2049]	<210>	172
[2050]	<211>	7
[2051]	<212>	PRT
[2052]	<213>	智人
[2053]	<400>	172
[2054]	Ser Ser Val Ser Val Met Tyr	
[2055]	1	5
[2056]	<210>	173
[2057]	<211>	9
[2058]	<212>	PRT
[2059]	<213>	智人
[2060]	<400>	173
[2061]	His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr	
[2062]	1	5
[2063]	<210>	174
[2064]	<211>	10
[2065]	<212>	PRT
[2066]	<213>	人工序列

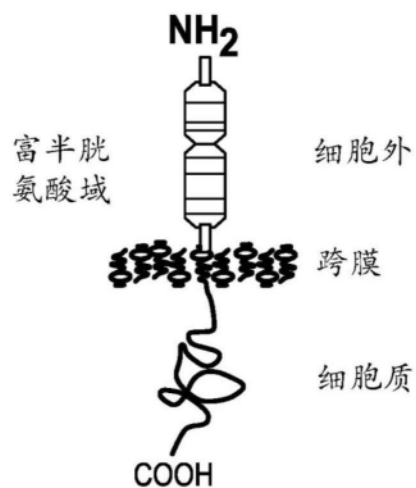
[2067] <220>
[2068] <223> hSG16.45 vK1 Kabat CDR1
[2069] <400> 174
[2070] Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2071] 1 5 10
[2072] <210> 175
[2073] <211> 7
[2074] <212> PRT
[2075] <213> 人工序列
[2076] <220>
[2077] <223> hSG16.45 vK1 Kabat CDR2
[2078] <400> 175
[2079] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[2080] 1 5
[2081] <210> 176
[2082] <211> 8
[2083] <212> PRT
[2084] <213> 人工序列
[2085] <220>
[2086] <223> hSG16.45 vK1 Kabat CDR3
[2087] <400> 176
[2088] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro
[2089] 1 5
[2090] <210> 177
[2091] <211> 7
[2092] <212> PRT
[2093] <213> 人工序列
[2094] <220>
[2095] <223> hSG16.45 vK1 IMGT CDR1
[2096] <400> 177
[2097] Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2098] 1 5
[2099] <210> 178
[2100] <211> 8
[2101] <212> PRT
[2102] <213> 人工序列
[2103] <220>
[2104] <223> hSG16.45 vK1 IMGT CDR3
[2105] <400> 178

[2106] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro
[2107] 1 5
[2108] <210> 179
[2109] <211> 10
[2110] <212> PRT
[2111] <213> 人工序列
[2112] <220>
[2113] <223> hSG16.45 vK2 Kabat CDR1
[2114] <400> 179
[2115] Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2116] 1 5 10
[2117] <210> 180
[2118] <211> 7
[2119] <212> PRT
[2120] <213> 人工序列
[2121] <220>
[2122] <223> hSG16.45 vK2 Kabat CDR2
[2123] <400> 180
[2124] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[2125] 1 5
[2126] <210> 181
[2127] <211> 9
[2128] <212> PRT
[2129] <213> 人工序列
[2130] <220>
[2131] <223> hSG16.45 vK2 Kabat CDR3
[2132] <400> 181
[2133] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2134] 1 5
[2135] <210> 182
[2136] <211> 7
[2137] <212> PRT
[2138] <213> 人工序列
[2139] <220>
[2140] <223> hSG16.45 vK2 IMGT CDR1
[2141] <400> 182
[2142] Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2143] 1 5
[2144] <210> 183

[2145] <211> 9
[2146] <212> PRT
[2147] <213> 人工序列
[2148] <220>
[2149] <223> hSG16.45 vK2 IMGT CDR3
[2150] <400> 183
[2151] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2152] 1 5
[2153] <210> 184
[2154] <211> 10
[2155] <212> PRT
[2156] <213> 人工序列
[2157] <220>
[2158] <223> hSG16.45 vK3 Kabat CDR1
[2159] <400> 184
[2160] Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2161] 1 5 10
[2162] <210> 185
[2163] <211> 7
[2164] <212> PRT
[2165] <213> 人工序列
[2166] <220>
[2167] <223> hSG16.45 vK3 Kabat CDR2
[2168] <400> 185
[2169] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[2170] 1 5
[2171] <210> 186
[2172] <211> 9
[2173] <212> PRT
[2174] <213> 人工序列
[2175] <220>
[2176] <223> hSG16.45 vK3 Kabat CDR3
[2177] <400> 186
[2178] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2179] 1 5
[2180] <210> 187
[2181] <211> 7
[2182] <212> PRT
[2183] <213> 人工序列

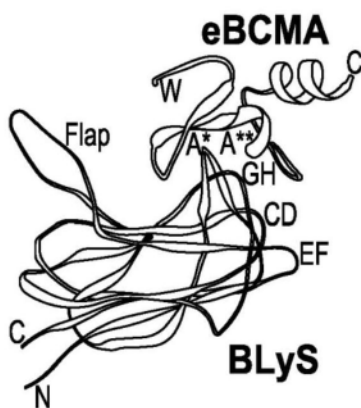
[2184] <220>
[2185] <223> hSG16.45 vK3 IMGT CDR1
[2186] <400> 187
[2187] Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2188] 1 5
[2189] <210> 188
[2190] <211> 9
[2191] <212> PRT
[2192] <213> 人工序列
[2193] <220>
[2194] <223> hSG16.45 vK3 IMGT CDR3
[2195] <400> 188
[2196] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2197] 1 5
[2198] <210> 189
[2199] <211> 10
[2200] <212> PRT
[2201] <213> 人工序列
[2202] <220>
[2203] <223> hSG16.45 vK5 Kabat CDR1
[2204] <400> 189
[2205] Leu Ala Thr Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2206] 1 5 10
[2207] <210> 190
[2208] <211> 7
[2209] <212> PRT
[2210] <213> 人工序列
[2211] <220>
[2212] <223> hSG16.45 vK5 Kabat CDR2
[2213] <400> 190
[2214] Ser Thr Ser Ser Leu Ala Ser
[2215] 1 5
[2216] <210> 191
[2217] <211> 9
[2218] <212> PRT
[2219] <213> 人工序列
[2220] <220>
[2221] <223> hSG16.45 vK5 Kabat CDR3
[2222] <400> 191

