(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114381521 A
(43)申请公布日 2022.04.22

(21)申请号 202111487428.X
(22)申请日 2015.11.02
(30)优先权数据
62/074,612 2014.11.03 US
(62)分案原申请数据
201580064147.X 2015.11.02
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 M·侯赛尼
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 岑晓东
(51)Int.Cl.
C12Q 1/6886(2018.01)
G01N 33/574(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

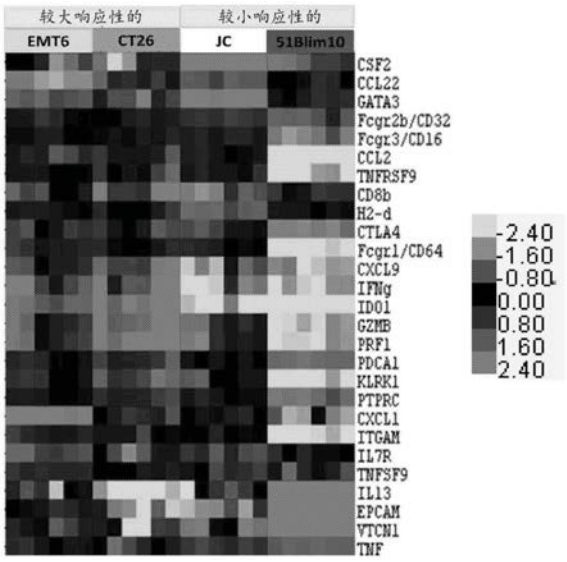
权利要求书2页 说明书104页
序列表112页 附图12页

(54)发明名称

用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物

(57)摘要

本发明涉及用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物。本公开文本提供用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法，其通过测量一种或多种生物标志物的表达水平来进行。还提供的是用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性或对OX40激动剂治疗的响应性的方法，其通过测量一种或多种生物标志物的表达水平来进行。进一步提供的是与之相关的用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其通过对受试者施用有效量的OX40激动剂来进行。本文中描述了用于所有此类方法的具体生物标志物。



CN 114381521 A

1.一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组;并

(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

2.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组;并

(b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平高于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

3.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比升高的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组。

4.一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并

(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比降低指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

5.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并

(b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平低于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

6.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比降低的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组。

7.一种用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由ARG1,CCL2,CCL22,CCL5,CCR5,CD226,CD27,CD274,CD28,CD3E,CD40,CD8A,CD8b,CXCL10,CXCL9,EOMES,FasL,Fcgr1/CD64,FOXP3,GZMA,GZMB,HAVCR2,ICAM1,IDO1,IFNg,IL10,IL12A

(TDO2),IL13,IL2,IL7R,ITGAM,KLRK1,LAG3,MAP4K1,MS4A1,PDCD1,PDCD1LG2,PRF1,PTPRC,TNF,TNFRSF14,TNFRSF9,和TNFSF4组成的组;并

(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平确定该治疗为展现药效学活性,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示对该OX40激动剂治疗的药效学活性。

8.一种用于监测受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由BTLA,CD4,CD69,CD80,CD83,CD86,CSF2,CTLA4,CXCR3,Fcgr2b/CD32,Fcgr3/CD16,H2-aa,H2-d,H2-k,ICOS,IL10,PDCA1,和TNFRSF18组成的组;并

(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为对所述治疗响应性或非响应性的,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示响应性受试者。

用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物

[0001] 本申请是申请日为2015年11月02日、中国申请号为201580064147.X、发明名称为“用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物”的发明申请的分案申请。

[0002] 对相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年11月3日提交的流水号62/074,612的美国临时申请的优先权，通过援引将其完整收入本文。

[0004] ASCII文本文件上的序列表的提交

[0005] 通过援引将ASCII文本文件上的下述提交的内容完整收入本文：计算机可读形式(CRF)的序列表(文件名称：146392028940SEQLIST.TXT，记录日期：2015年11月2日，大小：185KB)。

发明领域

[0006] 本公开文本涉及预测或监测对OX40激动剂治疗的响应性的方法，以及与之相关的治疗癌症的方法。

[0007] 发明背景

[0008] OX40(也称作CD34，TNFRSF4和ACT35)是肿瘤坏死因子受体超家族的一个成员。OX40不在幼稚T细胞上组成性表达，但是在T细胞受体(TCR)卷入后诱导。OX40的配体OX40L主要在抗原呈递细胞上表达。OX40由活化后的CD4+ T细胞，活化后的CD8+ T细胞，记忆T细胞，和调节T细胞高表达。OX40信号传导能给CD4和CD8 T细胞提供共刺激信号，引起增强的细胞增殖，存活，效应器功能和迁移。OX40信号传导还增强记忆T细胞发育和功能。

[0009] 调节T细胞(Treg)细胞在自多种癌症适应症(包括黑素瘤，NSCLC，肾癌，卵巢癌，结肠癌，胰腺癌，肝细胞癌，和乳腺癌)衍生的肿瘤和肿瘤引流淋巴结中高度富集。在这些适应症的子集中，升高的肿瘤内Treg细胞密度与较差的患者预后有关，提示这些细胞在遏制抗肿瘤免疫中发挥重要作用。OX40阳性肿瘤浸润性淋巴细胞已有记载。

[0010] 清楚的是仍然需要诊断，预后，和预测方法来鉴定更有可能受益于调控OX40活性的抗肿瘤治疗的患者。本文所述发明满足了这些需求并提供了其它好处。

[0011] 通过援引将本文中引用的所有参考文献(包括专利申请，专利公开文本，和UniProtKB/Swiss-Prot登录号)完整收入本文，就像明确且单独指出通过援引来收录每一篇个别参考文献。

[0012] 发明概述

[0013] 本公开文本描述了用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物，包括用于预测响应性，监测药效学活性或响应性的方法，及治疗癌症或延迟癌症进展的方法。

[0014] 在某些方面，本公开文本提供了一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法，其包括：(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平，其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和IL7R组成

的组;并(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

[0015] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组;并(b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平高于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

[0016] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比升高的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组。

[0017] 在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,和PDCA1组成的组。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因选自由H2-d,CTLA4,CXCL9,PTPRC,IL7R,KLRK1,和CXCL1组成的组。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因选自由CD64,IDO1,和ITGAM组成的组。

[0018] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比降低指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

[0019] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并(b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平低于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

[0020] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比降低的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组。

[0021] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性的方法,其包括:(a)测量自受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由ARG1,CCL2,CCL22,CCL5,CCR5,CD226,CD27,CD274,CD28,CD3E,CD40,CD8A,CD8b,CXCL10,CXCL9,EOMES,FasL,Fcgr1/CD64,FOXP3,GZMA,GZMB,HAVCR2,ICAM1,IDO1,IFNg,IL10,IL12A

(TDO2),IL13,IL2,IL7R,ITGAM,KLRK1,LAG3,MAP4K1,MS4A1,PDCD1,PDCD1LG2,PRF1,PTPRC,TNF,TNFRSF14,TNFRSF9,和TNFSF4组成的组;并(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平确定该治疗为展现药效学活性,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示对该OX40激动剂治疗的药效学活性。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因选自由CD3,CD8,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,TNFa,PDCD1,和CD274组成的组。

[0022] 在某些方面,本公开文本提供了一种用于监测受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:(a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由BTLA,CD4,CD69,CD80,CD83,CD86,CSF2,CTLA4,CXCR3,Fcgr2b/CD32,Fcgr3/CD16,H2-aa,H2-d,H2-k,ICOS,IL10,PDCA1,和TNFRSF18组成的组;并(b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为对所述治疗响应性或非响应性的,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示响应性受试者。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因选自由CD80,CD86,ICOS,H2-aa,和CXCR3组成的组。在一些实施方案中,响应性包含免疫激活和/或治疗功效。

[0023] 在一些实施方案中,该包含白细胞的样品来自自该受试者获得的肿瘤样品。在一些实施方案中,该包含白细胞的样品来自自该受试者获得的外周血样品。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因的表达水平是针对该样品中参照基因的表达水平标准化的。在一些实施方案中,该参照基因是持家基因。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因的表达水平是mRNA表达水平。在一些实施方案中,该mRNA表达水平是通过选自由定量PCR,半定量PCR,核苷酸微阵列,RNA-seq,原位杂交,和Northern印迹组成的组的测定法测量的。在一些实施方案中,所述一种或多种标志物基因的表达水平是蛋白质表达水平。在一些实施方案中,该蛋白质表达水平是通过Western印迹,肽微阵列,免疫组织化学,流式细胞术,或质谱术测量的。在一些实施方案中,该癌症选自由结直肠癌,非小细胞肺癌,肾细胞癌,膀胱癌,卵巢癌,成胶质细胞瘤,成神经细胞瘤,黑素瘤,乳腺癌,胃癌,和肝细胞癌组成的组。在一些实施方案中,该乳腺癌是三重阴性乳腺癌。

[0024] 在一些实施方案中,该OX40激动剂是激动性抗人OX40抗体。在一些实施方案中,该抗体是单克隆抗体。在一些实施方案中,该抗体是人源化或人抗体。在一些实施方案中,该抗体包含IgG1 Fc区。在一些实施方案中,该抗体包含IgG4 Fc区。在一些实施方案中,该抗体包含包含降低对Fc受体的结合的突变的Fc区。在一些实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO:2,8或9的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:3,10,11,12,13,或14的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:4,15或19的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27或28的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO:7的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列

的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO:26的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体包含(a)包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的HVR-H1;(b)包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的HVR-H2;(c)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的HVR-H3;(d)包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的HVR-L1;(e)包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的HVR-L2;和(f)包含选自SEQ ID NO:27的氨基酸序列的HVR-L3。在一些实施方案中,该抗体为MEDI6469或MEDI0562。在一些实施方案中,该OX40激动剂包含OX40L的一个或多个胞外域。在一些实施方案中,该OX40激动剂为MEDI6383。

[0025] 要理解,可以组合上文和本文描述的各个实施方案的一个,一些,或所有特性以形成本发明的其它实施方案。本发明的这些和其它方面对本领域技术人员会变得显而易见。通过下面的详述进一步描述本发明的这些和其它实施方案。

[0026] 附图简述

[0027] 图1A和1B显示抗OX40处理对T细胞功能的影响。该图描绘响应抗CD3和抗OX40处理所致活化的T细胞增殖(图1A)和IFNγ生成(图1B)。

[0028] 图2显示在体外Treg阻抑测定法中,与对照处理比较,抗OX40处理对Treg活性的影响。

[0029] 图3A-3C显示在同基因小鼠肿瘤模型中抗OX40处理对肿瘤体积的影响。显示了来自EMT6乳腺(图3A),Cloudman黑素瘤(图3B),和CT26 CRC(图3C)肿瘤模型的结果。

[0030] 图4A-4C显示在同基因小鼠肿瘤模型中抗OX40处理对肿瘤体积的影响。显示了来自MC38 CRC(图4A),51Blim10 CRC(图4B),和JC乳腺(图4C)肿瘤模型的结果。

[0031] 图5提供在抗OX40处理之前小鼠肿瘤模型(如标示的)中基因表达的热图。

[0032] 图6A和6B展现在携带EMT6肿瘤的小鼠中抗OX40处理对外周血细胞的剂量依赖性影响。显示的是用标示浓度的抗OX40抗体处理之后外周血中Treg(图6A)和CD8 T细胞(图6B)的百分比。

[0033] 图7A和7B显示在EMT6肿瘤中,与对照处理比较,抗OX40处理对Treg(图7A)和CD8(图7B)细胞浸润物的数目的影响。

[0034] 图8A和8B显示在JC肿瘤中,与对照处理比较,抗OX40处理对Treg(图8A)和CD8(图8B)细胞浸润物的数目的影响。

[0035] 图9A-9D显示在EMT6和JC肿瘤模型二者中,与对照处理比较,在抗OX40处理之后上调的基因。显示的是IFNg(图9A),粒酶A(图9B),穿孔蛋白(图9C),和TNFa(图9D)的相对表达水平。

[0036] 图10A-10D显示在EMT6肿瘤模型中,与对照处理比较,在抗OX40处理之后上调的基因。显示的是H2-aa(图10A),CD86(图10B),ICOS(图10C),和CXCR3(图10D)的相对表达水平。

[0037] 发明详述

[0038] I.通用技术

[0039] 本文中描述或提及的技术和规程是本领域技术人员一般充分了解且通常采用的,其使用常规方法,诸如例如广泛利用的方法进行,该方法记载于Sambrook等,Molecular Cloning:A Laboratory Manual 3d edition(2001)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;Current Protocols in Molecular Biology

(F.M.Ausubel等编,(2003));丛刊Methods in Enzymology(Academic Press,Inc.):PCR 2:A Practical Approach(M.J.MacPherson,B.D.Hames和G.R.Taylor编,(1995)),Harlow和Lane编(1988)Antibodies,A Laboratory Manual,and Animal Cell Culture(R.I.Freshney编,(1987));Oligonucleotide Synthesis(M.J.Gait编,1984);Methods in Molecular Biology,Humana Press;Cell Biology:A Laboratory Notebook(J.E.Cellis编,1998)Academic Press;Animal Cell Culture(R.I.Freshney)编,1987);Introduction to Cell and Tissue Culture(J.P.Mather和P.E.Roberts,1998)Plenum Press;Cell and Tissue Culture:Laboratory Procedures(A.Doyle,J.B.Griffiths,和D.G.Newell编,1993-8)J.Wiley and Sons;Handbook of Experimental Immunology(D.M.Weir和C.C.Blackwell编);Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells(J.M.Miller和M.P.Calos编,1987);PCR:The Polymerase Chain Reaction,(Mullis等编,1994);Current Protocols in Immunology(J.E.Coligan等编,1991);Short Protocols in Molecular Biology(Wiley和Sons,1999);Immunobiology(C.A.Janeway和P.Travers,1997);Antibodies(P.Finch,1997);Antibodies:A Practical Approach(D.Catty.编,IRL Press,1988-1989);Monoclonal Antibodies:A Practical Approach(P.Shepherd和C.Dean编,Oxford University Press,2000);Using Antibodies:A Laboratory Manual(E.Harlow和D.Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999);The Antibodies(M.Zanetti和J.D.Capra编,Harwood Academic Publishers,1995);及Cancer:Principles and Practice of Oncology(V.T.DeVita等编,J.B.Lippincott Company,1993)。

[0040] II.定义

[0041] 在详细描述本发明之前,应当理解本发明不限于特定组合物或生物学系统,它们当然可以有所变化。还应理解本文中所使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并非意图对其进行限制。

[0042] 如本文及所附权利要求书中使用的,单数形式“一个”,“一种”,和“该/所述”包括复数提及物,除非上下文明确另有规定。

[0043] 本文中提及“约”某个数值或参数包括(并描述)涉及该数值或参数本身的变化。例如,提及“约X”的描述包括“X”的描述。

[0044] 应当理解,本文中描述的本发明的方面和变型包括“由……组成”和/或“基本上由……组成”的方面和变型。

[0045] 术语“功能障碍”在免疫功能障碍的背景中指降低的对抗原性刺激的免疫响应性的状态。

[0046] 如本文中使用的,术语“功能障碍”还包括对抗原识别的不感受或不响应,特别地,将抗原识别转化成下游T细胞效应器功能,诸如增殖,细胞因子生成(例如γ干扰素)和/或靶细胞杀伤的能力受损。

[0047] “增强T细胞功能”意指诱导,引起或刺激效应或记忆T细胞具有更新,持续或放大的生物学功能。增强T细胞功能的例子包括:相对于干预前的此类水平,升高的来自$CD8^+$效应T细胞的γ-干扰素分泌,升高的来自$CD4^+$记忆和/或效应T细胞的γ-干扰素分泌,升高的$CD4^+$效应和/或记忆T细胞增殖,升高的$CD8^+$效应T细胞增殖,升高的抗原响应性(例如清除)。在一个实施方案中,增强的水平是至少50%,或者60%,70%,80%,90%,100%,120%,

150％,200％。测量此增强的方式是本领域普通技术人员已知的。

[0048] “肿瘤免疫”指肿瘤逃避免疫识别和清除的过程。如此,作为治疗概念,肿瘤免疫在此类逃避减弱时得到“治疗”,并且肿瘤被免疫系统识别并攻击。肿瘤识别的例子包括肿瘤结合,肿瘤收缩和肿瘤清除。

[0049] “免疫原性”指特定物质引发免疫应答的能力。肿瘤是免疫原性的,并且增强肿瘤免疫原性有助于通过免疫应答清除肿瘤细胞。

[0050] 出于本文中的目的,“受体人框架”指包含自人免疫球蛋白框架或如下文定义的人共有框架衍生的轻链可变域(VL)框架或重链可变域(VH)框架的氨基酸序列的框架。自人免疫球蛋白框架或人共有框架“衍生”的受体人框架可以包含其相同的氨基酸序列,或者它可以含有氨基酸序列变化。在一些实施方案中,氨基酸变化的数目是10或更少,9或更少,8或更少,7或更少,6或更少,5或更少,4或更少,3或更少,或2或更少。在一些实施方案中,VL受体人框架与VL人免疫球蛋白框架序列或人共有框架序列在序列上相同。

[0051] “亲和力”指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间全部非共价相互作用总和的强度。除非另有指示,如本文中使用的,“结合亲和力”指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以用解离常数(Kd)来表述。亲和力可以通过本领域知道的常用方法来测量,包括本文中所描述的方法。下文描述了用于测量结合亲和力的具体的说明性和例示性的实施方案。

[0052] 如本文中使用的,“激动性抗体”指活化它所结合的抗原的生物学活性的抗体。

[0053] “抗血管发生剂”指阻断或在某种程度上干扰血管发育的化合物。抗血管发生剂可以是例如结合涉及促进血管发生的生长因子或生长因子受体的小分子或抗体。在一个实施方案中,抗血管发生剂是结合血管内皮生长因子(VEGF)的抗体,诸如贝伐单抗(AVASTIN)。

[0054] “抗体依赖性细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”指其中结合到某些细胞毒性细胞(例如NK细胞,嗜中性粒细胞和巨噬细胞)上存在的Fc受体(FcR)上的分泌型免疫球蛋白使得这些细胞毒性效应细胞能够特异性结合携带抗原的靶细胞,随后用细胞毒素杀死靶细胞的细胞毒性形式。介导ADCC的主要细胞,NK细胞,只表达FcγRIII,而单核细胞表达FcγRI,FcγRII和FcγRIII。Ravetch and Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-92(1991)第464页表3总结了造血细胞上的FcR表达。为了评估目的分子的ADCC活性,可进行体外ADCC测定法,诸如美国专利No.5,500,362或5,821,337或美国专利No.6,737,056(Presta)中所记载的。可用于此类测定法的效应细胞包括PBMC和NK细胞。或者/另外,可在体内评估目的分子的ADCC活性,例如在动物模型中,诸如Clynes et al.,PNAS(USA)95:652-656(1998)中所披露的。本文实施例中提供了用于评估ADCC活性的一种例示性测定法。