[2223] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2224] 1 5
[2225] <210> 192
[2226] <211> 7
[2227] <212> PRT
[2228] <213> 人工序列
[2229] <220>
[2230] <223> hSG16.45 vK5 IMGT CDR1
[2231] <400> 192
[2232] Ser Ser Val Ser Val Met Tyr
[2233] 1 5
[2234] <210> 193
[2235] <211> 9
[2236] <212> PRT
[2237] <213> 人工序列
[2238] <220>
[2239] <223> hSG16.45 vK5 IMGT CDR3
[2240] <400> 193
[2241] His Gln Trp Ser Ser Asp Pro Pro Thr
[2242] 1 5



Jelinek和Darce (2005) 《自体免疫最新动向(*Curr Dir Autoimmun.*)》 Basel, Karger 8: 266-288

图1A



Wallweber (2004) 《分子生物学杂志(*J Mol Biol*)》 343: 283-290

图1B

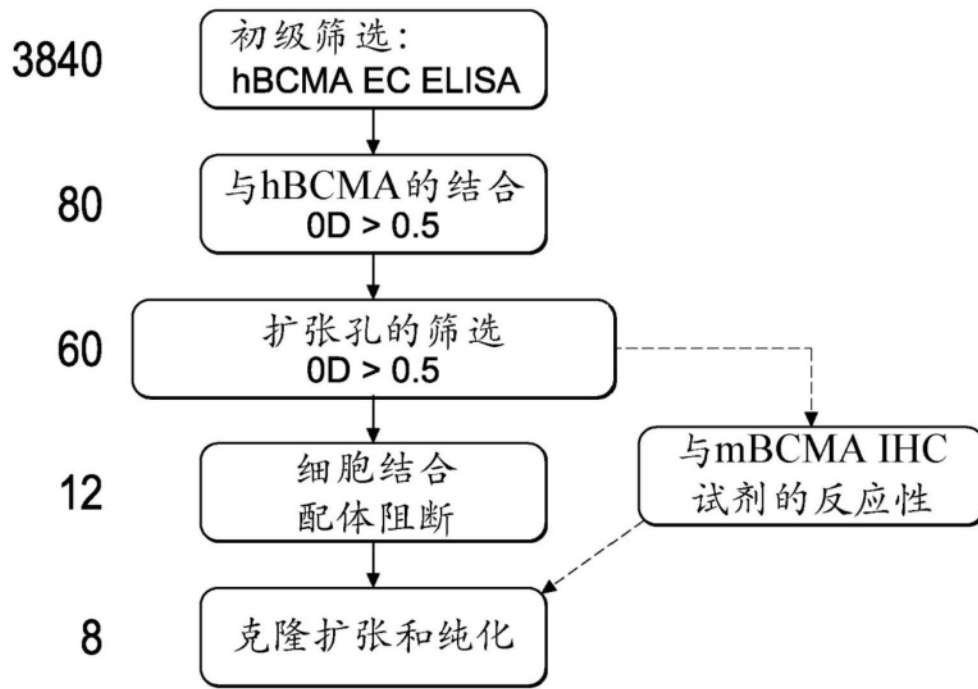


图2

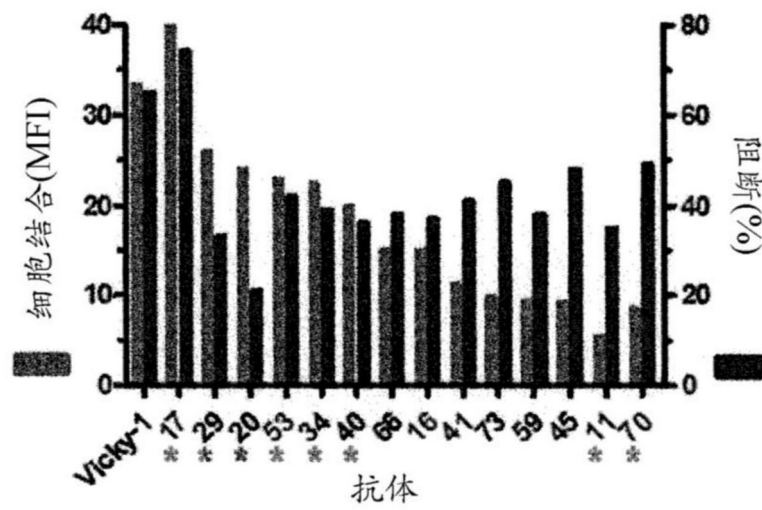


图3

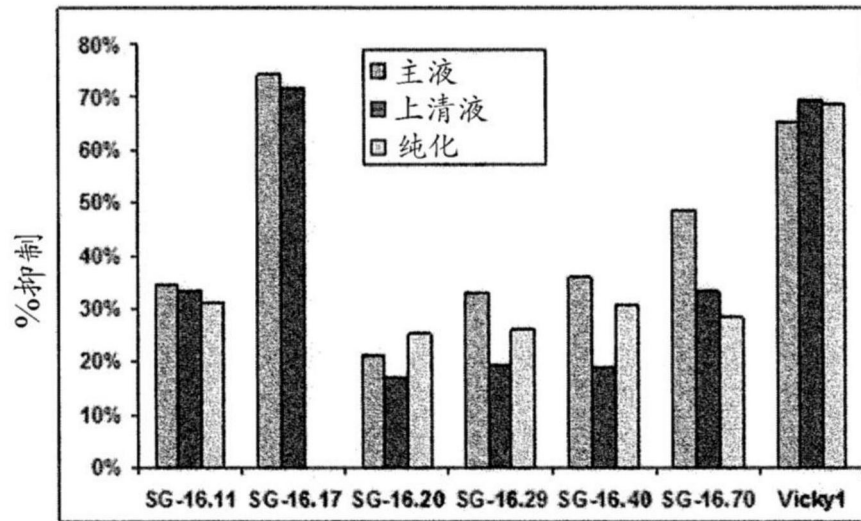


图4

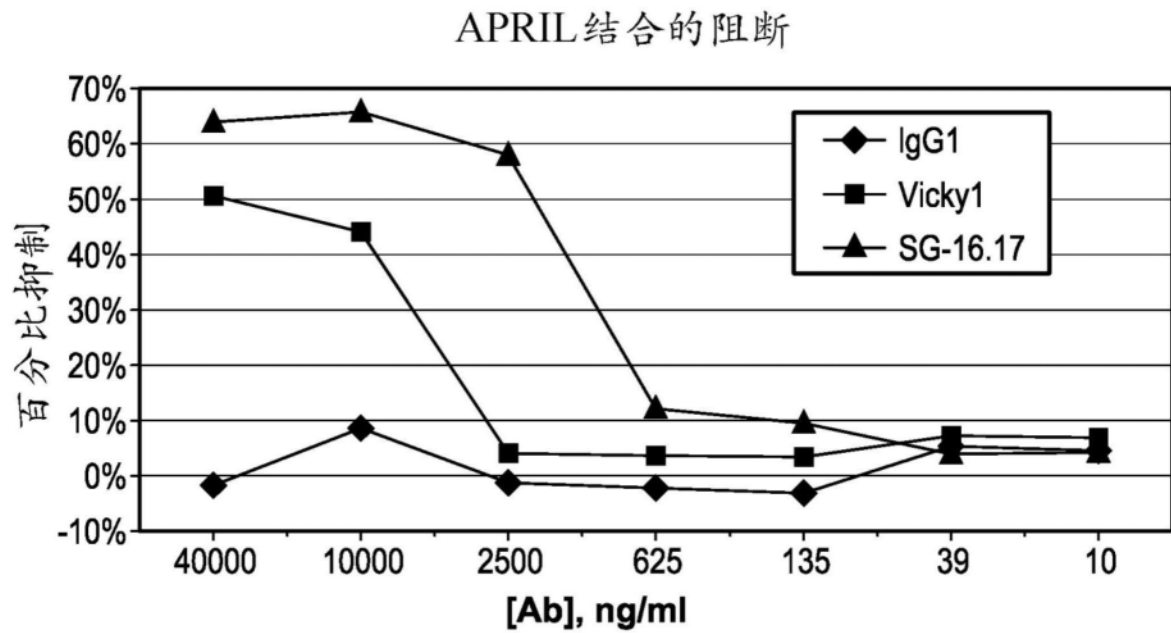


图5

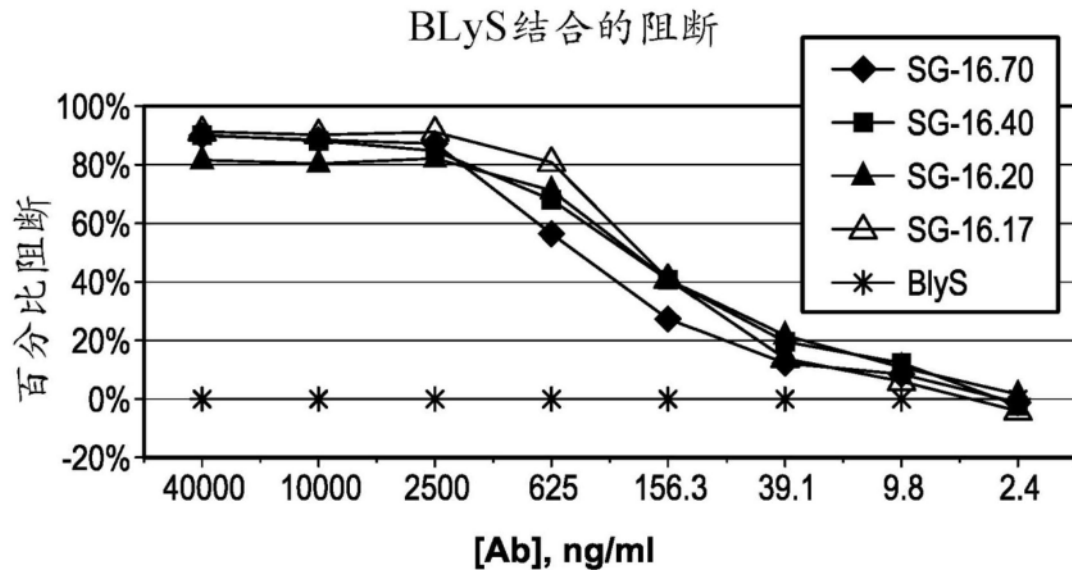


图6

hSG16.17重链变体与人类VH接受体序列HV1-2/HJ3的比对

	10	20	30	40	50	
大鼠 SG16.17 VH						
Hu HV1-2/HJ3	..N.L..R.ALV.....L..E.....D..I...K.SH.KS...I.Y.....Y.K.					
hSG16.17 VH1	R.....L.....D..I.....I.Y.....Y.K.					
hSG16.17 VH2	L.....D.....I.....Y.....Y...					
hSG16.17 VH3	L.....D..I.....I.Y.....Y...					
hSG16.17 VH4	D.....I.....Y.....Y...					
Kabat CDR			*****		*****	
IMGT CDR			+++++++		+++++++	
	60	70	80	90	100	110
大鼠 SG16.17 VH						
Hu HV1-2/HJ3	NEN.KTKA.M.A.K.TN...V.....T.E.SAT.F.T.YMWERTGFFDF..P..K....					
hSG16.17 VH1	AQKFQGRVTSTRDTSISTAYMELSLRSDDTVVYYCAR-----WGQGTMTVTVSS					
hSG16.17 VH2	NEN.KT.A.M.A.K..N...V.....A..F.T.YMWERTGFFDF.....					
hSG16.17 VH3	M.A.K..N...V.....A..F.T.YMWERTGFFDF.....					
hSG16.17 VH4	A.M.A.K..N...V.....A..F.T.YMWERTGFFDF.....					
Kabat CDR	*****			*****		
IMGT CDR				+++++++		

图7

hSG16.17重链变体与人类VH接受体序列HV1-46/HJ3的比对

```

          10      20      30      40      50
大鼠 SG16.17 vH  ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....
Hu HV1-46/HJ3  ..N.L..R.ALV.....L..E.....D..I...K.SH.KS...I.Y...NS.Y.K.
hSG16.17 vH5   .....D..I.....I.Y...NS.Y.K.
hSG16.17 vH6   .....R.....L.....D.....I.....NS.Y...
Kabat CDR                      *****
IMGT CDR                      ++++++++

          60      70      80      90     100     110
大鼠 SG16.17 vH  NEN.KTKA...A.K..N.A.V...R.T...S.T.F.T.YMWERTGFFDF..P..K....
Hu HV1-46/HJ3  AQKFQGRVTMRDTSSTVYMESSLRSEDYVYCAR-----WGQGMVTVSS
hSG16.17 vH5   NEN.KT.A...A.K..N.A.V.....F.T.YMWERTGFFDF.....
hSG16.17 vH6   .....A.K..N.A.V.....F.T.YMWERTGFFDF.....
Kabat CDR      *****
IMGT CDR                        ++++++++