[0055] 术语“抗OX40抗体”和“结合OX40的抗体”指能够以足够亲和力结合OX40,使得该抗体可作为诊断剂和/或治疗剂用于靶向OX40的抗体。在一个实施方案中,根据例如通过放射免疫测定法(RIA)的测量,抗OX40抗体结合无关的,非OX40的蛋白质的程度小于该抗体对OX40的结合的约10％。在某些实施方案中,结合OX40的抗体具有≤1μM,≤100nM,≤10nM,≤1nM,≤0.1nM,≤0.01nM,或≤0.001nM(例如10^{-8}M或更少,例如10^{-8}M到10^{-13}M,例如10^{-9}M到10^{-13}M)的解离常数(Kd)。在某些实施方案中,抗OX40抗体结合在来自不同物种的OX40中保守的OX40表位。

[0056] 如本文中使用的，术语“结合”，“特异性结合”或“对……特异性的”指可测量且可再现的相互作用，诸如靶物和抗体之间的结合，其确定在存在分子(包括生物学分子)的异质群体的情况中靶物的存在。例如，结合或特异性结合靶物(其可以是表位)的抗体是以比其结合其它靶物更大的亲和力，亲合力，更容易，和/或以更大的持续时间结合此靶物的抗体。在一个实施方案中，抗体结合无关靶物的程度小于抗体结合靶物的约10％，如例如通过放射性免疫测定法(RIA)测量的。在某些实施方案中，特异性结合靶物的抗体具有≤1μM，≤100nM，≤10nM，≤1nM，或≤0.1nM的解离常数(Kd)。在某些实施方案中，抗体特异性结合蛋白质上在来自不同物种的蛋白质间保守的表位。在另一个实施方案中，特异性结合可以包括但不需要排他结合。

[0057] 本文中的术语“抗体”以最广义使用，并且涵盖各种抗体结构，包括但不限于单克隆抗体，多克隆抗体，多特异性抗体(例如双特异性抗体)，和抗体片段，只要它们展现出期望的抗原结合活性。

[0058] “抗体片段”指与完整抗体不同的分子，其包含完整抗体中结合完整抗体所结合之抗原的一部分。抗体片段的例子包括但不限于Fv，Fab，Fab’，Fab’-SH，$F(ab')_2$；双抗体；线性抗体；单链抗体分子(例如scFv)；和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0059] 与参照抗体“结合相同表位的抗体”指在竞争测定法中将参照抗体对其抗原的结合阻断50％或更多的抗体，且相反，参照抗体在竞争测定法中将该抗体对其抗原的结合阻断50％或更多。本文中提供了例示性的竞争测定法。

[0060] 术语“结合结构域”指多肽中能结合另一分子的区域。在FcR的情况中，结合结构域可以包含其多肽链(例如其α链)中负责Fc区结合的部分。一种有用的结合结构域是FcRα链的胞外结构域。

[0061] 具有FcR，ADCC或吞噬活性“改变”了的变异IgG Fc的多肽指与亲本多肽或者与包含天然序列Fc区的多肽相比FcR结合活性(例如FcγR)和/或ADCC活性和/或吞噬活性得到增强或减弱的多肽。

[0062] 如本文中使用的，术语“OX40”指来自任何脊椎动物来源，包括哺乳动物诸如灵长类(例如人)和啮齿类(例如小鼠和大鼠)的任何天然OX40，除非另有说明。该术语涵盖“全长”，未加工的OX40以及因细胞中的加工所致的任何形式的OX40。该术语还涵盖OX40的天然发生变体，例如剪接变体或等位变体。一种例示性的人OX40的氨基酸序列显示于SEQ ID NO:1。

[0063] “OX40活化”指OX40受体的活化。通常，OX40活化导致信号转导。

[0064] 术语“癌症”和“癌性”指向或描述哺乳动物中特征通常为细胞生长不受调节的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌，淋巴瘤，母细胞瘤，肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。此类癌症的更具体例子包括但不限于鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)，肺癌(包括小细胞肺癌，非小细胞肺癌，肺的腺癌，和肺的鳞癌)，腹膜癌，肝细胞癌，胃癌(包括胃肠癌和胃肠基质癌)，胰腺癌，成胶质细胞瘤，宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，尿道癌，肝瘤，乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结直肠癌，子宫内膜癌或子宫癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，黑素瘤，浅表扩散性黑素瘤，恶性雀斑样痣黑素瘤，肢端黑素瘤，结节性黑素瘤，多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤，慢性淋巴细胞性白血病(CLL)，急性成淋巴细胞性白血病(ALL)，毛细胞性白血病，慢性成髓细胞性白血病，和移植后淋巴增殖性病症

(PTLD),以及与癞痣病(phakomatoses),水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖,脑瘤和脑癌,以及头颈癌,及相关转移。在某些实施方案中,适合于通过本发明的抗体来治疗的癌症包括乳腺癌,结直肠癌,直肠癌,非小细胞肺癌,成胶质细胞瘤,非何杰金氏淋巴瘤(NHL),肾细胞癌,前列腺癌,肝癌,胰腺癌,软组织肉瘤,卡波西(Kaposi)氏肉瘤,类癌癌(carcinoid carcinoma),头颈癌,卵巢癌,间皮瘤,和多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,癌症选自:非小细胞肺癌,成胶质细胞瘤,成神经细胞瘤,黑素瘤,乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌),胃癌,结直肠癌(CRC),和肝细胞癌。还有,在一些实施方案中,癌症选自:非小细胞肺癌,结直肠癌,成胶质细胞瘤和乳腺癌(例如三重阴性乳腺癌),包括那些癌症的转移性形式。

[0065] 术语“肿瘤”指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖,无论是恶性的还是良性的,及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”,“癌性”,“细胞增殖性病症”,“增殖性病症”和“肿瘤”在本文中提到时并不互相排斥。

[0066] 术语“细胞增殖性病症”和“增殖性病症”指与一定程度的异常细胞增殖有关的病症。在一个实施方案中,细胞增殖性病症指癌症。

[0067] 术语“嵌合”抗体指其中的重和/或轻链的一部分自特定的来源或物种衍生,而重和/或轻链的剩余部分自不同来源或物种衍生的抗体。

[0068] 抗体的“类”指其重链拥有的恒定域或恒定区的类型。抗体有5大类:IgA,IgD,IgE,IgG,和IgM,并且这些中的几种可以进一步分成亚类(同种型),例如,IgG_1,IgG_2,IgG_3,IgG_4,IgA_1,和IgA_2。与不同类免疫球蛋白对应的重链恒定域分别称作α,δ,ε,γ,和μ。

[0069] “补体依赖性细胞毒性”或“CDC”指存在补体时对靶细胞的溶解。经典补体途径的激活是由补体系统第一组分(C1q)结合抗体(适宜亚类的)起始的,该抗体已结合至其关联抗原。为了评估补体激活,可进行CDC测定法,例如如Gazzano-Santoro et al.,J.Immunol.Methods 202:163(1996)中所记载的。具有更改的Fc区氨基酸序列(具有变异Fc区的多肽)及提高或降低的C1q结合能力的多肽变体记载于例如美国专利No.6,194,551 B1和WO 1999/51642。还可参见例如Idusogie et al.,J.Immunol.164:4178-4184(2000)。

[0070] 术语“细胞抑制剂”指在体外或在体内阻滞细胞生长的化合物或组合物。如此,细胞抑制剂可以是显著降低处于S期的细胞百分比的药剂。细胞抑制剂的其它的例子包括通过诱导G0/G1停滞或M期停滞来阻断细胞周期行进的药剂。人源化抗Her2抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®)是诱导G0/G1阻滞的细胞抑制剂的一个例子。经典的M期阻断剂包括长春药类(vincas)(长春新碱(vincristine)和长春碱(vinblastine)),紫杉烷类(taxanes),和拓扑异构酶II抑制剂诸如多柔比星(doxorubicin),表柔比星(epirubicin),柔红霉素(daunorubicin),依托泊苷(etoposide)和博来霉素(bleomycin)。某些阻滞G1的药剂也溢出进入S期停滞,例如DNA烷化剂类诸如他莫昔芬(tamoxifen),泼尼松(prednisone),达卡巴嗪(dacarbazine),双氯乙基甲胺(mechlorethamine),顺铂(cisplatin),甲氨蝶呤(methotrexate),5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)和ara-C。更多信息可参见Mendelsohn和Israel编,《The Molecular Basis of Cancer》,第1章,题为“Cell cycle regulation,oncogenes,and antineoplastic drugs”,Murakami等,W.B.Saunders,Philadelphia,1995,例如第13页。紫杉烷类(帕利他赛(paclitaxel)和多西他赛(docetaxel))是衍生自紫杉树的抗癌药。衍生自欧洲紫杉的多西他赛(TAXOTERE®,

Rhone-Poulenc Rorer)是帕利他赛(TAXOL®,Bristol-Myers Squibb)的半合成类似物。帕利他赛和多西他赛促进由微管蛋白二聚体装配成微管并通过防止解聚使微管稳定,导致对细胞中有丝分裂的抑制。

[0071] 如本文中使用的,术语"细胞毒剂"指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒剂包括但不限于:放射性同位素(例如At^{211},I^{131},I^{125},Y^{90},Re^{186},Re^{188},Sm^{153},Bi^{212},P^{32},Pb^{212}和Lu的放射性同位素);化学治疗剂或药物(例如甲氨蝶呤(methotrexate),阿霉素(adriamicin),长春花生物碱类(vinca alkaloids)(长春新碱(vincristine),长春碱(vinblastine),依托泊苷(etoposide)),多柔比星(doxorubicin),美法仑(melphalan),丝裂霉素(mitomycin)C,苯丁酸氮芥(chlorambucil),柔红霉素(daunorubicin)或其它嵌入剂);生长抑制剂;酶及其片段,诸如溶核酶;抗生素;毒素,诸如小分子毒素或者细菌,真菌,植物或动物起源的酶活性毒素,包括其片段和/或变体;及下文公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。

[0072] "消减性抗OX40抗体"指杀死或消减表达OX40的细胞的抗OX40抗体。消减表达OX40的细胞可以通过多种机制来实现,诸如抗体依赖性细胞介导的细胞毒性和/或吞噬作用。消减表达OX40的细胞可以在体外测定,而且本文中提供了体外ADCC和吞噬作用测定法的例示性方法。在一些实施方案中,表达OX40的细胞是人CD4+效应T细胞。在一些实施方案中,表达OX40的细胞是表达人OX40的转基因BT474细胞。

[0073] "效应器功能"指那些可归于抗体Fc区且随抗体同种型而变化的生物学活性。抗体效应器功能的例子包括:C1q结合和补体依赖性细胞毒性(CDC);Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体)下调;和B细胞活化。

[0074] 药剂(例如药物配制剂)的"有效量"指在必需的剂量和时段上有效实现期望的治疗或预防结果的量。

[0075] "Fc受体"或"FcR"描述结合抗体Fc区的受体。在一些实施方案中,FcR是天然人FcR。在一些实施方案中,FcR是结合IgG抗体的FcR(γ受体),包括FcγRI,FcγRII和FcγRIII亚类的受体,包括那些受体的等位变体和可变剪接形式。FcγRII受体包括FcγRIIA("活化受体")和FcγRIIB("抑制受体"),它们具有相似的氨基酸序列,区别主要在于其胞质结构域。活化受体FcγRIIA在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的活化基序(ITAM)。抑制受体FcγRIIB在其胞质结构域中包含免疫受体基于酪氨酸的抑制基序(ITIM)(参见例如Daëron,Annu.Rev.Immunol.15:203-234(1997))。FcR的综述参见例如Ravetch and Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991);Capel et al.,Immunomethods 4:25-34(1994);及de Haas et al.,J.Lab.Clin.Med.126:330-41(1995)。术语"FcR"在本文中涵盖其它FcR,包括那些未来将会鉴定的。术语"Fc受体"或"FcR"还包括新生儿受体,FcRn,其负责将母体IgG转移给胎儿(Guyer et al.,J.Immunol.117:587(1976)及Kim et al.,J.Immunol.24:249(1994))和调节免疫球蛋白的体内稳态。测量对FcRn的结合的方法是已知的(参见例如Ghetie and Ward.,Immunol.Today 18(12):592-598(1997);Ghetie et al.,Nature Biotechnology,15(7):637-640(1997);Hinton et al.,J.Biol.Chem.279(8):6213-6216(2004);WO 2004/92219(Hinton et al.))。可测定人FcRn高亲和力结合多肽与人FcRn的体内结合和血清半衰期,例如在表达人FcRn的转基因小鼠或经转染的人细胞系中,或者在施用了具有变异Fc区的多肽的灵长类动物中。WO 2000/42072(Presta)记载了

对FcR的结合提高或降低的抗体变体。还可参见例如Shields et al.,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001)。

[0076] 本文中的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链中至少含有恒定区一部分的C端区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中,人IgG重链Fc区自Cys226,或自Pro230延伸至重链的羧基端。然而,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文中另有规定,Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号方式依照EU编号系统,又称作EU索引,如记载于Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,1991。

[0077] “功能性Fc区”拥有天然序列Fc区的“效应器功能”。例示性的“效应器功能”包括C1q结合;CDC;Fc受体结合;ADCC;吞噬作用;细胞表面受体(例如B细胞受体;BCR)下调等。此类效应器功能一般要求Fc区与结合结构域(例如抗体可变域)联合,而且可以使用多种测定法来评估,例如本文定义中所公开的。

[0078] “人效应细胞”指表达一种或多种FcR并行使效应器功能的白细胞。在某些实施方案中,该细胞至少表达FcγRIII并行使ADCC效应器功能。介导ADCC的人白细胞的例子包括外周血单个核细胞(PBMC),天然杀伤(NK)细胞,单核细胞,细胞毒性T细胞和嗜中性粒细胞。效应细胞可以从其天然来源分离,例如血液。

[0079] “框架”或“FR”指除高变区(HVR)残基外的可变域残基。一般地,可变域的FR由4个FR域组成:FR1,FR2,FR3,和FR4。因而,HVR和FR序列在VH(或VL)中一般以如下的顺序出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0080] 术语“全长抗体”,“完整抗体”,和“全抗体”在本文中可互换使用,指与天然抗体结构具有基本上类似的结构或者具有含有如本文中所限定的Fc区的重链的抗体。

[0081] 术语“宿主细胞”,“宿主细胞系”,和“宿主细胞培养物”可互换使用,并且指已经导入外源核酸的细胞,包括此类细胞的后代。宿主细胞包括“转化体”和“经转化的细胞”,其包括原代的经转化的细胞及自其衍生的后代而不考虑传代的次数。后代在核酸内容物上可以与亲本细胞不完全相同,而是可以含有突变。本文中包括具有与在初始转化细胞中筛选或选择的相同功能或生物学活性的突变体后代。

[0082] “人抗体”指拥有与由人或人细胞生成的或利用人抗体全集或其它人抗体编码序列自非人来源衍生的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的此定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。

[0083] “人共有框架”指代表人免疫球蛋白VL或VH框架序列选集中最常存在的氨基酸残基的框架。通常,人免疫球蛋白VL或VH序列选集来自可变域序列亚组。通常,序列亚组是如Kabat等,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,NIH Publication 91-3242,Bethesda MD(1991),第1-3卷中的亚组。在一个实施方案中,对于VL,亚组是如Kabat等,见上文中的亚组κI。在一个实施方案中,对于VH,亚组是如Kabat等,见上文中的亚组III。

[0084] “人源化”抗体指包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中,人源化抗体会包含至少一个,通常两个基本上整个可变域,其中所有或基本上所有HVR(例如,CDR)对应于非人抗体的那些,且所有或基本上所有FR对应于人抗体的那些。任选地,人源化抗体可以至少包含自人抗体衍生的抗体恒定区的一部分。抗

体,例如非人抗体的“人源化形式”指已经经历人源化的抗体。

[0085] 如本文中使用的,术语“高变区”或“HVR”指抗体可变域中在序列上高变的(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构上限定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触”)的每个区。一般地,抗体包含6个HVR:三个在VH中(H1,H2,H3),且三个在VL中(L1,L2,L3)。本文中的例示性HVR包括:

[0086] (a)高变环,存在于氨基酸残基26-32(L1),50-52(L2),91-96(L3),26-32(H1),53-55(H2),和96-101(H3)(Chothia and Lesk,J.Mol.Biol.196:901-917(1987));

[0087] (b)CDR,存在于氨基酸残基24-34(L1),50-56(L2),89-97(L3),31-35b(H1),50-65(H2),和95-102(H3)(Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,5th Ed.Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(1991));

[0088] (c)抗原接触,存在于氨基酸残基27c-36(L1),46-55(L2),89-96(L3),30-35b(H1),47-58(H2),和93-101(H3)(MacCallum et al.J.Mol.Biol.262:732-745(1996));和

[0089] (d)(a),(b),和/或(c)的组合,包括HVR氨基酸残基46-56(L2),47-56(L2),48-56(L2),49-56(L2),26-35(H1),26-35b(H1),49-65(H2),93-102(H3),和94-102(H3)。

[0090] 除非另有说明,HVR残基及可变域中的其它残基(例如FR残基)在本文中是依照Kabat等,见上文编号的。

[0091] “免疫缀合物”指与一种或多种异源分子,包括但不限于细胞毒剂缀合的抗体。

[0092] “个体”或“受试者”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物(例如,牛,绵羊,猫,犬,和马),灵长类(例如,人和非人灵长类诸如猴),家兔,和啮齿类(例如,小鼠和大鼠)。在某些实施方案中,个体或受试者是人。

[0093] “促进细胞生长或增殖”意指将细胞的生长或增殖提高至少10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%,90%,95%,或100%。

[0094] “分离的”抗体指已经与其天然环境的组分分开的抗体。在一些实施方案中,抗体纯化至大于95%或99%的纯度,如通过例如电泳(例如,SDS-PAGE,等电聚焦(IEF),毛细管电泳)或层析(例如,离子交换或反相HPLC)测定的。关于用于评估抗体纯度的方法的综述,见例如Flatman等,J.Chromatogr.B 848:79-87(2007)。

[0095] “分离的”核酸指已经与其天然环境的组分分开的核酸分子。分离的核酸包括通常含有核酸分子的细胞中含有的核酸分子,但是核酸分子在染色体外或在与其天然染色体位置不同的染色体位置处存在。

[0096] “编码抗OX40抗体的分离的核酸”指编码抗体重和轻链(或其片段)的一种或多种核酸分子,包括单一载体或不同载体中的此类核酸分子,和存在于宿主细胞中的一个或多个位置的此类核酸分子。