```

图8

hSG16.17重链变体的比对

```

          10      20      30      40      50
hSG16.17 vH1   QVQLVQSRAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDYYIHVVRQAPGQGLEWIGYINPNSGYTKY
hSG16.17 vH2   .....G.....M.....R.....N.
hSG16.17 vH3   .....G.....M.....R.....N.
hSG16.17 vH4   .....G.....V.....M.....R.....N.
hSG16.17 vH5   .....G.....V.....M.....R.....N.
hSG16.17 vH6   .....M.....I.....S.
Kabat CDR                      *****
IMGT CDR                      ++++++++

          60      70      80      90     100     110
hSG16.17 vH1   NENFKTRATMTADKSINTAYVELSRLRSDDTAVYFCTRYMWERTGFFDFWGQGMVTVSS
hSG16.17 vH2   AQK.QG.V.....
hSG16.17 vH3   AQK.QG.....
hSG16.17 vH4   AQK.QG.....
hSG16.17 vH5   .....T.....S...E.....
hSG16.17 vH6   AQK.QG.V.....T.....S...E.....
Kabat CDR      *****
IMGT CDR                        ++++++++

```

图9



图10

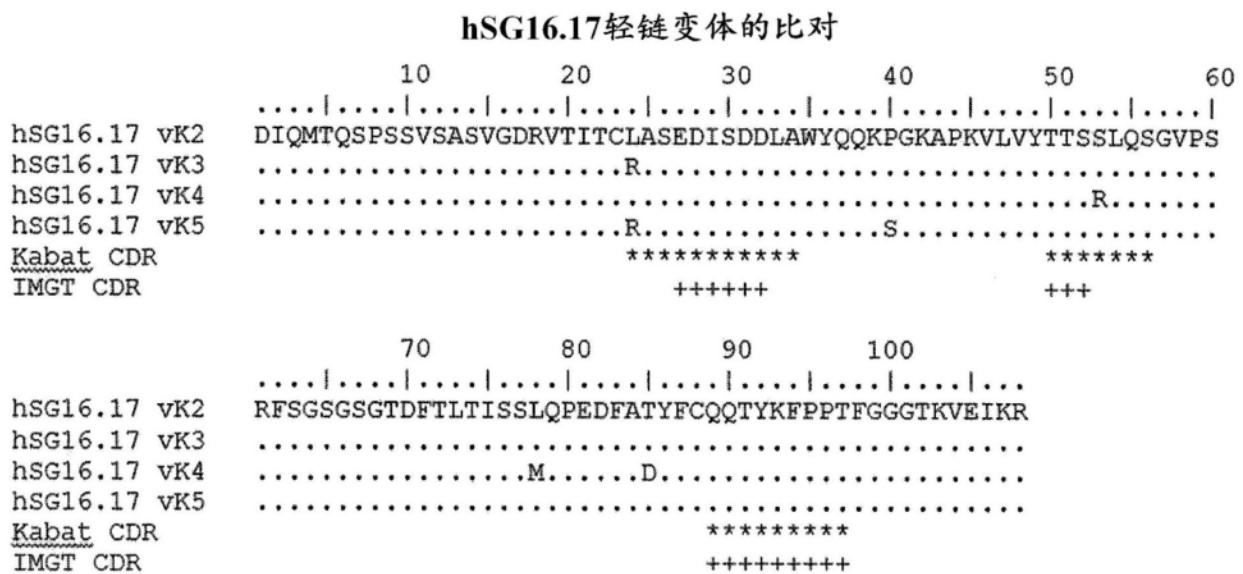


图11

在25 nM下WT、SEA和G1v1对CHO转染的hCD16 (FcγRIIIa)细胞h00-AF488的竞争结合；12/23/15 GL/LW

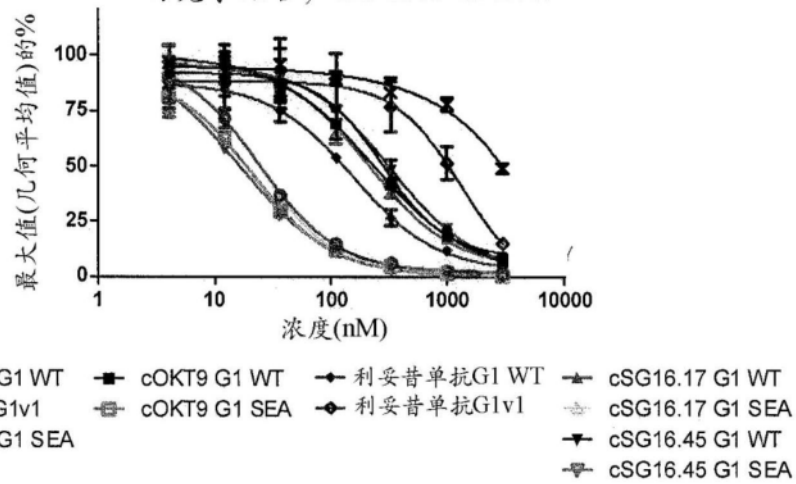


图12

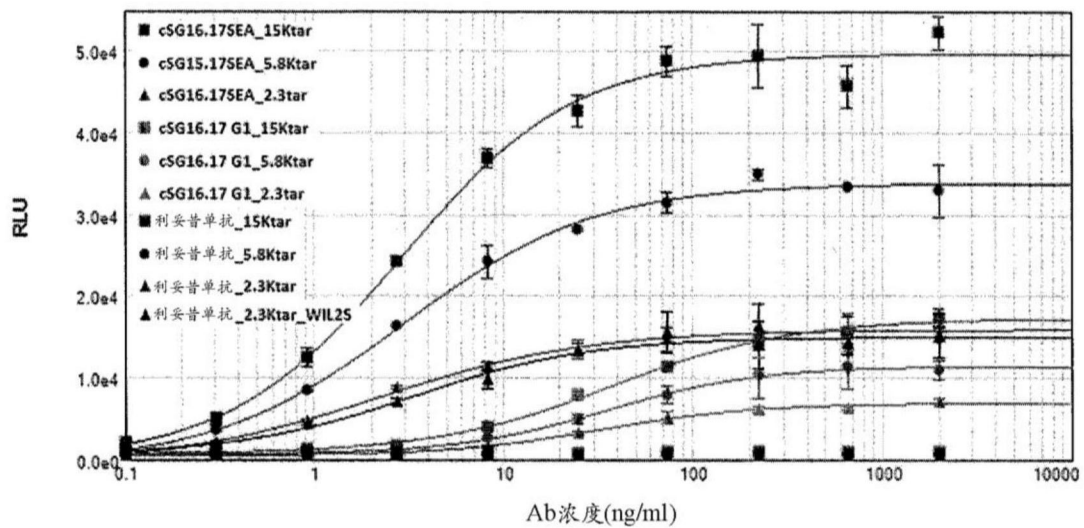


图13

hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-23/HJ3的比对

	10	20	30	40	50
大鼠 SG16.45 vH					
Hu HV3-23/HJ3	...V.....R..K...V.....NDHW.T.I.....R....I.S.TNT..A...				
hSG16.45 vH1	NDHW.T.I.....I.S.TNT..A...				
hSG16.45 vH2	NDHW.T.I.....I.S.TNT..A...				
hSG16.45 vH3	NDHW.T.I.....I.S.TNT..A...				
hSG16.45 vH4	NDHW.T.....I.S.TNT..A...				
Kabat CDR		*****		*****	
IMGT CDR		+++++++		+++++++	

	60	70	80	90	101	110
大鼠 SG16.45 vH						
Hu HV3-23/HJ3	L.....A.S.....S....T...TSPGLYFDY...V.....					
hSG16.45 vH1	L.....TSPGLYFDY...V.....					
hSG16.45 vH2	TSPGLYFDY...V.....					
hSG16.45 vH3	S.....TSPGLYFDY...V.....					
hSG16.45 vH4	S.....TSPGLYFDY.....					
Kabat CDR	*****			*****		
IMGT CDR				+++++++		

图14

hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-74/HJ3的比对

	10	20	30	40	50
大鼠 SG16.45 vH					
Hu HV3-74/HJ3	R..K...V.....NDH..T.I.....R..E.I.S.TNT.GA.Y.				
hSG16.45 vH5	NDH..T.....S.TNT.GA.Y.				
Kabat CDR		*****		*****	
IMGT CDR		+++++++		+++++++	

	60	70	80	90	101	110
大鼠 SG16.45 vH						
Hu HV3-74/HJ3	L.....S.....S....T...TSPGLYFDY...V.....					
hSG16.45 vH5	TSPGLYFDY.....					
Kabat CDR	*****			*****		
IMGT CDR				+++++++		

图15

hSG16.45重链变体与人类HV接受体序列HV3-9/HJ3的比对

	10	20	30	40	50
大鼠 SG16.45 <u>vH</u>	EVQLVESGGGLVQPG	RSLKLS	CVASGFTFNDH	WMTWIRQAPGRGLE	WISSITNTGGATYY
Hu HV3-9/HJ3	R...	A.....D.YA.H.V.....K....	V.....K....V.G.SWNS.SIG.		
hSG16.45 vH6	R...	A.....V.....K....V.G.....			
Kabat CDR			*****		*****
IMGT CDR		+++++++			+++++++

	60	70	80	90	101	110
大鼠 SG16.45 <u>vH</u>	LDSVKGRFTISRDN	AKSTLYLQ	MNSLRSEDTATY	YCTSPGLYFDYWG	QGVMVTVSS	
Hu HV3-9/HJ3	A.....NS.....	A.....L...AK-----	T.....			
hSG16.45 vH6	A.....NS.....	A.....L.....T.....				
Kabat CDR	*****			*****		
IMGT CDR				+++++++		

图16

hSG16.45重链变体的比对

	10	20	30	40	50
hSG16.45 vH1	EVQLLESGGGLVQPG	GSRLRLSCAASGFTFNDH	WMTWIRQAPGKGLE	WISSITNTGGATYY	
hSG16.45 vH2	A.....				
hSG16.45 vH3	A.....				
hSG16.45 vH4	V.....				
hSG16.45 vH5	...V.....V.....V.V.....				
hSG16.45 vH6	...V.....R.....V.....V.G.....				
Kabat CDR			*****		*****
IMGT CDR		+++++++			+++++++

	60	70	80	90	101	110
hSG16.45 vH1	LDSVKGRFTISRDN	SKNTLYLQ	MNSLRAEDTAVYY	CTSPGLYFDYWG	QGVMVTVSS	
hSG16.45 vH2	A.....					
hSG16.45 vH3	A.....S.....					
hSG16.45 vH4	A.....S.....					
hSG16.45 vH5	A.....A.....					
hSG16.45 vH6	A.....A...S.....L.....T.....					
Kabat CDR	*****			*****		
IMGT CDR				+++++++		

图17

hSG16.45轻链变体与人类KV接受体序列KV3-20/KJ2的比对

	10	20	30	40	50
60					
大鼠 SG16.45 vK	T.TAA....KV.IT.L.TS...VM.--...H.S.AS.K....ST..L.S.V.				
Hu KV3-20/KJ2	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIP				
hSG16.45 vK1	A.....V.I.....S...VM.--...H.....ST..L.S.V.				
hSG16.45 vK2	S...VM.--...H.....ST..L.S.V.				
hSG16.45 vK3	I.....S...VM.--...H.....ST..L.S.V.				
hSG16.45 vK5	L.TS...VM.--...H.....ST..L.S.V.				
Kabat CDR	*****				
IMGT CDR	+++++++				

	70	80	90	100
70				
大鼠 SG16.45 vK	SYS...NTM.A..A.T...HQWSSDPPT..S.....			
Hu KV3-20/KJ2	DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC-----FGQGTKLEIKR			
hSG16.45 vK1	Y.....M.....HQWSSDPPT.....			
hSG16.45 vK2	HQWSSDPPT.....			
hSG16.45 vK3	Y.....HQWSSDPPT.....			
hSG16.45 vK5	Y.....HQWSSDPPT.....			
Kabat CDR	*****			
IMGT CDR	+++++++			

图18

hSG16.45轻链变体的比对

	10	20	30	40	50	60
10						
hSG16.45 vK1	EIVLTQSPGTLSPGERVTISCRASSSVSMYVYQHKPGQAPRLLIYSTSSLASGVPDR					
hSG16.45 vK2	L.....A.L.....Q.....I...					
hSG16.45 vK3	L.....A.....I...					
hSG16.45 vK5	L.....A.L.L.T.....I...					
Kabat CDR	*****					
IMGT CDR	+++++++					

	70	80	90	100
70				
hSG16.45 vK1	FSGSGSGTDYTLTISRMEPEDFAVYYCHQWSSDPPTFGQGTKLEIKR			
hSG16.45 vK2	F.....L.....			
hSG16.45 vK3	L.....			
hSG16.45 vK5	L.....			
Kabat CDR	*****			
IMGT CDR	+++++++			