[0097] 如本文中使用的,术语“单克隆抗体”指从一群基本上同质的抗体获得的抗体,即构成群体的各个抗体是相同的和/或结合相同表位,除了例如含有天然存在的突变或在单克隆抗体制备物的生成期间发生的可能的变体抗体外,此类变体一般以极小量存在。与通常包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物不同,单克隆抗体制备物的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。如此,修饰语“单克隆”指示抗体自一群基本上同质的抗体获得的特性,而不应解释为要求通过任何特定方法来生成抗体。例如,可以通过

多种技术来生成要依照本发明使用的单克隆抗体，包括但不限于杂交瘤方法，重组DNA方法，噬菌体展示方法，和利用含有所有或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法，本文中描述了用于生成单克隆抗体的此类方法和其它例示性方法。

[0098] “裸抗体”指未与异源模块(例如细胞毒性模块)或放射性标记物缀合的抗体。裸抗体可以存在于药物配制剂中。

[0099] “天然抗体”指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚糖蛋白，由二硫化物键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N至C端，每条重链具有一个可变区(VH)，又称作可变重域或重链可变域，接着是三个恒定域(CH1,CH2,和CH3)。类似地，从N至C端，每条轻链具有一个可变区(VL)，又称作可变轻域或轻链可变域，接着是一个恒定轻(CL)域。根据其恒定域氨基酸序列，抗体轻链可归入两种类型中的一种，称作卡帕(κ)和拉姆达(λ)。“天然序列Fc区”包含与在自然界中找到的Fc区的氨基酸序列相同的氨基酸序列。天然序列人Fc区包括天然序列人IgG1 Fc区(非A和A同种异型)；天然序列人IgG2 Fc区；天然序列人IgG3 Fc区；和天然序列人IgG4 Fc区；及其天然存在变体。

[0100] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包含的用法说明书，其含有关于涉及此类治疗产品应用的适应症，用法，剂量，施用，联合疗法，禁忌症和/或警告的信息。

[0101] 关于参照多肽序列的“百分比(%)氨基酸序列同一性”定义为比对序列并在必要时引入缺口以获取最大百分比序列同一性后，且不将任何保守替代视为序列同一性的一部分时，候选序列中与参照多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分率。为测定百分比氨基酸序列同一性目的的对比可以以本领域技术范围内的多种方式进行，例如使用公众可得到的计算机软件，诸如BLAST,BLAST-2,ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以决定用于比对序列的合适参数，包括对所比较序列全长获得最大对比所需的任何算法。然而，为了本发明的目的，％氨基酸序列同一性值是使用序列比较计算机程序ALIGN-2产生的。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech,Inc.编写，并且源代码已经连同用户文档一起提交给美国版权局(US Copyright Office,Washington D.C.,20559)，其中其以美国版权注册号TXU510087注册。公众自Genentech,Inc.,South San Francisco,California可获得ALIGN-2程序，或者可以从源代码编译。ALIGN2程序应当编译成在UNIX操作系统，包括数码UNIX V4.0D上使用。所有序列比较参数由ALIGN-2程序设定且不变。

[0102] 在采用ALIGN-2来比较氨基酸序列的情况中，给定氨基酸序列A相对于(to)，与(with)，或针对(against)给定氨基酸序列B的％氨基酸序列同一性(或者可表述为具有或包含相对于，与，或针对给定氨基酸序列B的某一％氨基酸序列同一性的给定氨基酸序列A)如下计算：

[0103] 分数X/Y 乘 100

[0104] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序的A和B比对中评分为相同匹配的氨基酸残基数，且其中Y是B中的氨基酸残基总数。应当领会，若氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等，则A相对于B的％氨基酸序列同一性将不等于B相对于A的％氨基酸序列同一性。除非另有明确说明，本文中所使用的所有％氨基酸序列同一性值都是依照上一段所述，使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0105] 术语“药物配制剂”指处于如下的形式，使得容许其中含有的活性成分的生物学活

性是有效的，且不含对会接受配制剂施用的受试者具有不可接受的毒性的别的组分的制剂。

[0106] “药学可接受载剂”指药物配制剂中与活性成分不同的，且对受试者无毒的成分。药学可接受载剂包括但不限于缓冲剂，赋形剂，稳定剂，或防腐剂。

[0107] 如本文中使用的，“治疗”(及其语法变化形式，诸如“处理”或“处置”)指试图改变所治疗个体的自然进程的临床干预，可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病的发生或复发，缓解症状，削弱疾病的任何直接或间接病理学后果，预防转移，减缓疾病进展的速率，改善或减轻疾病状态，及免除或改善预后。在有些实施方案中，本发明的抗体用于延迟疾病的发生/发展，或用于减缓疾病的进展。

[0108] 术语“肿瘤”指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖，无论是恶性的还是良性的，及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”，“癌性”，“细胞增殖性病症”，“增殖性病症”和“肿瘤”在本文中提到时并不互相排斥。

[0109] 术语“可变区”或“可变域”指抗体重或轻链中牵涉抗体结合抗原的域。天然抗体的重链和轻链可变域(分别为VH和VL)一般具有类似的结构，其中每个域包含4个保守的框架区(FR)和3个高变区(HVR)。(见例如Kindt等，Kuby Immunology，第6版，W.H.Freeman and Co.，第91页(2007))。单个VH或VL域可以足以赋予抗原结合特异性。此外，可以分别使用来自结合抗原的抗体的VH或VL域筛选互补VL或VH域的文库来分离结合特定抗原的抗体。见例如，Portolano等，J.Immunol.150:880-887(1993)；Clarkson等，Nature 352:624-628(1991)。

[0110] “变异Fc区”包含由于至少一处氨基酸修饰(优选一处或多处氨基酸替代)而与天然序列Fc区有所不同的氨基酸序列。优选的是，变异Fc区与天然序列Fc区相比或与亲本多肽的Fc区相比具有至少一处氨基酸替代，例如在天然序列Fc区中或在亲本多肽的Fc区中具有约1处至约10处氨基酸替代，优选约1处至约5处氨基酸替代。变异Fc区在本文中优选与天然序列Fc区和/或亲本多肽的Fc区拥有至少约80％的同源性，最优选与它们具有至少约90％的同源性，更优选与它们具有至少约95％的同源性。

[0111] 如本文中使用的，术语“载体”指能够增殖与其连接的另一种核酸的核酸分子。该术语包括作为自身复制型核酸结构的载体及整合入接受其导入的宿主细胞的基因组中的载体。某些载体能够指导与其可操作连接的核酸的表达。此类载体在本文中称为“表达载体”。

[0112] “VH亚组III共有框架”包含从Kabat等人的可变重链亚组III中的氨基酸序列获得的共有序列。在一个实施方案中，VH亚组III共有框架氨基酸序列包含下列各序列的至少一部分或整个：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:214)-H1-WVRQAPGKGLEWV(SEQ ID NO:215)-H2-RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC(SEQ ID NO:216)-H3-WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:217)。

[0113] “VL亚组I共有框架”包含从Kabat等人的可变轻链κ亚组I中的氨基酸序列获得的共有序列。在一个实施方案中，VL亚组I共有框架氨基酸序列包含下列各序列的至少一部分或整个：DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC(SEQ ID NO:218)-L1-WYQQKPGKAPKLLIY(SEQ ID NO:219)-L2-GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC(SEQ ID NO:220)-L3-FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:221)。

[0114] 如本文中使用的，术语“细胞毒剂”指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒剂包括但不限于：放射性同位素(例如At^{211}，I^{131}，I^{125}，Y^{90}，Re^{186}，Re^{188}，Sm^{153}，Bi^{212}，P^{32}，Pb^{212}和Lu的放射性同位素)；化疗剂；生长抑制剂；酶及其片段，诸如溶核酶；和毒素，诸如小分子毒素或者细菌，真菌，植物或动物起源的酶活性毒素，包括其片段和/或变体。例示性的细胞毒剂可选自抗微管剂，铂配位复合物，烷化剂，抗生剂，拓扑异构酶II抑制剂，抗代谢物，拓扑异构酶I抑制剂，激素和激素类似物，信号转导途径抑制剂，非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂，免疫治疗剂，促凋亡剂，LDH-A的抑制剂，脂肪酸生物合成的抑制剂，细胞周期信号传导抑制剂，HDAC抑制剂，蛋白酶体抑制剂，和癌代谢的抑制剂。

[0115] 在一个实施方案中，细胞毒剂选自抗微管剂，铂配位复合物，烷化剂，抗生剂，拓扑异构酶II抑制剂，抗代谢物，拓扑异构酶I抑制剂，激素和激素类似物，信号转导途径抑制剂，非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂，免疫治疗剂，促凋亡剂，LDH-A的抑制剂，脂肪酸生物合成的抑制剂，细胞周期信号传导抑制剂，HDAC抑制剂，蛋白酶体抑制剂，和癌代谢的抑制剂。在一个实施方案中，细胞毒剂是紫杉烷(taxane)。在一个实施方案中，紫杉烷是帕利他赛(paclitaxel)或多西他赛(docetaxel)。在一个实施方案中，细胞毒剂是铂剂。在一个实施方案中，细胞毒剂是EGFR的拮抗剂。在一个实施方案中，EGFR的拮抗剂是N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(例如厄洛替尼(erlotinib))。在一个实施方案中，细胞毒剂是RAF抑制剂。在一个实施方案中，RAF抑制剂是BRAF和/或CRAF抑制剂。在一个实施方案中，RAF抑制剂是维罗非尼(vemurafenib)。在一个实施方案中，细胞毒剂是PI3K抑制剂。

[0116] “化疗剂”包括在治疗癌症中有用的化学化合物。化疗剂的例子包括厄洛替尼(erlotinib)(TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)，硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®，Millennium Pharm.)，双硫仑(disulfiram)，没食子酸表没食子儿茶精(epigallocatechin gallate)，salinosporamide A，carfilzomib，17-AAG(格尔德霉素(geldanamycin))，根赤壳菌素(radicicol)，乳酸脱氢酶A(LDH-A)，氟维司群(fulvestrant)(FASLODEX®，AstraZeneca)，舒尼替尼(sunitib)(SUTENT®，Pfizer/Sugen)，来曲唑(letrozole)(FEMARA®，Novartis)，甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(GLEEVEC®，Novartis)，finasunate(VATALANIB®，Novartis)，奥沙利铂(oxaliplatin)(ELOXATIN®，Sanofi)，5-FU(5-氟尿嘧啶)，甲酰四氢叶酸(leucovorin)，雷帕霉素(Rapamycin)(西罗莫司(Sirolimus)，RAPAMUNE®，Wyeth)，拉帕替尼(Lapatinib)(TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)，Lonafamib(SCH 66336)，索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®，Bayer Labs)，吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®，AstraZeneca)，AG1478，烷化剂类(alkylating agents)，诸如塞替派(thiotepa)和CYTOXAN®环磷酰胺(cyclophosphamide)；磺酸烷基酯类(alkyl sulfonates)，诸如白消安(busulfan)，英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶类(aziridines)，诸如苯佐替派(benzodopa)，卡波醌(carboquone)，美妥替派(meturedopa)，和乌瑞替派(uredopa)；乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines)，包括六甲蜜胺(altretamine)，三乙撑蜜胺(triethylenemelamine)，三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramide)，三乙撑硫代磷酰胺

(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯类(acetogenins)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin)(包括托泊替康(topotecan)和伊立替康(irinotecan));苔藓抑素(bryostatin);callystatin;CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin),卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);隐藻素类(cryptophycins)(特别是隐藻素1和隐藻素8);肾上腺皮质类固醇类(adrenocorticosteroids),包括泼尼松(prednisone)和泼尼松龙(prednisolone);醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate);5α-还原酶,包括非那雄胺(finasteride)和度他雄胺(dutasteride);vorinostat,romidepsin,panobinostat,丙戊酸(valproic acid),mocetinostat多拉司他汀(dolastatin);阿地白介素(aldesleukin),滑石(talc)duocarmycin(包括合成类似物,KW-2189和CB1-TM1);艾榴塞洛素(eleutherobin);pancratistatin;sarcodictyin;海绵抑素(spongistatin);氮芥类(nitrogen mustards),诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil),萘氮芥(chlomaphazine),胆磷酰胺(chlorophosphamide),雌莫司汀(estramustine),异环磷酰胺(ifosfamide),双氯乙基甲胺(mechlorethamine),盐酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride),美法仑(melphalan),新氮芥(novembichin),苯芥胆甾醇(phenesterine),泼尼莫司汀(prednimustine),曲磷胺(trofosfamide),尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝脲类(nitrosoureas),诸如卡莫司汀(carmustine),氯脲菌素(chlorozotocin),福莫司汀(fotemustine),洛莫司汀(lomustine),尼莫司汀(nimustine),和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素类,诸如烯二炔类抗生素(例如加利车霉素(calicheamicin),尤其是加利车霉素γ1I和加利车霉素ω1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.1994,33:183-186);蒽环类抗生素(dynemicin),包括dynemicin A;二膦酸盐类(bisphosphonates),诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯波霉素(esperamicin);以及新制癌素(neocarzinostatin)发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团),阿克拉霉素(aclacinomysins),放线菌素(actinomycin),氨茴霉素(authramycin),偶氮丝氨酸(azaserine),博来霉素(bleomycin),放线菌素C(cactinomycin),carabicin,洋红霉素(caminomycin),嗜癌霉素(carzinophilin),色霉素(chromomycinis),放线菌素D(dactinomycin),柔红霉素(daunorubicin),地托比星(detorubicin),6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸,ADRIAMYCIN®(多柔比星(doxorubicin)),吗啉代多柔比星,氰基吗啉代多柔比星,2-吡咯代多柔比星和脱氧多柔比星),表柔比星(epirubicin),依索比星(esorubicin),伊达比星(idarubicin),麻西罗霉素(marcellomycin),丝裂霉素(mitomycin)诸如丝裂霉素C,霉酚酸(mycophenolic acid),诺拉霉素(nogalamycin),橄榄霉素(olivomycin),培洛霉素(peplomycin),泊非霉素(porfiromycin),嘌呤霉素(puromycin),三铁阿霉素(quelamycin),罗多比星(rodorubicin),链黑菌素(streptonigrin),链佐星(streptozocin),杀结核菌素(tubercidin),乌苯美司(ubenimex),净司他丁(zinostatin),佐柔比星(zorubicin);抗代谢物类,诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(fluorouracil)(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin),甲氨蝶呤,蝶酰三谷氨酸(pteropterin),三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine),6-巯基嘌呤(mercaptopurine),硫咪嘌呤(thiamiprine),硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如安西他滨(ancitabine),阿扎胞苷(azacitidine),6-氮

尿苷,卡莫氟(carmofur),阿糖胞苷(cytarabine),双脱氧尿苷(dideoxyuridine),去氧氟尿苷(doxifluridine),依诺他滨(enocitabine),氟尿苷(floxuridine);雄激素类,诸如卡鲁睾酮(calusterone),丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate),表硫雄醇(epitiostanol),美雄烷(mepitiostane),睾内酯(testolactone);抗肾上腺类,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide),米托坦(mitotane),曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吖啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);elfomithine;依利醋铵(elliptinium acetate);epothilone;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱类(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamnol);二胺硝吖啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西索菲兰(sizofuran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;单端孢菌素类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素,疣孢菌素(verracurin)A,杆孢菌素(roridin)A和蛇行菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺(cyclophosphamide);塞替派(thiotepa);类紫杉醇(taxoids),例如泰素(TAXOL)(帕利他赛(paclitaxel);Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.),ABRAXANE®(无克列莫佛(Cremophor)的),帕利他赛的清蛋白改造的纳米颗粒剂型(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.)和泰索帝(TAXOTERE®)(多西他赛(docetaxel,doxetaxel);Sanofi-Aventis);苯丁酸氮芥(chloranmbucil);GEMZAR®(吉西他滨(gemcitabine));6-硫鸟嘌呤(thioguanine);巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤(methotrexate);铂类似物,诸如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱(vincristine);NAVELBINE®(长春瑞滨(vinorelbine));能灭瘤(novantrone);替尼泊苷(teniposide);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);卡培他滨(capecitabine)(XELODA®);伊本膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄酸(retinoids),诸如视黄酸(retinoic acid);及任何上述各项的药学可接受盐,酸和衍生物。

[0117] 化疗剂还包括(i)起调节或抑制激素对肿瘤作用的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素类和选择性雌激素受体调控物类(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(包括

NOLVADEX®;柠檬酸他莫昔芬),雷洛昔芬(raloxifene),屈洛昔芬(droloxifene),iodoxyfene,4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬(trioxifene),那洛昔芬(keoxifene),LY117018,奥那司酮(onapristone),和FARESTON®(柠檬酸托瑞米芬(toremifine citrate));(ii)抑制在肾上腺中调节雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,诸如例如4(5)-咪唑,氨鲁米特(aminoglutethimide),MEGASE®(醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)),AROMASIN®(依西美坦(exemestane);Pfizer),福美坦(formestanie),法倔唑(fadrozole),RIVISOR®(伏罗唑(vorozole)),FEMARA®(来曲唑(letrozole);Novartis),和ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole);AstraZeneca);(iii)抗雄激素类,诸如氟他米特(flutamide),尼鲁米特(nilutamide),比卡米特(bicalutamide),亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);布舍瑞林(buserelin),曲普瑞林(tripterelin),醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate),己烯雌酚(diethylstilbestrol),倍美力(premarin),氟甲睾酮(fluoxymesterone),全反式视黄酸,芬维A胺(fenretinide),以及曲沙他滨(troxacitabine)(1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);(iv)蛋白质激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途经中的基因表达的反义寡核苷酸,诸如例如PKC-α,Ralf和H-Ras;(vii)核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®,和VAXID®; PROLEUKIN®,rIL-2;拓扑异构酶1抑制剂,诸如LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH;和(ix)及任何上述药剂的药学可接受盐,酸和衍生物。

[0118] 化疗剂还包括抗体,诸如阿仑珠单抗(alemtuzumab)(Campath),贝伐珠单抗(bevacizumab)(AVASTIN®,Genentech),西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX®,Imclone);帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX®,Amgen),利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®,Genentech/Biogen Idec),帕妥珠单抗(pertuzumab)(OMNITARG®,2C4,Genentech),曲妥珠单抗(HERCEPTIN®,Genentech),托西莫单抗(tositumomab)(Bexxar,Corixia),和抗体药物缀合物,吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®,Wyeth)。具有作为与本发明化合物组合的药剂的治疗潜力的别的人源化单克隆抗体包括:阿泊珠单抗(apolizumab),阿塞珠单抗(aselizumab),atlizumab,巴匹珠单抗(bapineuzumab),bivatuzumab mertansine,莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine),西利珠单抗(cedelizumab),培舍珠单抗(certolizumab pegol),cidfusituzumab,cidtuzumab,达克珠单抗(daclizumab),依库珠单抗(eculizumab),依法珠单抗(efalizumab),依帕珠单抗(epratuzumab),厄利珠单抗(erlizumab),非维珠单抗(felvizumab),芳妥珠单抗(fontolizumab),吉妥珠单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin),英妥珠单抗奥佐米星(inotuzumab ozogamicin),伊匹木单抗(ipilimumab),拉贝珠单抗(labetuzumab),林妥珠单抗(lintuzumab),马妥珠单抗(matuzumab),美泊利单抗(mepolizumab),莫维珠单抗(motavizumab),motovizumab,那他珠单抗(natalizumab),尼妥珠单抗(nimotuzumab),nolovizumab,numavizumab,ocrelizumab,奥马珠单抗(omalizumab),帕利珠单抗(palivizumab),帕考珠单抗(pascolizumab),pecfusituzumab,

pectuzumab,培克珠单抗(pexelizumab),ralivizumab,雷珠单抗(ranibizumab),reslivizumab,瑞利珠单抗(reslizumab),resyvizumab,罗维珠单抗(rovelizumab),卢利珠单抗(ruplizumab),西罗珠单抗(sibrotuzumab),西利珠单抗(siplizumab),索土珠单抗(sontuzumab),tacatuzumab tetraxetan,tadocizumab,他利珠单抗(talizumab),特非珠单抗(tefibazumab),托珠单抗(tocilizumab),托利珠单抗(toralizumab),tucotuzumab西莫白介素(celmoleukin),tucusituzumab,umavizumab,乌珠单抗(urtoxazumab),优特克单抗(ustekinumab),维西珠单抗(visilizumab),和抗白介素-12(ABT-874/J695,Wyeth Research and Abbott Laboratories),其为经遗传修饰以识别白介素-12p40蛋白的重组专有人序列全长IgG1λ抗体。

[0119] 化疗剂还包括“EGFR抑制剂”,其指结合EGFR或以其它方式直接与EGFR相互作用并阻止或降低其信号传导活性的化合物,其另外还称作“EGFR拮抗剂”。此类药剂的例子包括结合EGFR的抗体和小分子。结合EGFR的抗体的例子包括MAb 579(ATCC CRL HB8506),MAb 455(ATCC CRL HB8507),MAb 225(ATCC CRL 8508),MAb 528(ATCC CRL 8509)(参见美国专利No.4,943,533,Mendelsohn等人)及其变体,诸如嵌合化的225(C225或西妥昔单抗;ERBUTIX®)和重构的人225(H225)(参见WO96/40210,Imclone Systerms Inc.);IMC-11F8,一种完全人的EGFR靶向抗体(Imclone);结合II型突变体EGFR的抗体(美国专利No.5,212,290);结合EGFR的人源化和嵌合抗体,如美国专利No.5,891,996中所述;和结合EGFR的人抗体,诸如ABX-EGF或帕尼单抗(Panitumumab)(参见WO98/50433,Abgenix/Amgen);EMD 55900(Stragliotto et al.,Eur.J.Cancer 32A:636-640(1996));EMD7200(matuzumab),一种针对EGFR且与EGF和TGF-α二者竞争EGFR结合的人源化EGFR抗体(EMD/Merck);人EGFR抗体,HuMax-EGFR(GenMab);称作E1.1,E2.4,E2.5,E6.2,E6.4,E2.11,E6.3和E7.6.3且描述在US 6,235,883中的完全人抗体;MDX-447(Medarex Inc);和mAb 806或人源化mAb 806(Johns et al.,J.Biol.Chem.279(29):30375-30384(2004))。抗EGFR抗体可与细胞毒剂缀合,由此产生免疫缀合物(参见例如EP 659,439A2,Merck Patent GmbH)。EGFR拮抗剂包括小分子,诸如美国专利No.5,616,582,5,457,105,5,475,001,5,654,307,5,679,683,6,084,095,6,265,410,6,455,534,6,521,620,6,596,726,6,713,484,5,770,599,6,140,332,5,866,572,6,399,602,6,344,459,6,602,863,6,391,874,6,344,455,5,760,041,6,002,008,和5,747,498,以及PCT公开文本WO98/14451,WO98/50038,WO99/09016,和WO99/24037中描述的化合物。具体的小分子EGFR拮抗剂包括OSI-774(CP-358774,厄洛替尼(erlotinib),TARCEVA® ,Genentech/OSI Pharmaceuticals);PD 183805(CI 1033,2-丙烯酰胺,N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(4-吗啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-,二氢氯化物,Pfizer Inc.);ZD1839,吉非替尼(gefitinib)(IRESSA®)4-(3’-氯-4’-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉,AstraZeneca);ZM 105180((6-氨基-4-(3-甲基苯基-氨基)-喹唑啉,Zeneca);BIBX-1382(N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶并[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺,Boehringer Ingelheim);PKI-166((R)-4-[4-[(1-苯基乙基)氨基]-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚);(R)-6-(4-羟基苯基)-4-[(1-苯基乙基)氨基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶);CL-387785(N-[4-[(3-溴苯基)氨基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔酰胺);EKB-569(N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二

甲基氨基)-2-丁烯酰胺)(Wyeth);AG1478(Pfizer);AG1571(SU 5271;Pfizer);双重EGFR/HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如拉帕替尼(lapatinib)(TYKERB®,GSK572016或N-[3-氯4-[(3氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2甲基磺酰基)乙基]氨基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

[0120] 化疗剂还包括"酪氨酸激酶抑制剂",包括前一段中提到的EGFR靶向药物;小分子HER2酪氨酸激酶抑制剂,诸如可从Takeda获得的TAK165;CP-724,714,一种口服ErbB2受体酪氨酸激酶选择性抑制剂(Pfizer和OSI);优先结合EGFR但抑制HER2和EGFR过表达细胞二者的双重HER抑制剂,诸如EKB-569(可从Wyeth获得);拉帕替尼(lapatinib)(GSK572016;可从Glaxo-SmithKline获得),一种口服HER2和EGFR酪氨酸激酶抑制剂;PKI-166(可从Novartis获得);泛HER抑制剂,诸如卡奈替尼(canertinib)(CI-1033;Pharmacia);Raf-1抑制剂;非HER靶向TK抑制剂,诸如甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,可得自Glaxo SmithKline);多靶向酪氨酸激酶抑制剂,诸如舒尼替尼(sunitinib)(SUTENT®,可从Pfizer获得);VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,诸如瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787/ZK222584,可从Novartis/Schering AG获得);MAPK胞外调控激酶I抑制剂CI-1040(可从Pharmacia获得);喹唑啉类,诸如PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉;吡啶并嘧啶类;嘧啶并嘧啶类;吡咯并嘧啶类,诸如CGP 59326,CGP 60261和CGP 62706;吡唑并嘧啶类,4-(苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶类;姜黄素(二阿魏酰甲烷,4,5-双(4-氟苯胺基)-酞酰亚胺);含有硝基噻吩模块的tyrphostine;PD-0183805(Warner-Lamber);反义分子(例如那些与编码HER的核酸结合的反义分子);喹喔啉类(美国专利No.5,804,396);tryphostins(美国专利No.5,804,396);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);泛HER抑制剂,诸如CI-1033(Pfizer);Affinitac(Lilly);甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®);PKI 166(Novartis);GW2016(Glaxo SmithKline);CI-1033(Pfizer);EKB-569(Wyeth);Semaxinib(Pfizer);ZD6474(AstraZeneca);PTK-787(Novartis/Schering AG);INC-1C11(Imclone),雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®);或任何下列专利公开文本中描述的:美国专利No.5,804,396;WO1999/09016(American Cyanamid);WO1998/43960(American Cyanamid);WO1997/38983(Warner Lambert);WO1999/06378(Warner Lambert);WO1999/06396(WarnerLambert);WO1996/30347(Pfizer,Inc);WO1996/33978(Zeneca);WO1996/3397(Zeneca)和WO1996/33980(Zeneca)。

[0121] 化疗剂还包括地塞米松(dexamethasone),干扰素,秋水仙素(colchicine),氯苯氨啶(metoprine),环孢霉素(cyclosporine),两性霉素(amphotericin),甲硝唑(metronidazole),阿仑单抗(alemtuzumab),阿利维A酸(alitretinoin),别嘌醇(allopurinol),氨磷汀(amifostine),三氧化二砷(arsenic trioxide),天冬酰胺酶(asparaginase),活的BCG,贝伐珠单抗(bevacuzimab),贝沙罗汀(bexarotene),克拉屈滨(cladribine),里本灵(clofarabine),darbepoetin alfa,地尼白介素(denileukin),右雷佐生(dexrazoxane),阿法依伯汀(epoetin alfa),厄洛替尼(elotinib),非格司亭(filgrastim),醋酸组氨瑞林(histrelin acetate),ibritumomab,干扰素α-2a,干扰素α-2b,lenalidomide,左旋咪唑(levamisole),美司钠(mesna),甲氧沙林(methoxsalen),诺龙(nandrolone),奈拉滨(nelarabine),诺非单抗(nofetumomab),奥普瑞白介素

(oprelvekin),palifermin,帕米膦酸盐(pamidronate),培加酶(pegademase),培门冬酶(pegaspargase),PEG非格司亭(pegfilgrastim),培美曲塞二钠(pemetrexed disodium),普卡霉素(plicamycin),卟吩姆钠(porfimer sodium),喹纳克林(quinacrine),拉布立酶(rasburicase),沙格司亭(sargramostim),替莫唑胺(temozolomide),VM-26,6-TG,托瑞米芬(toremifene),tretinoin,ATRA,戊柔比星(valrubicin),唑来膦酸盐(zoledronate),和唑来膦酸(zoledronic acid),及其药学可接受盐。

[0122] 化疗剂还包括氢化可的松(hydrocortisone),醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate),醋酸可的松(cortisone acetate),替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate),曲安奈德(triamcinolone acetonide),曲安西龙醇(triamcinolone alcohol),莫米松(mometasone),安西奈德(amcinonide),布地奈德(budesonide),地奈德(desonide),fluocinonide,fluocinolone acetonide,倍他米松(betamethasone),倍他米松磷酸钠(betamethasone sodium phosphate),地塞米松(dexamethasone),地塞米松磷酸钠(dexamethasone sodium phosphate),氟可龙(fluocortolone),氢化可的松-17-丁酸盐(hydrocortisone-17-butyrate),氢化可的松-17-戊酸盐(hydrocortisone-17-valerate),aclometasone dipropionate,戊酸倍他米松(betamethasone valerate),二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate),泼尼卡酯(prednicarbate),氯倍他松-17-丁酸盐(clobetasone-17-butyrate),氯倍他松-17-丙酸盐(clobetasol-17-propionate),己酸氟考龙(fluocortolone caproate),特戊酸氟考龙(fluocortolone pivalate)和醋酸氟甲叉龙(fluprednidene acetate);免疫选择性抗炎肽(ImSAID),诸如苯丙氨酸-谷氨酰胺-甘氨酸(FEG)及其D-异构体形式(feG)(IMULAN BioTherapeutics,LLC);抗风湿药物,诸如硫唑嘌呤(azathioprine),环孢素(ciclosporin)(环孢霉素(cyclosporine)A),D-青霉胺,金盐,羟氯喹,来氟米特(leflunomide)米诺环素(minocycline),柳氮磺吡啶(sulfasalazine),肿瘤坏死因子α(TNFα)阻断剂,诸如依那西普(etanercept)(Enbrel),英夫利昔单抗(infliximab)(Remicade),阿达木单抗(adalimumab)(Humira),certolizumab pegol(Cimzia),golimumab(Simponi),白介素-1(IL-1)阻断剂,诸如阿那白滞素(anakinra)(Kineret),T细胞共刺激阻断剂,诸如abatacept(Orencia),白介素-6(IL-6)阻断剂,诸如tocilizumab(ACTEMERA®);白介素-13(IL-13)阻断剂,诸如lebrikizumab;干扰素α(IFN)阻断剂,诸如Rontalizumab;β7-整联蛋白阻断剂,诸如rhuMAb Beta7;IgE途径阻断剂,诸如抗M1 prime;分泌型同三聚LTa3和膜结合型异三聚LTa1/β2阻断剂,诸如抗淋巴毒素α(LTa);放射性同位素,例如At^{211},I^{131},I^{125},Y^{90},Re^{186},Re^{188},Sm^{153},Bi^{212},P^{32},Pb^{212}和Lu放射性同位素;混杂调查性药剂,诸如thioplatin,PS-341,丁酸苯酯,ET-18-OCH_3,或法尼基转移酶抑制剂(L-739749,L-744832;多酚,诸如槲皮素(quercetin),白藜芦醇(resveratrol),piceatannol,没食子酸表没食子儿茶精(epigallocatechine gallate),茶黄素(theaflavin),黄烷醇(flavanol),原花青素(procyanidins),白桦脂酸(betulinic acid)及其衍生物;自噬抑制剂,诸如氯喹;δ-9-四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol),MARINOL®);β-拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙素类(colchicines);白桦脂酸(betulinic acid);乙酰喜树碱,东莨菪亭(scopolectin),和9-氨基喜树碱);鬼臼毒素

(podophyllotoxin)；替加氟(tegafur)(UFTORAL®)；贝沙罗汀(bexarotene)(TARGRETIN®)；二膦酸盐类(bisphosphonates)，诸如氯膦酸盐(clodronate)(例如BONEFOS®或OSTAC®)，依替膦酸钠(etidronate)(DIDROCAL®)，NE-58095，唑来膦酸/唑来膦酸盐(zoledronic acid/zoledronate)(ZOMETA®)，阿伦膦酸盐(alendronate)(FOSAMAX®)，帕米膦酸盐(pamidronate)(AREDIA®)，替鲁膦酸盐(tiludronate)(SKELID®)，或利塞膦酸盐(risedronate)(ACTONEL®)；和表皮生长因子受体(EGF-R)；疫苗，诸如THERATOPE®疫苗；哌立福辛(perifosine)，COX-2抑制剂(例如塞来考昔(celecoxib)或艾托考昔(etoricoxib))，蛋白体抑制剂(例如PS341)；CCI-779；tipifarnib(R11577)；orafenib，ABT510；Bcl-2抑制剂，诸如oblimersen sodium(GENASENSE®)；pixantrone；法尼基转移酶抑制剂，诸如lonafarnib(SCH 6636，SARASAR™)；及任何上述各项的药学可接受盐，酸或衍生物；以及两种或更多种上述各项的组合，诸如CHOP(环磷酰胺，多柔比星，长春新碱，和泼尼松龙联合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写)。

[0123] 化疗剂还包括具有止痛，退热和消炎效果的非类固醇消炎药。NSAID包括酶环氧合酶的非选择性抑制剂。NSAID的具体例子包括阿司匹林(aspirin)，丙酸衍生物诸如布洛芬(ibuprofen)，非诺洛芬(fenoprofen)，酮洛芬(ketoprofen)，氟比洛芬(flurbiprofen)，奥沙普秦(oxaprozin)和萘普生(naproxen)，乙酸衍生物诸如吲哚美辛(indomethacin)，舒林酸(sulindac)，依托度酸(etodolac)，双氯芬酸(diclofenac)，烯醇酸衍生物诸如吡罗昔康(piroxicam)，美洛昔康(meloxicam)，替诺昔康(tenoxicam)，屈恶昔康(droxicam)，氯诺昔康(lornoxicam)和伊索昔康(isoxicam)，灭酸衍生物诸如甲灭酸(mefenamic acid)，甲氯芬那酸(meclofenamic acid)，氟芬那酸(flufenamic acid)，托芬那酸(tolfenamic acid)，和COX-2抑制剂诸如塞来考昔(celecoxib)，依托考昔(etoricoxib)，罗美考昔(lumiracoxib)，帕瑞考昔(parecoxib)，罗非考昔(rofecoxib)，罗非昔布(rofecoxib)，和伐地考昔(valdecoxib)。NSAID可被指示用于诸如类风湿性关节炎，骨关节炎，炎性关节病，强直性脊柱炎，银屑病关节炎，莱特尔氏综合征，急性痛风，痛经，骨转移疼痛，头痛和偏头痛，手术后疼痛，由于炎症和组织损伤引起的轻至中度疼痛，发热，肠梗阻，和肾绞痛等疾患的症状缓解。

[0124] 术语“细胞因子”是由一种细胞群释放，作为细胞间介质作用于另一细胞的蛋白质的通称。此类细胞因子的例子有淋巴因子，单核因子；白介素(IL)，诸如IL-1，IL-1α，IL-2，IL-3，IL-4，IL-5，IL-6，IL-7，IL-8，IL-9，IL-11，IL-12，IL-15；肿瘤坏死因子，诸如TNF-α或TNF-β；及其它多肽因子，包括LIF和kit配体(KL)和γ-干扰素。如本文中使用的，术语细胞因子包括来自天然来源或来自重组细胞培养物的蛋白质及天然序列细胞因子的生物学活性等效物，包括通过人工合成产生的小分子实体，及其药剂学可接受的衍生物和盐。

[0125] 术语“PD-1轴结合拮抗剂”是如下的分子，其抑制PD-1轴结合配偶与一种或多种它的结合配偶相互作用，从而去除源自PD-1信号传导轴上的信号传导的T细胞功能障碍-一项结果是恢复或增强T细胞功能(例如增殖，细胞因子生成，靶细胞杀伤)。如本文中使用的，PD-1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂，PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂。

[0126] 术语“PD-1结合拮抗剂”是如下的分子，其降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-L1，PD-L2)相互作用的信号转导。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1结合它的结合配偶的分子。在一个特定方面，PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合PD-L1和/或PD-L2。例如，PD-1结合拮抗剂包括降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-1与PD-L1和/或PD-L2相互作用的信号转导的抗PD-1抗体，其抗原结合片段，免疫粘附素，融合蛋白，寡肽和其它分子。在一个实施方案中，PD-1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白质介导的负面共刺激信号(经由PD-1介导信号传导)，从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体。在一个特定方面，PD-1结合拮抗剂是本文所述MDX-1106。在另一个特定方面，PD-1结合拮抗剂是本文所述Merck3475。在另一个特定方面，PD-1结合拮抗剂是本文所述CT-011。

[0127] 术语“PD-L1结合拮抗剂”是如下的分子，其降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-L1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1，B7-1)相互作用的信号转导。在一些实施方案中，PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1结合它的结合配偶的分子。在一个特定方面，PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合PD-1和/或B7-1。在一些实施方案中，PD-L1结合拮抗剂包括降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-L1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1，B7-1)相互作用的信号转导的抗PD-L1抗体，其抗原结合片段，免疫粘附素，融合蛋白，寡肽和其它分子。在一个实施方案中，PD-L1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白质介导的负面共刺激信号(经由PD-L1介导信号传导)，从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中，PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一个具体方面，抗PD-L1抗体是本文所述YW243.55.S70。在另一个具体方面，抗PD-L1抗体是本文所述MDX-1105。在仍有另一个具体方面，抗PD-L1抗体是本文所述MPDL3280A。