图19

多次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MM1S播散肿瘤模型中的体内活性

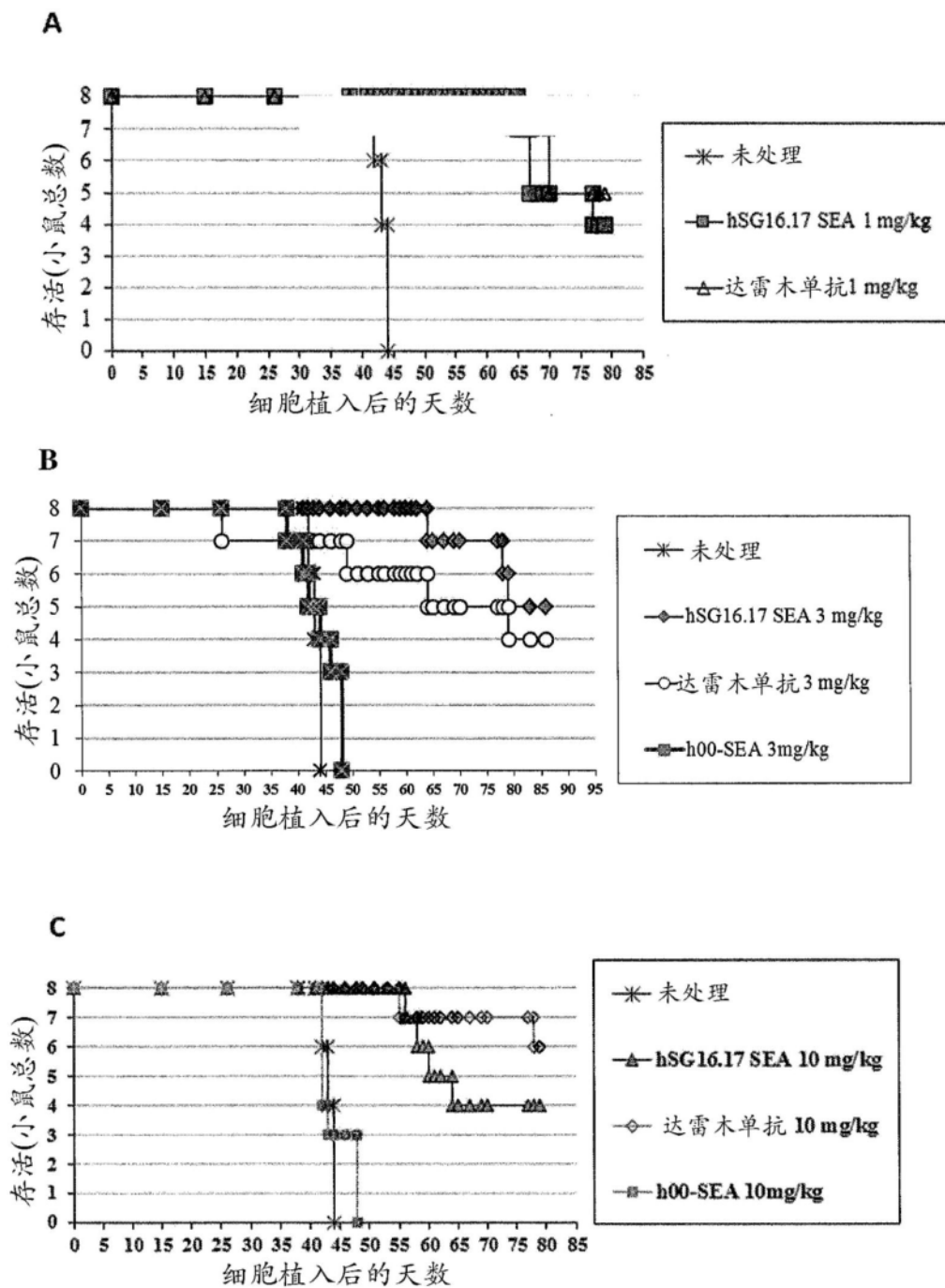


图20

单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的EJM播散肿瘤模型中的体内活性