[0128] 术语“PD-L2结合拮抗剂”是如下的分子，其降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-L2与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1)相互作用的信号转导。在一些实施方案中，PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2结合它的结合配偶的分子。在一个特定方面，PD-L2结合拮抗剂抑制PD-L2结合PD-1。在一些实施方案中，PD-L2拮抗剂包括降低，阻断，抑制，消除或干扰源自PD-L2与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1)相互作用的信号转导的抗PD-L2抗体，其抗原结合片段，免疫粘附素，融合蛋白，寡肽和其它分子。在一个实施方案中，PD-L2结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白质介导的负面共刺激信号(经由PD-L2介导信号传导)，从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中，PD-L2结合拮抗剂是免疫粘附素。

[0129] 术语“吞噬”意指细胞对细胞或颗粒物质的内在化。在一些实施方案中，吞噬性细胞或吞噬细胞为巨噬细胞或嗜中性粒细胞。在一些实施方案中，该细胞是表达人OX40的细胞。用于测定吞噬的方法是本领域已知的，而且包括使用显微镜检术来检测细胞内被内在化的另一细胞的存在。在其它实施方案中，使用FACS来检测吞噬，例如通过检测细胞(其可以是可检测标记的，例如用与下述细胞不同的标记物)内可检测标记的另一细胞的存在。

[0130] 如本文中使用的，短语“不拥有实质性活性”或“实质性无活性”就抗体而言意味着该抗体不展现超出背景水平的活性(在一些实施方案中，统计学显著的超出背景水平的)。如本文中使用的，短语“很少至无活性”就抗体而言意味着该抗体不展示生物学有意义量的

功能。可以依照本领域已知的任何测定法或技术来测量或检测功能，包括例如本文中描述的那些。在一些实施方案中，抗体功能是刺激效应T细胞增殖和/或细胞因子分泌。

[0131] 如本文中所使用的，术语“生物标志物”或“标志物”一般指其在组织或细胞中或上的表达或分泌可以通过已知方法(或本文中所公开的方法)来检测且预示或可用于预测(或帮助预测)细胞，组织或患者对治疗方案的响应性的分子，包括基因，mRNA，蛋白质，碳水化合物结构，或糖脂。在一些实施方案中，生物标志物可以指基因或蛋白质，例如在一种或多种细胞中检测的基因或蛋白质的表达水平。在一些实施方案中，生物标志物可以指感兴趣的细胞类型，例如在一份或多份样品中检测的感兴趣细胞类型的数目。

[0132] “患者样品”指从癌症患者得到的细胞或流体的集合。组织或细胞样品的来源可以是实体组织，像来自新鲜的，冷冻的和/或保存的器官或组织样品或活检样品或穿刺样品；血液或任何血液组分；体液，诸如脑脊液，羊膜液(羊水)，腹膜液(腹水)，或间隙液；来自受试者的妊娠或发育任何时间的细胞。组织样品可能包含在自然界中天然不与组织混杂的化合物，诸如防腐剂，抗凝剂，缓冲剂，固定剂，营养物，抗生素，等等。肿瘤样品的例子在本文中包括但不限于肿瘤活检，细针吸出物，支气管灌洗液，胸膜液(胸水)，痰液，尿液，手术标本，循环中的肿瘤细胞，血清，血浆，循环中的血浆蛋白质，腹水，衍生自肿瘤或展现出肿瘤样特性的原代细胞培养物或细胞系，以及保存的肿瘤样品，诸如福尔马林固定的，石蜡包埋的肿瘤样品或冷冻的肿瘤样品。

[0133] 在本文中使用时，短语“基于……表达”意味着关于本文中的一种或多种生物标志物的表达水平或表达的存在或缺失(例如存在或缺失或流行度(例如展现细胞的百分比))(例如表达FcR的细胞的存在或缺失或量或流行度，或例如人效应细胞的存在或缺失或量或流行度)的信息用于告知治疗决定，包装插页上提供的信息，或营销/促销指导，等。

[0134] “具有人效应细胞”的癌症或生物学样品是在诊断测试中在样品中有人效应细胞(例如浸润性人效应细胞)存在的癌症或生物学样品。

[0135] “具有表达FcR的细胞”的癌症或生物学样品是在诊断测试中在样品中有表达FcR的细胞(例如浸润性表达FcR的细胞)存在的癌症或生物学样品。在一些实施方案中，FcR是FcγR。在一些实施方案中，FcR是活化性FcγR。

[0136] 如本文中使用的，短语“推荐治疗”指使用所生成的涉及患者的样品中c-met的水平或存在的信息或数据来鉴定患者为适合或不适合用某种疗法治疗。在一些实施方案中，所述疗法可包含c-met抗体(例如onartuzumab)在一些实施方案中，所述疗法可包含VEGF拮抗剂(例如贝伐珠单抗)。在一些实施方案中，所述疗法可包含抗人OX40激动性抗体。所述信息或数据可以是任何形式，书面的，口头的或电子的。在一些实施方案中，使用所生成的信息或数据包括传达，呈现，报告，存储，发送，转移，供应，传输，递送，分发，或其组合。在一些实施方案中，传达，呈现，报告，存储，发送，转移，供应，传输，递送，分发，或其组合是由计算装置，分析单元或其组合实施的。在一些进一步的实施方案中，传达，呈现，报告，存储，发送，转移，供应，传输，分发，或其组合是由个人(例如实验室或医学专业人员)实施的。在一些实施方案中，所述信息或数据包括表达FcR的细胞的量或流行度与参照水平的比较。在一些实施方案中，所述信息或数据包括人效应细胞的量或流行度与参照水平的比较。在一些实施方案中，所述信息或数据包括样品中存在或缺失人效应细胞或表达FcR的细胞的指示。在一些实施方案中，所述信息或数据包括特定百分比的细胞中(例如高流行度)存在表达

FcR的细胞和/或人效应细胞的指示。在一些实施方案中，所述信息或数据包括患者适合或不适合用包含抗人OX40激动性抗体的疗法治疗的指示。

[0137] 术语“检测”包括任何检测手段，包括直接和间接检测。

[0138] 生物标志物与个体增加的临床益处有关的“量”或“水平”是生物学样品中的可检测水平。这些可通过本领域技术人员已知的及本文中公开的方法来测量。所评估的生物标志物的表达水平或量可用于确定对治疗的响应。

[0139] “升高的表达”，“升高的表达水平”或“升高的水平”指相对于对照，诸如不具有疾病或病症(例如癌症)的个体，已知对治疗(例如用OX40激动剂)有响应性的肿瘤，内部对照(例如持家型生物标志物)，或参照数(例如设定的阈量，诸如基于临床结局数据的阈)，个体中生物标志物的增加的表达或增加的水平。

[0140] “降低的表达”，“降低的表达水平”或“降低的水平”指相对于对照，诸如没有罹患疾病或病症(例如癌症)的个体，已知对治疗(例如用OX40激动剂)有响应性的肿瘤，内部对照(例如持家型生物标志物)，或参照数(例如设定的阈量，诸如基于临床结局数据的阈)，个体中生物标志物的降低的表达或降低的水平。在一些实施方案中，降低的表达为较少的表达或无表达。

[0141] 如本文中使用的，术语“持家基因”或“持家生物标志物”可以指认为是在正常和/或病理状态的细胞中组成性表达的任何一种或多种基因。例如，此类基因可用作参照，因为它的表达是在不同生理条件间以一致量可检测的。在一些实施方案中，持家基因可编码基础细胞功能和/或维持所需要的蛋白质。

[0142] 术语“诊断”在本文中用于指对分子或病理学状态，疾病或疾患(例如癌症)的鉴定或分类。例如，“诊断”可以指特定癌症类型的鉴定。“诊断”还可以指特定癌症亚型的分类，例如通过组织病理学标准或分子特征(例如由一种或一组生物标志物(例如特定基因或由所述基因编码的蛋白质)的表达表征的亚型)。

[0143] 术语“帮助做出诊断”在本文中用于指帮助进行关于特定类型的疾病或病症(例如癌症)的症状或状况的存在或性质的临床确定的方法。例如，帮助做出疾病或状况(例如癌症)诊断的方法可以包括在来自个体的生物学样品中测量特定的生物标志物。

[0144] 术语“样品”在用于本文时指获得自或衍生自感兴趣的受试者和/或个体的组合物，其包含有待根据例如物理，生化，化学和/或生理特点来表征和/或鉴定的细胞和/或其它分子实体。例如，短语“疾病样品”或其变体指得自感兴趣的受试者的任何样品，预计或已知其包含待表征的细胞和/或分子实体。样品包括但不限于，原代或培养的细胞或细胞系，细胞上清，细胞裂解物，血小板，血清，血浆，玻璃体液，淋巴液，滑液，滤泡液(follicular fluid)，精液，羊水，乳，全血，血液衍生的细胞，尿液，脑脊髓液，唾液，痰，泪，汗液，粘液，肿瘤裂解物，和组织培养液(tissue culture medium)，组织提取物如匀浆化的组织，肿瘤组织，细胞提取物，及其组合。

[0145] “组织样品”或“细胞样品”意指从受试者或个体的组织获得的相似细胞的集合。组织或细胞样品的来源可以是实体组织如来自新鲜，冷冻和/或保存的器官，组织样品，活组织检查和/或抽吸物；血液或任何血液成分如血浆；体液如脑脊髓液，羊水，腹膜液或间隙液(interstitial fluid)；来自受试者的妊娠或发育中任意时间的细胞。组织样品还可以是原代或培养的细胞或细胞系。任选地，组织或细胞样品自患病的组织/器官获得。组织样品

可以含有在自然界中不天然与组织混杂的化合物，如防腐剂，抗凝血剂，缓冲剂，固定剂，营养物，抗生素等。

[0146] 如本文中使用的，组织样品的“切片”意指一块或一片组织样品，例如从组织样品上切下来的一薄片组织或细胞。应当理解，可以制作多片组织样品切片并依照本发明进行分析，只要理解本发明包含如下方法，其中可以将组织样品的同一切片用于形态学和分子两个水平的分析或者针对蛋白质和核酸进行分析。

[0147] “关联”或“联系”意指以任何方式将第一分析或方案的性能和/或结果与第二分析或方案的性能和/或结果进行比较。例如，可以将第一分析或方案的结果用于实施第二方案，和/或，可以使用第一分析或方案的结果来决定是否应当实施第二分析或方案。就多肽分析或方案的实施方案而言，可以使用多肽表达分析或方案的结果来决定是否应当实施特定治疗方案。就多核苷酸分析或方案的实施方案而言，可以使用多核苷酸表达分析或方案的结果来决定是否应当实施特定治疗方案。

[0148] “个体响应”或“响应”可使用指示对个体益处的任何终点评估，包括但不限于：(1)一定程度地抑制疾病进展(例如癌症进展)，包括减缓和完全阻滞；(2)缩小肿瘤尺寸；(3)抑制(即减轻，减缓或完全终止)癌细胞浸润入临近周围器官和/或组织；(4)抑制(即减轻，减缓或完全终止)转移；(5)一定程度地减轻与疾病或病症(例如癌症)有关的一种或多种症状；(6)存活(包括总体存活和无进展存活)的长度延长或扩展；和/或(9)治疗后给定时间点的死亡率降低。

[0149] 患者对药物治疗的“有效响应”或“响应性”及类似用语指对处于疾病或病症(诸如癌症)风险或患有疾病或病症(诸如癌症)的患者给予的临床或治疗好处。在一个实施方案中，此类好处包括如下任何一项或多项：延长存活(包括总体存活和无进展存活)；导致客观响应(包括完全响应或部分响应)；或改善癌症体征或症状。

[0150] “延长存活”意味着使接受治疗的患者的总体存活或无进展存活相对于未接受治疗的患者(即相对于未用药物治疗的患者)，或相对于不以指定水平表达生物标志物的患者，和/或相对于用已获批准的抗肿瘤剂治疗的患者有延长。客观响应指可测量响应，包括完全响应(CR)或部分响应(PR)。

[0151] III.OX40激动剂

[0152] 本文中提供的是用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法。这些方法部分基于本文中描述的发现，即特定生物标志物的表达水平与对OX40激动剂治疗的响应性有关联。例如，诸如CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和IL7R等基因的升高的表达水平与对OX40激动剂治疗的响应性有关联。另外，还发现诸如CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和VTCN1等基因的降低的表达水平与对OX40激动剂治疗的响应性有关联。

[0153] 本文中进一步提供的是用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性的方法，其通过测量自受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平来进行，其中该受试者已经用OX40激动剂治疗，且其中该一种或多种标志物基因选自ARG1，CCL2，CCL22，CCL5，CCR5，CD226，CD27，CD274，CD28，CD3E，CD40，CD8A，CD8b，CXCL10，CXCL9，EOMES，FasL，Fcgr1/CD64，FOXP3，GZMA，GZMB，HAVCR2，ICAM1，IDO1，IFNg，IL10，IL12A(TDO2)，IL13，IL2，IL7R，ITGAM，KLRK1，LAG3，MAP4K1，MS4A1，PDCD1，PDCD1LG2，PRF1，PTPRC，TNF，TNFRSF14，

TNFRSF9,和TNFSF4;并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平确定该治疗为展现药效学活性,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示对该OX40激动剂治疗的药效学活性。这些方法部分基于本文中描述的发现,即特定生物标志物的表达水平在OX40激动剂治疗后上调。

[0154] 本文中还有进一步提供的是用于监测受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其通过测量自该受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平来进行,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中该一种或多种标志物基因选自BTLA,CD4,CD69,CD80,CD83,CD86,CSF2,CTLA4,CXCR3,Fcgr2b/CD32,Fcgr3/CD16,H2-aa,H2-d,H2-k,ICOS,IL10,PDCA1,和TNFRSF18;并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为对所述治疗响应性或非响应性的,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示响应性受试者。这些方法部分基于本文中描述的发现,即特定生物标志物的表达水平在OX40激动剂治疗后上调,特别是在对此类治疗响应性的肿瘤中。

[0155] 本文中描述的方法中可以使用本领域已知的任何OX40激动剂。在一个方面,OX40激动剂是分离的结合人OX40的抗体。适合在本发明的方法中使用的抗体包括结合人OX40的抗体。抗OX40抗体(例如抗人OX40激动性抗体)的描述可以见美国PG公开文本No.US2015/0307617和国际公开文本No.WO/2015/153513,通过援引将其每一篇完整收入本文。

[0156] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体以小于或等于约0.45nM的亲和力结合人OX40。在一些实施方案中,该抗人OX40抗体以小于或等于约0.4nM的亲和力结合人OX40。在一些实施方案中,该抗人OX40抗体以小于或等于约0.5nM的亲和力结合人OX40。在一些实施方案中,结合亲和力是使用放射免疫测定法测定的。

[0157] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体结合人OX40和食蟹猴OX40。在一些实施方案中,结合是使用FACS测定法测定的。在一些实施方案中,对人OX40的结合具有约0.2ug/ml的EC50。在一些实施方案中,对人OX40的结合具有约0.3ug/ml或更低的EC50。在一些实施方案中,对食蟹猴OX40的结合具有约1.5ug/ml的EC50。在一些实施方案中,对食蟹猴OX40的结合具有约1.4ug/ml的EC50。

[0158] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体不结合大鼠OX40或小鼠OX40。

[0159] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体是消减性抗人OX40抗体(例如消减表达人OX40的细胞)。在一些实施方案中,该表达人OX40的细胞是CD4+效应T细胞。在一些实施方案中,该表达人OX40的细胞是Treg细胞。在一些实施方案中,消减是通过ADCC和/或吞噬进行的。在一些实施方案中,该抗体通过结合由人效应细胞表达的FcγR和激活人效应细胞功能来介导ADCC。在一些实施方案中,该抗体通过结合由人效应细胞表达的FcγR和激活人效应细胞功能来介导吞噬。例示性人效应细胞包括例如巨噬细胞,天然杀伤(NK)细胞,单核细胞,嗜中性粒细胞。在一些实施方案中,该人效应细胞是巨噬细胞。在一些实施方案中,该人效应细胞是NK细胞。在一些实施方案中,消减不是通过凋亡进行的。

[0160] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体具有功能性Fc区。在一些实施方案中,功能性Fc区的效应器功能是ADCC。在一些实施方案中,功能性Fc区的效应器功能是吞噬。在一些实施方案中,功能性Fc区的效应器功能是ADCC和吞噬。在一些实施方案中,该Fc区是人IgG1。在一些实施方案中,该Fc区是人IgG4。

[0161] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体在表达OX40的细胞(例如Treg)中不诱导凋亡。在一些实施方案中，凋亡是使用抗体浓度30ug/ml测定的，例如通过使用膜联蛋白V和碘化丙啶染色的Treg测定是否发生凋亡。

[0162] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体增强CD4+效应T细胞功能，例如通过提高CD4+效应T细胞增殖和/或提高CD4+效应T细胞的γ-干扰素生成(例如与抗人OX40激动性抗体处理之前的增殖和/或细胞因子生成相比)。在一些实施方案中，该细胞因子是γ-干扰素。在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体提高肿瘤内(浸润性)CD4+效应T细胞的数目(例如CD4+效应T细胞的总数，或例如CD45+细胞中CD4+细胞的百分比)，例如与抗人OX40激动性抗体处理之前肿瘤内(浸润性)CD4+T细胞的数目相比。在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体提高表达γ-干扰素的肿瘤内(浸润性)CD4+效应T细胞的数目(例如表达γ-干扰素的CD4+细胞的总数，或例如总CD4+细胞中表达γ-干扰素的CD4+细胞的百分比)，例如与抗人OX40激动性抗体处理之前表达γ-干扰素的肿瘤内(浸润性)CD4+T细胞的数目相比。

[0163] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体提高肿瘤内(浸润性)CD8+效应T细胞的数目(例如CD8+效应T细胞的总数，或例如CD45+细胞中CD8+的百分比)，例如与抗人OX40激动性抗体处理之前肿瘤内(浸润性)CD8+ T效应细胞的数目相比。在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体提高表达γ-干扰素的肿瘤内(浸润性)CD8+效应T细胞的数目(例如总CD8+细胞中表达γ-干扰素的CD8+细胞的百分比)，例如与抗人OX40激动性抗体处理之前表达γ-干扰素的肿瘤内(浸润性)CD8+ T细胞的数目相比。

[0164] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体增强记忆T细胞功能，例如通过提高记忆T细胞增殖和/或提高记忆细胞的细胞因子生成。在一些实施方案中，该细胞因子是γ-干扰素。