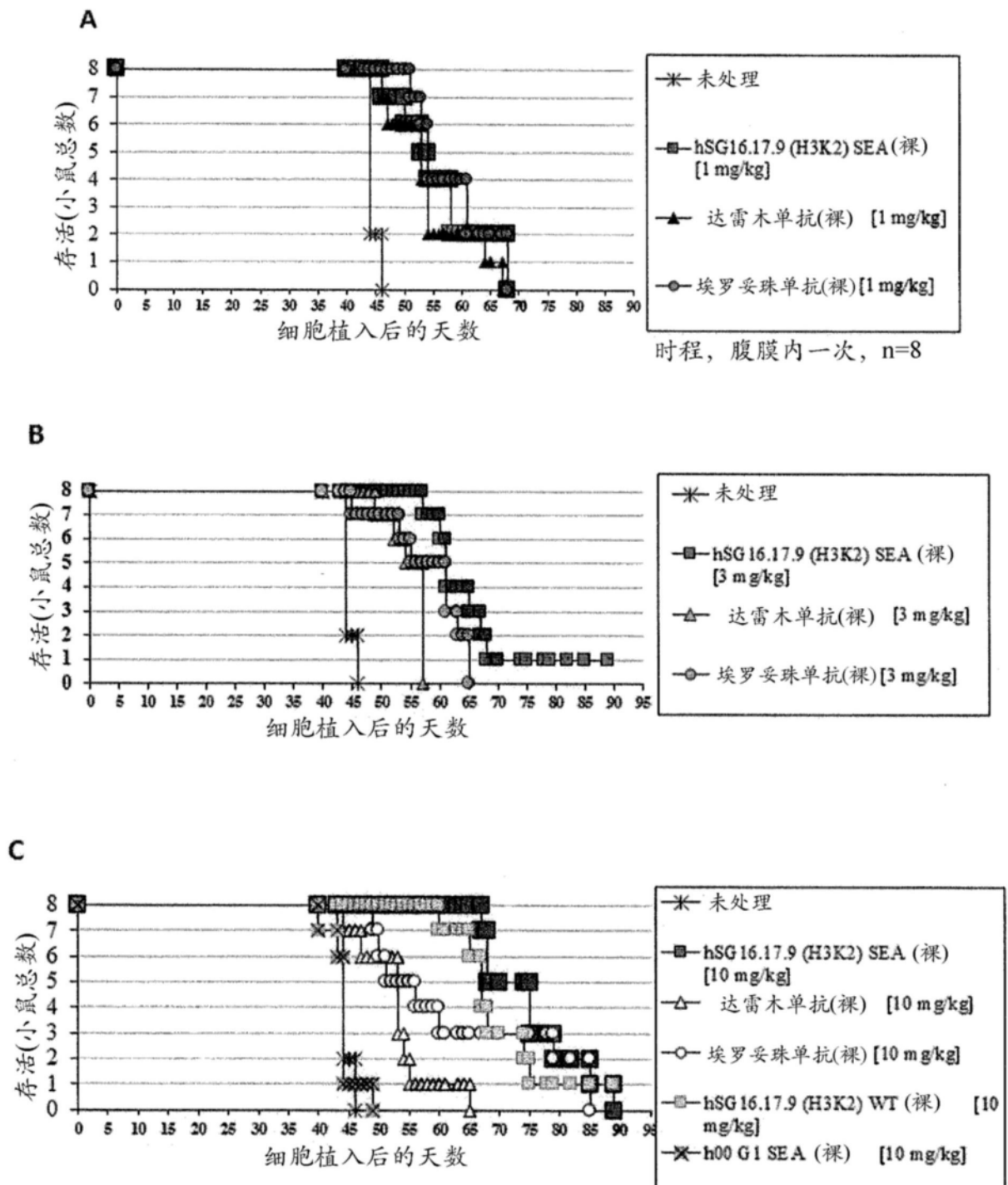


图21

多次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶
播散肿瘤模型中的体内活性

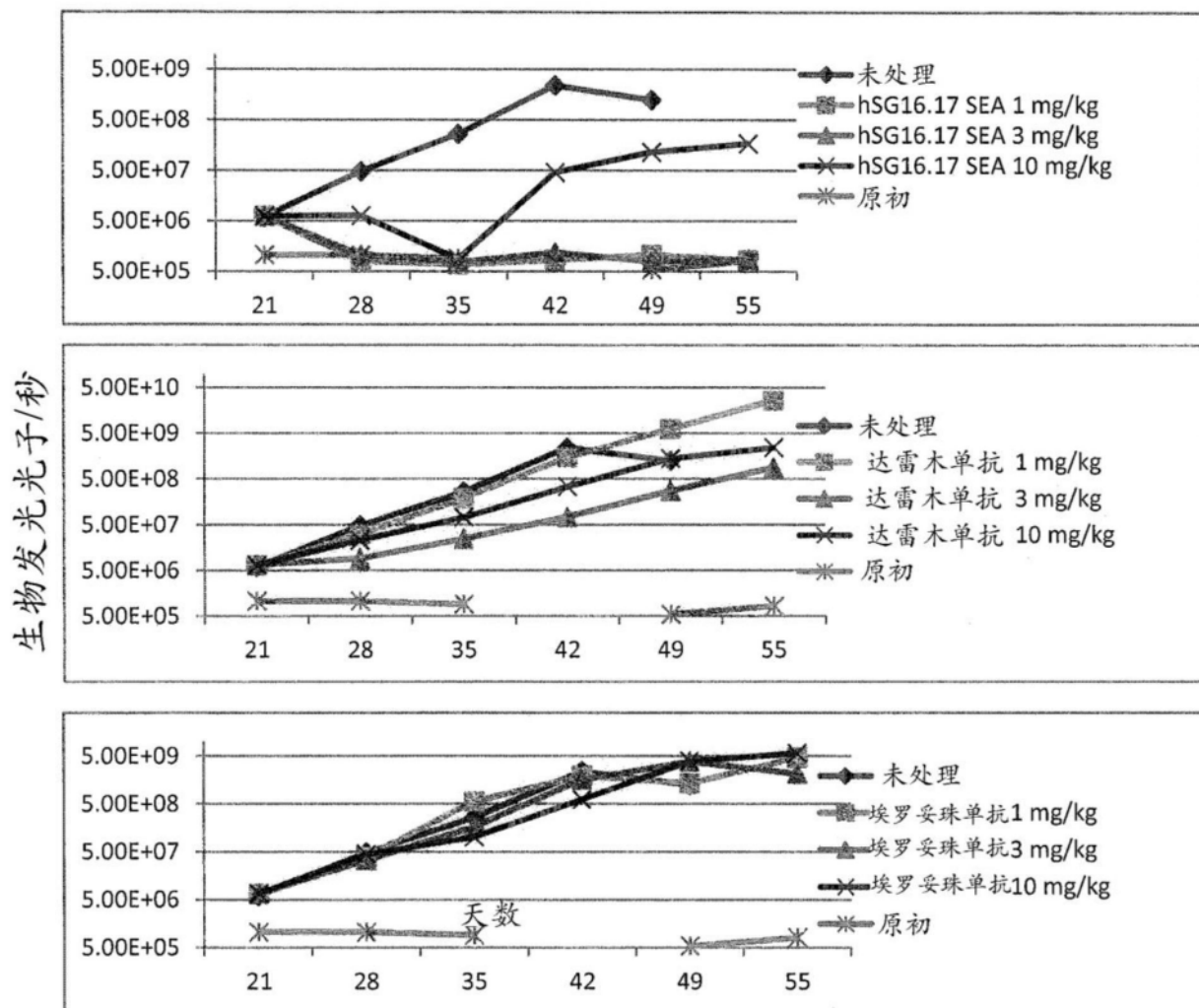


图22

单次给药的hSG16.17-SEA在NSG小鼠的NCI-H929-荧光素酶
播散肿瘤模型中的体内活性

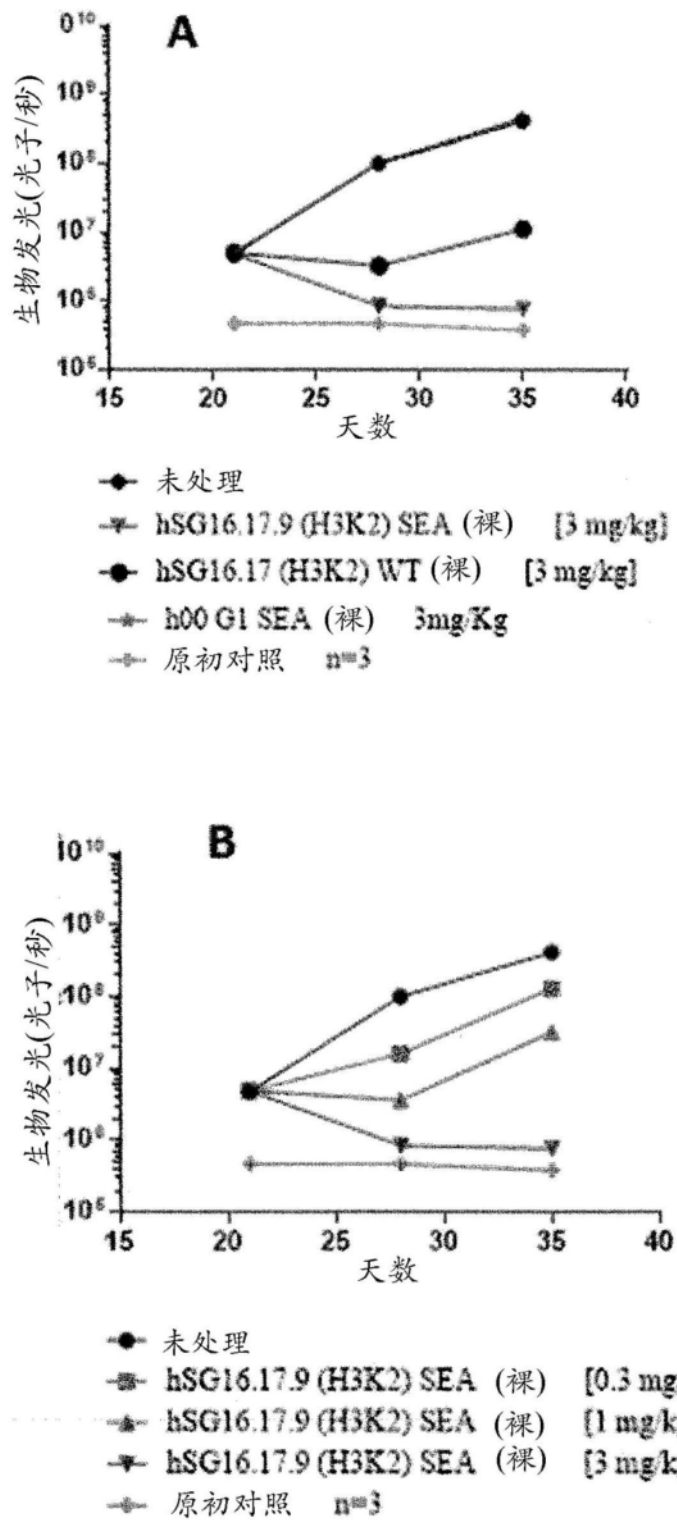