[0165] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体抑制Treg功能，例如通过降低效应T细胞功能(例如效应T细胞增殖和/或效应T细胞细胞因子分泌)的Treg遏制。在一些实施方案中，该效应T细胞是CD4+效应T细胞。在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体降低肿瘤内(浸润性)Treg的数目(例如Treg的总数或例如CD4+细胞中Fox3p+细胞的百分比)。

[0166] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体改造成提高效应器功能(例如与野生型IgG1中的效应器功能相比)。在一些实施方案中，该抗体具有升高的对Fcγ受体的结合。在一些实施方案中，该抗体缺少附着(直接或间接)Fc区的岩藻糖。例如，此类抗体中岩藻糖的量可以是1％至80％，1％至65％，5％至65％或20％至40％。在一些实施方案中，该Fc区包含两分型寡糖，例如其中附着至抗体Fc区的双触角寡糖是通过GlcNAc两分的。在一些实施方案中，该抗体包含具有一处或多处提高ADCC的氨基酸替代的Fc区，例如Fc区位置298，333，和/或334(EU残基编号方式)处的替代。

[0167] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体提高表达OX40的靶细胞中的OX40信号转导。在一些实施方案中，OX40信号转导是通过监测NFkB下游信号传导而检测的。

[0168] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体于40℃处理2周后是稳定的。

[0169] 在一些实施方案中，该抗人OX40激动性抗体结合人效应细胞，例如结合人效应细胞表达的FcγR(例如活化性FcγR)。在一些实施方案中，该人效应细胞实施(能够实施)ADCC效应器功能。在一些实施方案中，该人效应细胞实施(能够实施)吞噬效应器功能。

[0170] 在一些实施方案中，包含变异IgG1 Fc多肽(其包含消除对人效应细胞的结合的突

变,例如DANA突变)的抗人OX40激动性抗体相对于包含天然序列IgG1 Fc部分的抗人OX40激动性抗体具有降低的活性(例如CD4+效应T细胞功能,例如增殖)。在一些实施方案中,包含变异IgG1 Fc多肽(其包含消除对人效应细胞的结合的突变,例如DANA突变)的抗人OX40激动性抗体并不拥有实质性活性(例如CD4+效应T细胞功能,例如增殖)。

[0171] 在一些实施方案中,抗人OX40激动性抗体功能需要抗体交联。在一些实施方案中,功能是刺激CD4+效应T细胞增殖。在一些实施方案中,抗体交联是通过提供粘附至固体表面(例如细胞培养板)的抗人OX40激动性抗体而测定的。在一些实施方案中,抗体交联是通过在该抗体的IgG1 Fc部分中引入突变(例如DANA突变)并测试突变体抗体的功能而测定的。

[0172] 在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体与OX40L竞争对人OX40的结合。在一些实施方案中,在体外测定法中添加OX40L并不增强抗人OX40抗体功能。

[0173] 依照另一个实施方案,该抗人OX40激动性抗体包括任何一项下述特性,下述特性的任何组合,或所有下述特性:(1)以小于或等于约0.45nM的亲和力结合人OX40,在一些实施方案中,以小于或等于约0.4nM的亲和力结合人OX40,在一些实施方案中,以小于或等于约0.5nM的亲和力结合人OX40,在一些实施方案中,结合亲和力是使用放射免疫测定法测定的;(2)结合人OX40和食蟹猴OX40,在一些实施方案中,结合是使用FACS测定法测定的,(3)以约0.2ug/ml的EC50结合人OX40,在一些实施方案中,以约0.3ug/ml或更低的EC50结合人OX40,在一些实施方案中,以约1.5ug/ml的EC50结合食蟹猴OX40,在一些实施方案中,以约1.4ug/ml的EC50结合食蟹猴OX40,(4)并不实质性结合大鼠OX40或小鼠OX40,(6)是消减性抗人OX40抗体(例如消减表达人OX40的细胞),在一些实施方案中,该细胞是CD4+效应T细胞和/或Treg细胞,(7)增强CD4+效应T细胞功能,例如通过提高CD4+效应T细胞增殖和/或提高CD4+效应T细胞的γ-干扰素生成(例如与抗人OX40激动性抗体处理之前的增殖和/或细胞因子生成相比),(8)增强记忆T细胞功能,例如通过提高记忆T细胞增殖和/或提高记忆细胞的细胞因子生成,(9)抑制Treg功能,例如通过降低效应T细胞功能(例如效应T细胞增殖和/或效应T细胞细胞因子分泌)的Treg遏制。在一些实施方案中,该效应T细胞是CD4+效应T细胞,(10)提高表达OX40的靶细胞中的OX40信号转导(在一些实施方案中,OX40信号转导是通过监测NFkB下游信号传导检测的),(11)于40℃处理2周后是稳定的,(12)结合人效应细胞,例如结合由人效应细胞表达的FcγR,(13)包含变异IgG1 Fc多肽(其包含消除对人效应细胞的结合的突变,例如N297G)的抗人OX40激动性抗体相对于包含天然序列IgG1 Fc部分的抗人OX40激动性抗体具有降低的活性(例如CD4+效应T细胞功能,例如增殖),在一些实施方案中,包含变异IgG1 Fc多肽(其包含消除对人效应细胞的结合的突变,例如N297G)的抗人OX40激动性抗体并不拥有实质性活性(例如CD4+效应T细胞功能,例如增殖),(14)抗人OX40激动性抗体功能需要抗体交联(例如通过Fc受体结合)。

[0174] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0175] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列

SEQ ID NO:3的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。

[0176] 另一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0177] 另一方面,本发明的抗人OX40激动性抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;和(b)VL域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0178] 另一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0179] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。

[0180] 在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2。

[0181] 另一方面,本发明的抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;和(b)VL域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。

[0182] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;

(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。

[0183] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。

[0184] 在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2。

[0185] 另一方面,本发明的抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;和(b)VL域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。

[0186] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。

[0187] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。

[0188] 一方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3。

[0189] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID

NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。

[0190] 另一方面,本发明的抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3;和(b)VL域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。

[0191] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15,或19的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27,或28的HVR-L3。

[0192] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3。在一些实施方案中,HVR-H2不是DMYPDAAAASYNQKFRE(SEQ ID NO:222)。在一些实施方案中,HVR-H3不是APRWAAAA(SEQ ID NO:223)。在一些实施方案中,HVR-L3不是QAAAAAAAT(SEQ ID NO:224)。

[0193] 一方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3。在一些实施方案中,HVR-H2不是DMYPDAAAASYNQKFRE(SEQ ID NO:222)。在一些实施方案中,HVR-H3不是APRWAAAA(SEQ ID NO:223)。在一些实施方案中,HVR-L3不是QAAAAAAAT(SEQ ID NO:224)。

[0194] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3。在一些实施方案中,HVR-L3不是QAAAAAAAT(SEQ ID NO:224)。

[0195] 另一方面,本发明的抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3;和(b)VL

域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3。

[0196] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:172的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:173的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:174的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-L3。在一些实施方案中,HVR-H2不是DMYPDAAAASYNQKFRE(SEQ ID NO:222)。在一些实施方案中,HVR-H3不是APRWAAAA(SEQ ID NO:223)。在一些实施方案中,HVR-L3不是QAAAAAAAT(SEQ ID NO:224)。

[0197] 共有序列SEQ ID NO:172,173,174和175涵盖上述替代的所有可能组合。

[0198] 一方面,本发明提供抗人OX40激动性抗体,其包含至少一个,两个,三个,四个,五个,或六个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0199] 一方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。在一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。在另一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。在又一个实施方案中,该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3,包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3,和包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2。在又一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。

[0200] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。在一个实施方案中,该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0201] 另一方面,本发明的抗体包含(a)VH域,该VH域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VH HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2,和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3;和(b)VL域,该VL域包含至少一个,至少两个,或所有三个选自下述的VL HVR序列:(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0202] 另一方面,本发明提供一种抗体,其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0203] 一方面，本发明提供抗人OX40激动性抗体，其包含至少一个，两个，三个，四个，五个，或六个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0204] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。在一个实施方案中，该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0205] 另一方面，本发明的抗体包含(a)VH域，该VH域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VH HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2，和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；和(b)VL域，该VL域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的HVR-L2，和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0206] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:40的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0207] 一方面，本发明提供抗人OX40激动性抗体，其包含至少一个，两个，三个，四个，五个，或六个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30,31，或32的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39,40或41的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,43，或44的HVR-L3。

[0208] 一方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VH HVR序列：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30,31，或32的HVR-H2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。在另一个实施方案中，该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,43，或44的HVR-L3。在又一个实施方案中，该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3，包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,43，或44的HVR-L3，和包含氨基酸序列SEQ ID NO:39,40或41的HVR-H2。在又一个实施方案中，该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30,31，或32的HVR-H2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。

[0209] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39,40或41的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,43，或44的HVR-L3。在一个实施方案中，该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39,40或41的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42,43，或44的HVR-L3。

[0210] 另一方面，本发明的抗体包含(a)VH域，该VH域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VH HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30，31，或32的HVR-H2，和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；和(b)VL域，该VL域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39，40或41的HVR-L2，和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42，43，或44的HVR-L3。

[0211] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30，31，或32的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39，40或41的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42，43，或44的HVR-L3。

[0212] 一方面，本发明提供抗人OX40激动性抗体，其包含至少一个，两个，三个，四个，五个，或六个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的HVR-L3。

[0213] 一方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VH HVR序列：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:175的HVR-H2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。在另一个实施方案中，该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3和包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L3。在又一个实施方案中，该抗体包含包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3，包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的HVR-L3，和包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的HVR-H2。在又一个实施方案中，该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的HVR-H2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。

[0214] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L3。在一个实施方案中，该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的HVR-L3。

[0215] 另一方面，本发明的抗体包含(a)VH域，该VH域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VH HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的HVR-H2，和(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；和(b)VL域，该VL域包含至少一个，至少两个，或所有三个选自下述的VL HVR序列：(i)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1，(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L2，和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的HVR-L3。

[0216] 另一方面，本发明提供一种抗体，其包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:176的HVR-H2；(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3；(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:177的HVR-L2；和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:178的HVR-L3。

[0217] 在任何上述实施方案中，抗OX40激动性抗体是人源化的。在一个实施方案中，抗

OX40抗体包含任何上述实施方案的HVR,且进一步包含受体人框架,例如人免疫球蛋白框架或人共有框架。

[0218] 另一方面,抗人OX40激动性抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,108,114或116具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,108,114或116中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:SEQ ID NO:56,58,60,62,64,66,68,70,72,74,76,78,80,82,84,86,88,90,92,94,96,98,100,108,114或116中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VH包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。

[0219] 另一方面,提供抗人OX40激动性抗体,其中该抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,109,115或117具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或100%序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,109,115或117中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:57,59,61,63,65,67,69,71,73,75,77,79,81,83,85,87,89,91,93,95,97,99,101,109,115或117中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VL包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0220] 另一方面,抗人OX40激动性抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:56具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,99%,或100%序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90%,91%,92%,93%,94%,95%,96%,97%,98%,或99%同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:56中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:56中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VH包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。

[0221] 另一方面,提供抗人OX40激动性抗体,其中该抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:

57具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,99％,或100％序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,或99％同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:57中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:57中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VL包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0222] 另一方面,抗人OX40激动性抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:94具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,99％,或100％序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,或99％同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:94中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:94中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VH包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。

[0223] 另一方面,提供抗人OX40激动性抗体,其中该抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:95具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,99％,或100％序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中,具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,或99％同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:95中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:95中的VL序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VL包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。

[0224] 另一方面,抗人OX40激动性抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:96具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,99％,或100％序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中,具有至少90％,91％,92％,93％,94％,95％,96％,97％,98％,或99％同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代),插入,或删除,但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中,在SEQ ID NO:96中替代,插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中,替代,插入,或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地,该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:96中的VH序列,包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中,该VH包含一个,两个或三个选自下述的HVR:(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1,(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2,和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3。

[0225] 另一方面，提供抗人OX40激动性抗体，其中该抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:97具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，99％，或100％序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中，具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，或99％同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代)，插入，或删除，但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中，在SEQ ID NO:97中替代，插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中，替代，插入，或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地，该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:97中的VL序列，包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中，该VL包含一个，两个或三个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。

[0226] 另一方面，抗人OX40激动性抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:118,120,122,124,126,128,130,132,134,136,138,140,142,144,146,148具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，99％，或100％序列同一性的重链可变域(VH)序列。在某些实施方案中，具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，或99％同一性的VH序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代)，插入，或删除，但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中，在SEQ ID NO:118,120,122,124,126,128,130,132,134,136,138,140,142,144,146,148中替代，插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中，替代，插入，或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地，该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:118,120,122,124,126,128,130,132,134,136,138,140,142,144,146,148中的VH序列，包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中，该VH包含一个，两个或三个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:29的HVR-H1，(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:30的HVR-H2，和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:33的HVR-H3。

[0227] 另一方面，提供抗人OX40激动性抗体，其中该抗体包含与氨基酸序列SEQ ID NO:119,121,123,125,127,129,131,133,135,137,139,141,143,145,147,149具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，99％，或100％序列同一性的轻链可变域(VL)。在某些实施方案中，具有至少90％，91％，92％，93％，94％，95％，96％，97％，98％，或99％同一性的VL序列相对于参照序列含有替代(例如保守替代)，插入，或删除，但是包含该序列的抗人OX40激动性抗体保留结合OX40的能力。在某些实施方案中，在SEQ ID NO:119,121,123,125,127,129,131,133,135,137,139,141,143,145,147,149中替代，插入和/或删除了总共1至10个氨基酸。在某些实施方案中，替代，插入，或删除发生在HVR以外的区域中(即在FR中)。任选地，该抗人OX40激动性抗体包含SEQ ID NO:119,121,123,125,127,129,131,133,135,137,139,141,143,145,147,149中的VL序列，包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方案中，该VL包含一个，两个或三个选自下述的HVR：(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:37的HVR-L1；(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:39的HVR-L2；和(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:42的HVR-L3。

[0228] 在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:56和SEQ ID NO:57中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:58和SEQ ID NO:59中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包

含分别在SEQ ID NO:60和SEQ ID NO:61中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:63中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:64和SEQ ID NO:65中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:67中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:68和SEQ ID NO:69中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:70和SEQ ID NO:71中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:75中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:76和SEQ ID NO:77中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:78和SEQ ID NO:79中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:80和SEQ ID NO:81中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:84和SEQ ID NO:85中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:86和SEQ ID NO:87中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:88和SEQ ID NO:89中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:90和SEQ ID NO:91中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:92和SEQ ID NO:93中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:94和SEQ ID NO:95中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:96和SEQ ID NO:97中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:98和SEQ ID NO:99中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:100和SEQ ID NO:101中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:108和SEQ ID NO:109中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:114和SEQ ID NO:115中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:116和SEQ ID NO:117中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。

[0229] 在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:118和SEQ ID NO:119中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:120和SEQ ID NO:121中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:122和SEQ ID NO:123中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:124和SEQ ID NO:125中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:126和SEQ ID NO:127中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中,该抗体包含分别在SEQ ID NO:128和SEQ ID NO:129中的VH和VL序列,包括那些序列的翻译后修

饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别SEQ ID NO:130和SEQ ID NO:131在中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:132和SEQ ID NO:133中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:134和SEQ ID NO:135中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:136和SEQ ID NO:137中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:139中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:140和SEQ ID NO:141中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别SEQ ID NO:142和SEQ ID NO:143在中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:144和SEQ ID NO:145中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。在一个实施方案中，该抗体包含分别在SEQ ID NO:146和SEQ ID NO:147中的VH和VL序列，包括那些序列的翻译后修饰。

[0230] 另一方面，提供抗人OX40激动性抗体，其中该抗体包含上文提供的任何实施方案中的VH和上文提供的任何实施方案中的VL。

[0231] 在一些实施方案中，该OX40激动性抗体是MEDI6469。在一些实施方案中，该OX40激动性抗体是MEDI0562。

[0232] 又一方面，本发明提供与本文中提供的抗人OX40抗体结合相同表位的抗体。在一些实施方案中，该抗体是抗人OX40激动性抗体。

[0233] 在本发明的又一方面，依照任何上述实施方案的抗OX40抗体是单克隆抗体，包括嵌合抗体，人源化抗体或人抗体。在一个实施方案中，抗OX40抗体是抗体片段，例如Fv，Fab，Fab'，scFv，双抗体，或$F(ab')_2$片段。在另一个实施方案中，该抗体是全长抗体，例如完整IgG1抗体或其它抗体类或同种型，如本文中定义的。在一些实施方案中，该抗体是全长完整IgG4抗体。

[0234] 下文提供与OX40多肽和OX40抗体对应的例示性氨基酸序列。

[0235] 表2:氨基酸序列

[0236]

名称	序列	SEQ ID NO:
人OX40 (缺乏信号肽)	LHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGP GFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCR AGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAG KHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEA WPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAILLAL YLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI	1
HVR-H1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	DSYMS	2

[0237]

HVR-H2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	DMYPDNGDSSYNQKFRE	3
HVR-H3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7-Ala.15 1A7.Ala.16	APRWYFSV	4
HVR-L1- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA	RASQDISNYLN	5

[0238]

1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-L2- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4 1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.Ala.1 1A7.Ala.2 1A7.Ala.3 1A7.Ala.4 1A7.Ala.5 1A7.Ala.6 1A7.Ala.7 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16	YTSRLRS	6
HVR-L3- 1A7.gr.1 1A7.gr.2 1A7.gr.3 1A7.gr.4	QQGHTLPPT	7

[0239]

1A7.gr.5 1A7.gr.6 1A7.gr.7 1A7.gr.DA 1A7.gr.ES 1A7.gr.NADS 1A7.gr.NADA 1A7.gr.NGDA 1A7.gr.SGDS 1A7.gr.NGSS 1A7.gr.DANADA 1A7.Ala.8 1A7.Ala.9 1A7.Ala.10 1A7.Ala.11 1A7.Ala.12 1A7.Ala.13 1A7.Ala.14 1A7.Ala.15 1A7.Ala.16		
HVR-H1- 1A7.gr.DA	DAYMS	8
HVR-H1- 1A7.gr.ES 1A7.gr.DANADA	ESYMS	9
HVR-H2- 1A7.gr.NADS	DMYPDNADSSYNQKFRE	10
HVR-H2- 1A7.gr.NADA 1A7.gr.DANADA	DMYPDNADASYNQKFRE	11
HVR-H2- 1A7.gr.NGDA	DMYPDNGDASYNQKFRE	12
HVR-H2- 1A7.gr.SGDS	DMYPDSGDSSYNQKFRE	13
HVR-H2- 1A7.gr.NGSS	DMYPDNGSSSYNQKFRE	14
HVR-H3- 1A7.Ala.8	APRWYFSA	15
HVR-H3- 1A7.Ala.9	APRWYASV	16
HVR-H3- 1A7.Ala.10	APRWAFSV	17
HVR-H3- 1A7.Ala.11	APAWYFSV	18
HVR-H3- 1A7.Ala.12	APRWYFAV	19
HVR-H3- 1A7.Ala.13	APRAYFSV	20
HVR-H3- 1A7.Ala.14	AARWYFSV	21
HVR-L3- 1A7.Ala.1	QQGHTLPAT	22
HVR-L3- 1A7.Ala.2	QQGHTAPPT	23
HVR-L3-1A7.Ala.3	QQGATLPPT	24
HVR-L3-1A7.Ala.4	QQGHALPPT	25
HVR-L3-1A7.Ala.5	QQAHTLPPT	26
HVR-L3-1A7.Ala.6	QQGHTLAPT	27
HVR-L3-1A7.Ala.7	QAGHTLPPT	28

[0240]

HVR-H1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C9.gr.5.DQ 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	NYLIE	29
HVR-H2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VINPGSGDTYYSEKFKG	30
HVR-H2- 3C8.gr.5.DA	VINPGSGDAYYSEKFKG	31
HVR-H2- 3C8.gr.5.DQ	VINPGSGDQYYSEKFKG	32
HVR-H3- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4	DRLDY	33

[0241]

3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7		
HVR-H3- 3C8.A.8	ARLDY	34
HVR-H3- 3C8.A.9	DALDY	35
HVR-H3- 3C8.A.10	DRADY	36
HVR-L1- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	HASQDISSYIV	37
HVR-L2- 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ	HGTNLED	38

[0242]

3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.1 3C8.A.2 3C8.A.3 3C8.A.4 3C8.A.5 3C8.A.6 3C8.A.7 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10		
HVR-L2-3C8.gr5.SG	HGTNLES	39
HVR-L2-3C8.gr.5.EG	HGTNLEE	40
HVR-L2-3C8.gr.5.QG	HGTNLEQ	41
HVR-L3 3C8.gr.1 3C8.gr.2 3C8.gr.3 3C8.gr.4 3C8.gr.5 3C8.gr.5.SG 3C8.gr.5.EG 3C8.gr.5.QG 3C8.gr.5.DA 3C8.gr.5.DQ 3C8.gr.6 3C8.gr.7 3C8.gr.8 3C8.gr.9 3C8.gr.10 3C8.gr.11 3C8.A.8 3C8.A.9 3C8.A.10	VHYAQFPYT	42
HVR-L3- 3C8.A.1	AHYAQFPYT	43
HVR-L3- 3C8.A.2	VAYAQFPYT	44
HVR-L3- 3C8.A.3	VHAAQFPYT	45
HVR-L3- 3C8.A.4	VHYAAFPYT	46
HVR-L3- 3C8.A.5	VHYAQAPYT	47
HVR-L3- 3C8.A.6	VHYAQFAYT	48
HVR-L3- 3C8.A.7	VHYAQFPAT	49
HVR-H1- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	DYGVL	50
HVR-H2-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	MIWSGGTTDYNAAFIS	51

[0243]

HVR-H3-1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	EEMDY	52
HVR-L1- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	RASQDISNFLN	53
HVR-L2- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	YTSRLHS	54
HVR-L3- 1D2.gr.1 1D2.gr.2 1D2.gr.3	QQGNTLPWT	55
1A7.gr.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	56
1A7.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	57
1A7.gr.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	58
1A7.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	59
1A7.gr.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	60
1A7.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	61
1A7.gr.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	62
1A7.gr.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK TVKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	63
1A7.gr.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	64
1A7.gr.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK TVKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	65
1A7.gr.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	66
1A7.gr.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK TVKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATY FCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	67
1A7.gr.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	68
1A7.gr.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK TVKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYTLTISSLQPEDFATY FCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	69
1A7.gr.DA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDAYMSWVRQA PGQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLE	70

[0244]

	LSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	
1A7.gr.DA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	71
1A7.gr.ES V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTESYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	72
1A7.gr.ES V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	73
1A7.gr.NADS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	74
1A7.gr.NADS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	75
1A7.gr.NADA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	76
1A7.gr.NADA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	77
1A7.gr.NGDA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDASYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	78
1A7.gr.NGDA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	79
1A7.gr.SGDS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDSGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	80
1A7.gr.SGDS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	81
1A7.gr.NGSS V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGSSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	82
1A7.gr.NGSS V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	83
1A7.gr.DANADA V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDAYMSWVRQA PGQGLEWIGDMYPDNADASYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLE LSSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	84
1A7.gr.DANADA V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	85
1A7.Ala.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	86
1A7.Ala.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPATFGQGTKVEIK	87
1A7.Ala.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	88
1A7.Ala.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTAPPTFGQGTKVEIK	89
1A7.Ala.3	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP	90

[0245]

V_H	GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	
1A7.Ala.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGATLPPTFGQGTKVEIK	91
1A7.Ala.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	92
1A7.Ala.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHALPPTFGQGTKVEIK	93
1A7.Ala.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	94
1A7.Ala.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQAHTLPPTFGQGTKVEIK	95
1A7.Ala.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	96
1A7.Ala.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLAPTFGQGTKVEIK	97
1A7.Ala.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	98
1A7.Ala.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQAGHTLPPTFGQGTKVEIK	99
1A7.Ala.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSAWGQGTLVTVSS	100
1A7.Ala.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	101
1A7.Ala.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYASVWGQGTLVTVSS	102
1A7.Ala.9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	103
1A7.Ala.10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWAFSVWGQGTLVTVSS	104
1A7.Ala.10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	105
1A7.Ala.11 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPAWYFSVWGQGTLVTVSS	106
1A7.Ala.11 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	107
1A7.Ala.12 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFAVWGQGTLVTVSS	108
1A7.Ala.12 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	109

[0246]

1A7.Ala.13 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRAYFSVWGQGTLVTVSS	110
1A7.Ala.13 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	111
1A7.Ala.14 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAARWYFSVWGQGTLVTVSS	112
1A7.Ala.14 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	113
1A7.Ala.15 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCALAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	114
1A7.Ala.15 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	115
1A7.Ala.16 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTITRDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVAAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	116
1A7.Ala.16 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGK APKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQGHTLPPTFGQGTKVEIK	117
3C8.gr.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	118
3C8.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKA PKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	119
3C8.gr.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	120
3C8.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKA PKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	121
3C8.gr.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	122
3C8.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKA PKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	123
3C8.gr.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	124
3C8.gr.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	125
3C8.gr.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	126
3C8.gr.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	127
3C8.gr.5.SG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	128
3C8.gr.5.SG V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY	129

[0247]

	CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	
3C8.gr.5.EG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	130
3C8.gr.5.EG V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	131
3C8.gr.5.QG V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	132
3C8.gr.5.QG V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	133
3C8.gr.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTITADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	134
3C8.gr.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATY YCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	135
3C8.gr.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	136
3C8.gr.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGADYTLTISSLQPEDFATY YCVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	137
3C8.gr.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	138
3C8.gr.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	139
3C8.gr.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	140
3C8.gr.9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS PKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	141
3C8.gr.10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	142
3C8.gr.10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKA FKLLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	143
3C8.gr.11 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTRDTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	144
3C8.gr.11 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKA PKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	145
3C8.A.1 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	146
3C8.A.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CAHYAQFPYTFGQGTKVEIK	147
3C8.A.2 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	148
3C8.A.2	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS	149

[0248]

V_L	FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVAYAQFPYTFGQGTKVEIK	
3C8.A.3 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	150
3C8.A.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHAAQFPYTFGQGTKVEIK	151
3C8.A.4 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	152
3C8.A.4 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAAFPYTFGQGTKVEIK	153
3C8.A.5 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	154
3C8.A.5 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQAPYTFGQGTKVEIK	155
3C8.A.6 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	156
3C8.A.6 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFAYTFGQGTKVEIK	157
3C8.A.7 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRLDYWGQGTLVTVSS	158
3C8.A.7 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPATFGQGTKVEIK	159
3C8.A.8 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARARLDYWGQGTLVTVSS	160
3C8.A.8 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	161
3C8.A.9 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDALDYWGQGTLVTVSS	162
3C8.A.9 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	163
3C8.A.10 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYAFTNYLIEWVRQAP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGRVTLTADTSTSTAYLELS SLRSEDTAVYYCARDRADYWGQGTLVTVSS	164
3C8.A.10 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCHASQDISSYIVWYQQKPGKS FKGLIYHGTNLEDGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CVHYAQFPYTFGQGTKVEIK	165
1D2.gr.1 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLWIRQPPGK GLEWIGMIWSGGTTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVT AADTAVYYCVREEMDYWGQGTLVTVSS	166
1D2.gr.1 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGNTLPWTFGQGTKVEIK	167
1D2.gr.2 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLWIRQPPGK GLEWIGMIWSGGTTDYNAAFISRVTISKDTSKNQVSLKLSSVT AADTAVYYCVREEMDYWGQGTLVTVSS	168

[0249]

1D2.gr.2 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGNTLPWTFGQGTKVEIK	169
1D2.gr.3 V_H	EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTDYGVLWVRQPPG KGLEWLGMIWSGGTTDYNAAFISRLTISKDTSKNQVSLKLSS VTAADTAVYYCVREEMDYWGQGTLVTVSS	170
1D2.gr.3 V_L	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNFLNWYQQKPGKA PKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQGNTLPWTFGQGTKVEIK	171
CON1 (1A7) HVR-H1	X_1X_2YMS, 其中X_1 为 D 或 E, 且 X_2 为 S 或 A	172
CON1 (1A7) HVR-H2	DMYPDX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$SYNQKFRE, 其中X_1 为 N 或 S, X_1 为 A 或 G, X_3 为 D 或 S, 且 X_4 为 A 或 S。	173
CON1 (1A7) HVR-H3	APRWX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$, 其中X_1 为 Y 或 A, X_2 为 A 或 F, X_3 为 S 或 A, 且 X_4 为 A 或 V。	174
CON1 (1A7) HVR-L3	QX$_1$X$_2$X$_3$X$_4$X$_5$X$_6$X$_7$T, 其中X_1 为 A 或 Q, X_2 为 A 或 G, X_3 为 A 或 H, X_4 为 A 或 T, X_5 为 A 或 L, X_6 为 A 或 P, 且 X_7 为 A 或 P。	175
CON2 (3C8) HVR-H2	VINPGSGDX$_1$YYSEKFKG, 其中X_1 为 T, A 或 Q。	176
CON2 (3C8) HVR-L2	HGTNLEX$_1$, 其中X_1 为 S, E, 或 Q。	177
CON2 (3C8) HVR-L3	X$_1$X$_2$YAQFPYX$_3$, 其中X_1 为 V 或 A, X_2 为 H 或 A, 且 X_3 为 Y 或 A。	178
1A7 V_L	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGT VKLLIYYTSRLRSGVPSRFSGSGSGKDYFLTISNLEQEDVAAY FCQQGHTLPPTFGGGTKLEIK	179
1A7 V_H	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDSYMSWVKQSH GKTLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFREKVTLTVDKSSTTAYME FRSLTSEDSAVYYCVLAPRWYFSVWGTGTTVTVSS	180
3C8 V_L	DILMTQSPSSMSVSLGDTVSITCHASQDISSYIVWLQQKPGKSF RGLIYHGTNLEDGIPSRFSGSGSGADYSLTISSLESEDFADYYC VHYAQFPYTFGGGTKLEIK	181
3C8 V_H	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRP GQGLEWIGVINPGSGDTYYSEKFKGKVTLTADKSSSTAYMQL SSLTSEDSAVYFCARDRLDYWGQGTTLTVSS	182
1A7.gr.5' V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	225
1A7.gr.7' V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDSYMSWVRQAP GQGLEWIGDMYPDNGDSSYNQKFRERVTLTVDTSTSTAYLEL SSLRSEDTAVYYCVLAPRWYFSVWGQGTLVTVSS	226

[0250] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是US 7,550,140中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAA SGFTFSNYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDR YSQVHYALDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:183)的重链和/或包含序列DIVMTQSPDSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYNHPTTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:184)的轻链。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,550,140中描述的抗体008的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,550,140中描述的抗体008的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0251] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是US 7,550,140中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含序列MAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYTMNWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRYSQVHYALDYWGQGTLVTVLEGTGGSGGTGSGTGTSELDIQMTQSPDSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKAGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYYNHPTTFGQGTKLEIKRAA(SEQ ID NO:185)。在一些实施方案中，该抗体包含US7,550,140中描述的抗体SC02008的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,550,140中描述的抗体SC02008的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0252] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是US 7,550,140中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAGSGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVSAIGTGGGTYYADSVMGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYDNVMGLYWFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:186)的重链和/或包含序列EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:187)的轻链。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,550,140中描述的抗体023的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,550,140中描述的抗体023的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0253] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是US 7,960,515中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:188)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPPTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:189)的轻链可变区。在一些实施方案中，该抗体包含US7,960,515中描述的抗体11D4的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含US 7,960,515中描述的抗体11D4的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0254] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是US 7,960,515中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDQSTADYYFYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:190)的重链和/或包含

序列EIVVTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:191)的轻链。在一些实施方案中,该抗体包含US 7,960,515中描述的抗体18D8的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含US 7,960,515中描述的抗体18D8的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0255] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2012/027328中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLKWMGWINTETGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCANPYYDYVSYYAMDYWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:192)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYLYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQHYSTPRTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:193)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2012/027328中描述的抗体hu106-222的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2012/027328中描述的抗体hu106-222的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0256] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2012/027328中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASEYEFPSHDMSWVRQAPGKGLELVAAINSDGGSTYYPDTMERRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARHYDDYYAWFAYWGQGTMVTVSS(SEQ ID NO:194)的重链可变区和/或包含序列EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQAPRLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRELPLTFGGGTKVEIK(SEQ ID NO:195)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2012/027328中描述的抗体Hu119-122的至少一种,两种,三种,四种,五种或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2012/027328中描述的抗体Hu119-122的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0257] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2013/028231中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVaEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTWGEVFYFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYITCNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:196)的重链和/或包含序列MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:197)的轻链。在一些实施方案中,该抗人OX40激动性抗体包含包含序列MYLGLNYVFIVFLLNGVQSEVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCAASGFTFSDAWMDWVRQSPEKGLEWVAEIRSKANNHATYYAESVNGRFTISRDDSKSSVYLQMNSLRAEDTGIYYCTWGEVFYFDYWGQGTTLTVSS(SEQ ID NO:198)的重链可变区和/或包含序列MRPSIQFLGLLLFWLHGAQCDIQMTQSP

SSLSASLGGKVTITCKSSQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK(SEQ ID NO:199)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/028231中描述的抗体Mab CH 119-43-1的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/028231中描述的抗体Mab CH 119-43-1的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0258] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2013/038191中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTSVTVSS(SEQ ID NO:200)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPWTFGGGTKLEIKR(SEQ ID NO:201)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/038191中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/038191中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0259] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2013/038191中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSGYTFKDYTMHWVKQSHGKSLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDSAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGAGTTVTVSP(SEQ ID NO:202)的重链可变区和/或包含序列DIVMTQSHKFMSTSLGDRVSITCKASQDVGAAVaWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGGGSGTDFTLTISNVQSEDLTDYFCQQYINYPLTFGGGTKLEIKR(SEQ ID NO:203)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/038191中描述的抗体克隆12H3的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2013/038191中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0260] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWMGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:204)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:205)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0261] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWMGYINPYNDGTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:204)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:206)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区

(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0262] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:207)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:205)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0263] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRATITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:207)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:206)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0264] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:208)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:205)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0265] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYVMHWVRQAPGQRLEWIGYINPYNDGTKYNEKFKGRATLTSDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCANYYGSSLSMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:208)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAVKLLIYYTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:206)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆20E5的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0266] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40

抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:209)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:210)的轻链可变区。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0267] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWMGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:209)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:211)的轻链可变区。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0268] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:212)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:210)的轻链可变区。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0269] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRVTLTADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:212)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:211)的轻链可变区。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种，两种，三种，四种，五种，或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中，该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0270] 在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中，该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:213)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSA

SVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:210)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0271] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是WO 2014/148895A1中描述的抗OX40抗体。在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体包含包含序列QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFKDYTMHWVRQAPGQGLEWIGGIYPNNGGSTYNQNFKDRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARMGYHGPHLDFDVWGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:213)的重链可变区和/或包含序列DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGAAVaWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPDRFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYINYPLTFGGGTKVEIKR(SEQ ID NO:211)的轻链可变区。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含WO 2014/148895A1中描述的抗体克隆12H3的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0272] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是L106 BD(Pharmingen产品号340420)。在一些实施方案中,该抗体包含抗体L106(BD Pharmingen产品号340420)的至少一种,两种,三种,四种,五种或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含抗体L106(BD Pharmingen产品号340420)的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0273] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是ACT35(Santa Cruz Biotechnology,目录号20073)。在一些实施方案中,该抗体包含抗体ACT35(Santa Cruz Biotechnology,目录号20073)的至少一种,两种,三种,四种,五种或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含抗体ACT35(Santa Cruz Biotechnology,目录号20073)的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0274] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是MEDI6469。在一些实施方案中,该抗体包含抗体MEDI6469的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含抗体MEDI6469的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0275] 在一些实施方案中,该激动性抗人OX40抗体是MEDI0562。在一些实施方案中,该抗体包含抗体MEDI0562的至少一种,两种,三种,四种,五种,或六种高变区(HVR)序列。在一些实施方案中,该抗体包含抗体MEDI0562的重链可变区序列和/或轻链可变区序列。

[0276] 其它OX40激动剂

[0277] 对本文所述方法有用的OX40激动剂绝非意图限于抗体。涵盖非抗体OX40激动剂,而且是本领域公知的。

[0278] 如上所述,OX40L(也称作CD134L)充当OX40的配体。因此,呈现部分或整个OX40L的激动剂可充当OX40激动剂。在一些实施方案中,OX40激动剂可包括一个或多个OX40L胞外域。OX40L胞外域的例子可包括OX40结合域。在一些实施方案中,OX40激动剂可以是可溶性形式的OX40L,其包括一个或多个OX40L胞外域但缺乏该蛋白质的其它,不溶性域,例如跨膜域。在一些实施方案中,OX40激动剂是包括能够结合OX40L的一个或多个OX40L胞外域的可溶性蛋白质。在一些实施方案中,OX40激动剂可连接至另一蛋白质域,例如为了提高其有效性,半衰期,或其它期望特征。在一些实施方案中,OX40激动剂可包括连接至免疫球蛋白Fc

域的一个或多个OX40L胞外域。

[0279] 在一些实施方案中,OX40激动剂可以是美国专利No.7,696,175中描述的任一OX40激动剂。

[0280] 在一些实施方案中,OX40激动剂可以是寡聚或多聚分子。例如,OX40激动剂可含有一个或多个容许蛋白质寡聚化的域(例如亮氨酸拉链域)。在一些实施方案中,OX40激动剂可包括连接至一个或多个亮氨酸拉链域的一个或多个OX40L胞外域。