图23

单次给药的hSG16.17-SEA在SCID小鼠的MOLP-8-荧光素酶
播散肿瘤模型中的体内活性

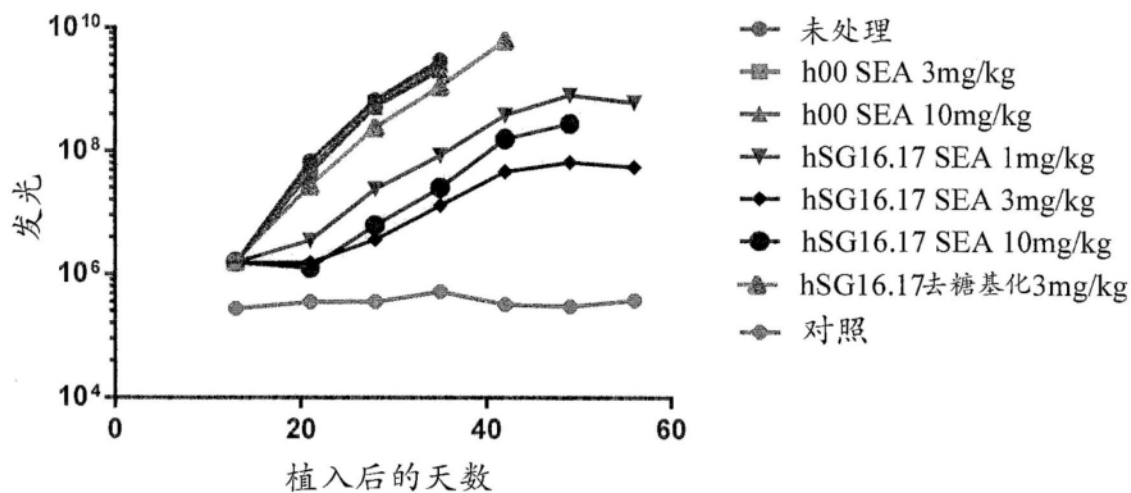


图24

SG16.17 SEA抗体对MM1R靶细胞展现改善的ADCC活性

MM.1R标靶的ADCC

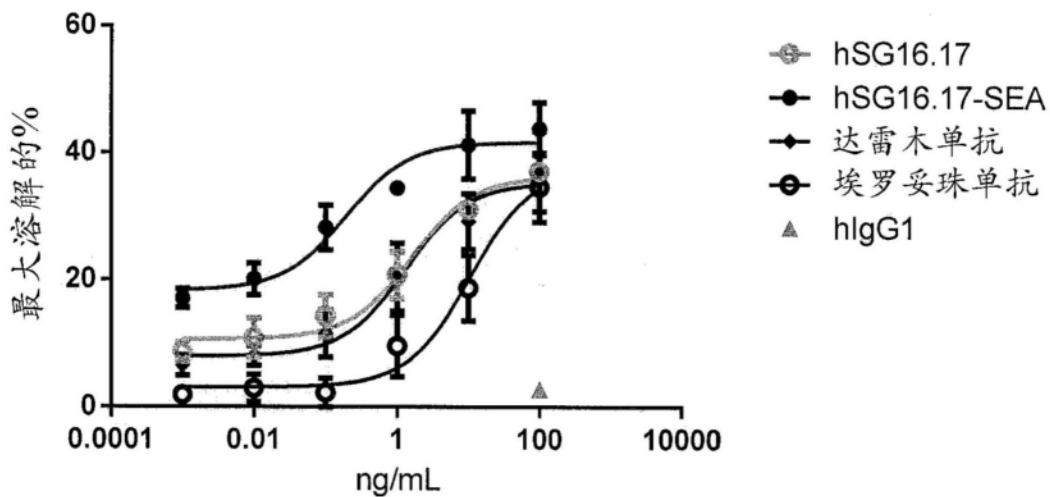


图25