[0281] 在一些实施方案中,OX40激动剂可以是欧洲专利No.EP0672141 B1中描述的任一OX40激动剂。

[0282] 在一些实施方案中,OX40激动剂可以是三聚OX40L融合蛋白。例如,OX40激动剂可包括连接至免疫球蛋白Fc域和三聚化域(包括但不限于异亮氨酸拉链域)的一个或多个OX40L胞外域。

[0283] 在一些实施方案中,OX40激动剂可以是国际公开文本No.WO2006/121810中描述的任一OX40激动剂。在一些实施方案中,该OX40激动剂是MEDI6383。

[0284] 又一方面,依照任何上述实施方案的抗OX40激动剂和/或抗体可单一地或组合地并入下文描述的任何特征。

[0285] 1.抗体亲和力

[0286] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体具有≤1μM,≤100nM,≤10nM,≤1nM,≤0.1nM,≤0.01nM,或≤0.001nM的解离常数(Kd)(例如10^{-8}M或更少,例如10^{-8}M至10^{-13}M,例如,10^{-9}M至10^{-13}M)。

[0287] 在一个实施方案中,Kd是通过放射性标记抗原结合测定法(RIA)来测量的。在一个实施方案中,用Fab型式的感兴趣抗体及其抗原实施RIA。例如,通过在存在未标记抗原的滴定系列的情况中用最小浓度的(^{125}I)标记抗原平衡Fab,然后用抗Fab抗体包被板捕捉结合的抗原来测量Fab对抗原的溶液结合亲和力(见例如Chen等,J.Mol.Biol.293:865-881(1999))。为了建立测定法的条件,将MICROTITER®多孔板(Thermo Scientific)用50mM碳酸钠(pH 9.6)中的5μg/ml捕捉用抗Fab抗体(Cappel Labs)包被过夜,随后用PBS中的2%(w/v)牛血清清蛋白于室温(约23℃)封闭2-5小时。在非吸附板(Nunc #269620)中,将100pM或26pM[^{125}I]-抗原与连续稀释的感兴趣Fab(例如与Presta等,Cancer Res.57:4593-4599(1997)中抗VEGF抗体,Fab-12的评估一致)混合。然后将感兴趣的Fab温育过夜;然而,温育可持续更长时间(例如约65小时)以确保达到平衡。此后,将混合物转移至捕捉板,于室温温育(例如1小时)。然后除去溶液,并用PBS中的0.1%聚山梨酯20(TWEEN-20®)洗板8次。平板干燥后,加入150μl/孔闪烁液(MICROSCINT-20™;Packard),然后在TOPCOUNT™伽马计数器(Packard)上对平板计数10分钟。选择各Fab给出小于或等于最大结合之20%的浓度用于竞争性结合测定法。

[0288] 依照另一个实施方案,Kd是使用BIACORE®表面等离振子共振测定法测量的。例如,于25℃使用固定化抗原CM5芯片在约10个响应单位(RU)使用BIACORE®-2000或BIACORE®-3000(BIAcore,Inc.,Piscataway,NJ)实施测定法。在一个实施方案中,依照供应商的用法说明书用盐酸N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)和N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)活化羧甲基化右旋糖苷生物传感器芯片(CM5,BIACORE,Inc.)。将抗原用

10mM乙酸钠pH 4.8稀释至5μg/ml(约0.2μM),然后以5μl/分钟的流速注射以获得约10个响应单位(RU)的偶联蛋白质。注入抗原后,注入1M乙醇胺以封闭未反应基团。为了进行动力学测量,于25℃以约25μl/分钟的流速注入在含0.05%聚山梨酯20(TWEEN-20™)表面活性剂的PBS(PBST)中两倍连续稀释的Fab(0.78nM至500nM)。使用简单一对一朗格缪尔(Langmuir)结合模型(BIACORE® Evaluation Software version 3.2)通过同时拟合结合和解离传感图计算结合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})。平衡解离常数(Kd)以比率k_{off}/k_{on}计算。见例如Chen等,J.Mol.Biol.293:865-881(1999)。如果根据上文表面等离振子共振测定法,结合速率超过$10^6M^{-1}S^{-1}$,那么结合速率可使用荧光淬灭技术来测定,即根据分光计诸如配备了断流装置的分光光度计(Aviv Instruments)或8000系列SLM-AMINCO™分光光度计(ThermoSpectronic)中用搅拌比色杯的测量,在存在浓度渐增的抗原的情况中,测量PBS pH 7.2中20nM抗抗原抗体(Fab形式)于25℃的荧光发射强度(激发=295nm;发射=340nm,16nm带通)的升高或降低。

[0289] 2.抗体片段

[0290] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体是抗体片段。抗体片段包括但不限于Fab,Fab',Fab'-SH,$F(ab')_2$,Fv,和scFv片段,及下文所描述的其它片段。关于某些抗体片段的综述,见Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)。关于scFv片段的综述,见例如Pluckthün,于The Pharmacology of Monoclonal Antibodies,第113卷,Rosenburg和Moore编,(Springer-Verlag,New York),第269-315页(1994);还可见WO 93/16185;及美国专利No.5,571,894和5,587,458。关于包含补救受体结合表位残基,并且具有延长的体内半衰期的Fab和$F(ab')_2$片段的讨论,见美国专利No.5,869,046。

[0291] 双抗体是具有两个抗原结合位点的抗体片段,其可以是二价的或双特异性的。见例如EP 404,097;WO 1993/01161;Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003);及Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448(1993)。三抗体和四抗体也记载于Hudson等,Nat.Med.9:129-134(2003)。

[0292] 单域抗体是包含抗体的整个或部分重链可变域或整个或部分轻链可变域的抗体片段。在某些实施方案中,单域抗体是人单域抗体(Domantis,Inc.,Waltham,MA;见例如美国专利No.6,248,516B1)。

[0293] 可以通过多种技术,包括但不限于对完整抗体的蛋白水解消化及重组宿主细胞(例如大肠杆菌或噬菌体)的生成来生成抗体片段,如本文中所描述的。

[0294] 3.嵌合抗体和人源化抗体

[0295] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体是嵌合抗体。某些嵌合抗体记载于例如美国专利No.4,816,567;及Morrison等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855(1984))。在一个例子中,嵌合抗体包含非人可变区(例如,自小鼠,大鼠,仓鼠,家兔,或非人灵长类,诸如猴衍生的可变区)和人恒定区。在又一个例子中,嵌合抗体是"类转换的"抗体,其中类或亚类已经自亲本抗体的类或亚类改变。嵌合抗体包括其抗原结合片段。

[0296] 在某些实施方案中,嵌合抗体是人源化抗体。通常,将非人抗体人源化以降低对人的免疫原性,同时保留亲本非人抗体的特异性和亲和力。一般地,人源化抗体包含一个或多个可变域,其中HVR,例如CDR(或其部分)自非人抗体衍生,而FR(或其部分)自人抗体序列衍生。任选地,人源化抗体还会至少包含人恒定区的一部分。在一些实施方案中,将人源化抗

体中的一些FR残基用来自非人抗体(例如衍生HVR残基的抗体)的相应残基替代,例如以恢复或改善抗体特异性或亲和力。

[0297] 人源化抗体及其生成方法综述于例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008),并且进一步记载于例如Riechmann等,Nature 332:323-329(1988);Queen等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 86:10029-10033(1989);美国专利No.5,821,337,7,527,791,6,982,321和7,087,409;Kashmiri等,Methods 36:25-34(2005)(描述了特异性决定区(SDR)嫁接);Padlan,Mol.Immunol.28:489-498(1991)(描述了"重修表面");Dall'Acqua等,Methods 36:43-60(2005)(描述了"FR改组");及Osbourn等,Methods 36:61-68(2005)和Klimka等,Br.J.Cancer,83:252-260(2000)(描述了FR改组的"引导选择"方法)。

[0298] 可以用于人源化的人框架区包括但不限于:使用"最佳拟合(best-fit)"方法选择的框架区(见例如Sims等,J.Immunol.151:2296(1993));自轻或重链可变区的特定亚组的人抗体的共有序列衍生的框架区(见例如Carter等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,89:4285(1992);及Presta等,J.Immunol.,151:2623(1993));人成熟的(体细胞突变的)框架区或人种系框架区(见例如Almagro和Fransson,Front.Biosci.13:1619-1633(2008));和通过筛选FR文库衍生的框架区(见例如Baca等,J.Biol.Chem.272:10678-10684(1997)及Rosok等,J.Biol.Chem.271:22611-22618(1996))。

[0299] 4.人抗体

[0300] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体是人抗体。可以使用本领域中已知的多种技术来生成人抗体。一般地,人抗体记载于van Dijk和van de Winkel,Curr.Opin.Pharmacol.5:368-74(2001)及Lonberg,Curr.Opin.Immunol.20:450-459(2008)。

[0301] 可以通过对转基因动物施用免疫原来制备人抗体,所述转基因动物已经修饰为响应抗原性攻击而生成完整人抗体或具有人可变区的完整抗体。此类动物通常含有所有或部分人免疫球蛋白基因座,其替换内源免疫球蛋白基因座,或者其在染色体外存在或随机整合入动物的染色体中。在此类转基因小鼠中,一般已经将内源免疫球蛋白基因座灭活。关于自转基因动物获得人抗体的方法的综述,见Lonberg,Nat.Biotech.23:1117-1125(2005)。还可见例如美国专利No.6,075,181和6,150,584,其描述了XENOMOUSE™技术;美国专利No.5,770,429,其描述了HUMAB®技术;美国专利No.7,041,870,其描述了K-M MOUSE®技术,和美国专利申请公开文本No.US 2007/0061900,其描述了VELOCIMOUSE®技术)。可以例如通过与不同人恒定区组合进一步修饰来自由此类动物生成的完整抗体的人可变区。

[0302] 也可以通过基于杂交瘤的方法生成人抗体。已经描述了用于生成人单克隆抗体的人骨髓瘤和小鼠-人异骨髓瘤细胞系(见例如Kozbor J.Immunol.,133:3001(1984);Brodeur等,Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications,第51-63页(Marcel Dekker,Inc.,New York,1987);及Boerner等,J.Immunol.,147:86(1991))。经由人B细胞杂交瘤技术生成的人抗体也记载于Li等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,103:3557-3562(2006)。其它方法包括那些例如记载于美国专利No.7,189,826(其描述了自杂交瘤细胞系生成单克隆人IgM抗体)和Ni,Xiandai Mianyixue,26(4):265-268(2006)(其描述了人-人杂交瘤)的。人杂交瘤技术(Trioma技术)也记载于Vollmers和Brandlein,Histology

and Histopathology,20(3):927-937(2005)及Vollmers和Brandlein,Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology,27(3):185-91(2005)。

[0303] 也可以通过分离自人衍生的噬菌体展示文库选择的Fv克隆可变域序列生成人抗体。然后,可以将此类可变域序列与期望的人恒定域组合。下文描述了自抗体文库选择人抗体的技术。

[0304] 5.文库衍生的抗体

[0305] 可以通过对组合文库筛选具有期望的一种或多种活性的抗体来分离本发明的抗体。例如,用于生成噬菌体展示文库并对此类文库筛选拥有期望结合特征的抗体的多种方法是本领域中已知的。此类方法综述于例如Hoogenboom等,于Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等编,Human Press,Totowa,NJ,2001),并且进一步记载于例如McCafferty等,Nature 348:552-554;Clackson等,Nature 352:624-628(1991);Marks等,J.Mol.Biol.222:581-597(1992);Marks和Bradbury,于Methods in Molecular Biology 248:161-175(Lo编,Human Press,Totowa,NJ,2003);Sidhu等,J.Mol.Biol.338(2):299-310(2004);Lee等,J.Mol.Biol.340(5):1073-1093(2004);Fellouse,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 101(34):12467-12472(2004);及Lee等,J.Immunol.Methods 284(1-2):119-132(2004)。

[0306] 在某些噬菌体展示方法中,将VH和VL基因的全集分别通过聚合酶链式反应(PCR)克隆,并在噬菌体文库中随机重组,然后可以对所述噬菌体文库筛选抗原结合噬菌体,如记载于Winter等,Ann.Rev.Immunol.,12:433-455(1994)的。噬菌体通常以单链Fv(scFv)片段或以Fab片段展示抗体片段。来自经免疫的来源的文库提供针对免疫原的高亲和力抗体,而不需要构建杂交瘤。或者,可以(例如自人)克隆天然全集以在没有任何免疫的情况中提供针对一大批非自身和还有自身抗原的抗体的单一来源,如由Griffiths等,EMBO J,12:725-734(1993)描述的。最后,也可以通过自干细胞克隆未重排的V基因区段,并使用含有随机序列的PCR引物编码高度可变的CDR3区并在体外实现重排来合成生成未免疫文库,如由Hoogenboom和Winter,J.Mol.Biol.,227:381-388(1992)所描述的。描述人抗体噬菌体文库的专利公开文本包括例如:美国专利No.5,750,373,和美国专利公开文本No.2005/0079574,2005/0119455,2005/0266000,2007/0117126,2007/0160598,2007/0237764,2007/0292936和2009/0002360。

[0307] 认为自人抗体文库分离的抗体或抗体片段是本文中的人抗体或人抗体片段。

[0308] 6.多特异性抗体

[0309] 在某些实施方案中,本文中提供的抗体是多特异性抗体,例如双特异性抗体。多特异性抗体是对至少两个不同位点具有结合特异性的单克隆抗体。在某些实施方案中,结合特异性之一针对OX40,而另一种针对任何其它抗原。在某些实施方案中,双特异性抗体可以结合OX40的两个不同表位。也可以使用双特异性抗体来将细胞毒剂定位于表达OX40的细胞。双特异性抗体可以以全长抗体或抗体片段制备。

[0310] 用于生成多特异性抗体的技术包括但不限于具有不同特异性的两对免疫球蛋白重链-轻链对的重组共表达(见Milstein和Cuello,Nature 305:537(1983)),WO 93/08829,和Traunecker等,EMBO J.10:3655(1991)),和"节-入-穴"工程化(见例如美国专利No.5,731,168)。也可以通过用于生成抗体Fc-异二聚体分子的工程化静电操纵效应(WO 2009/

089004A1)；交联两个或更多个抗体或片段(见例如美国专利No.4,676,980,及Brennan等,Science,229:81(1985))；使用亮氨酸拉链来生成双特异性抗体(见例如Kostelny等,J.Immunol.,148(5):1547-1553(1992))；使用用于生成双特异性抗体片段的“双抗体”技术(见例如Hollinger等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,90:6444-6448(1993))；及使用单链Fv(sFv)二聚体(见例如Gruber等,J.Immunol.,152:5368(1994))；及如例如Tutt等,J.Immunol.147:60(1991)中所描述的,制备三特异性抗体来生成多特异性抗体。

[0311] 本文中还包括具有三个或更多个功能性抗原结合位点的工程化改造抗体,包括“章鱼抗体”(见例如US 2006/0025576A1)。

[0312] 本文中的抗体或片段还包括包含结合OX40及另一种不同抗原的抗原结合位点的“双重作用FAb”或“DAF”(见例如US 2008/0069820)。

[0313] 7.抗体变体

[0314] 在某些实施方案中,涵盖本文中提供的抗体的氨基酸序列变体。例如,可以期望改善抗体的结合亲和力和/或其它生物学特性。可以通过将合适的修饰引入编码抗体的核苷酸序列中,或者通过肽合成来制备抗体的氨基酸序列变体。此类修饰包括例如对抗体的氨基酸序列内的残基的删除,和/或插入和/或替代。可以进行删除,插入,和替代的任何组合以得到最终的构建体,只要最终的构建体拥有期望的特征,例如,抗原结合。

[0315] a)替代,插入,和删除变体

[0316] 在某些实施方案中,提供了具有一处或多处氨基酸替代的抗体变体。替代诱变感兴趣的位点包括HVR和FR。保守替代在表A中在“优选的替代”的标题下显示。更实质的变化在表A中在“例示性替代”的标题下提供,并且如下文参照氨基酸侧链类别进一步描述的。可以将氨基酸替代引入感兴趣的抗体中,并且对产物筛选期望的活性,例如保留/改善的抗原结合,降低的免疫原性,或改善的ADCC或CDC。

[0317] 表A

[0318]

初始残基	例示性替代	优选的替代
Ala(A)	Val;Leu;Ile	Val
Arg(R)	Lys;Gln;Asn	Lys
Asn(N)	Gln;His;Asp,Lys;Arg	Gln
Asp(D)	Glu;Asn	Glu
Cys(C)	Ser;Ala	Ser
Gln(Q)	Asn;Glu	Asn
Glu(E)	Asp;Gln	Asp
Gly(G)	Ala	Ala
His(H)	Asn;Gln;Lys;Arg	Arg
Ile(I)	Leu;Val;Met;Ala;Phe;正亮氨酸	Leu
Leu(L)	正亮氨酸;Ile;Val;Met;Ala;Phe	Ile
Lys(K)	Arg;Gln;Asn	Arg
Met(M)	Leu;Phe;Ile	Leu
Phe(F)	Trp;Leu;Val;Ile;Ala;Tyr	Tyr
Pro(P)	Ala	Ala

Ser(S)	Thr	Thr
Thr(T)	Val;Ser	Ser
Trp(W)	Tyr;Phe	Tyr
Tyr(Y)	Trp;Phe;Thr;Ser	Phe
Val(V)	Ile;Leu;Met;Phe;Ala;正亮氨酸	Leu

[0319] 依照共同的侧链特性,氨基酸可以如下分组:

[0320] (1)疏水性的:正亮氨酸,Met,Ala,Val,Leu,Ile;

[0321] (2)中性,亲水性的:Cys,Ser,Thr,Asn,Gln;

[0322] (3)酸性的:Asp,Glu;

[0323] (4)碱性的:His,Lys,Arg;

[0324] (5)影响链取向的残基:Gly,Pro;

[0325] (6)芳香族的:Trp,Tyr,Phe。

[0326] 非保守替代会需要用这些类别之一的成员替换另一个类别的。

[0327] 一类替代变体牵涉替代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般地,为进一步研究选择的所得变体相对于亲本抗体会具有某些生物学特性的改变(例如改善)(例如升高的亲和力,降低的免疫原性)和/或会基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。例示性的替代变体是亲和力成熟的抗体,其可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术诸如本文中所描述的那些技术来方便地生成。简言之,将一个或多个HVR残基突变,并将变体抗体在噬菌体上展示,并对其筛选特定的生物学活性(例如结合亲和力)。

[0328] 可以对HVR做出变化(例如,替代),例如以改善抗体亲和力。可以对HVR“热点”,即由在体细胞成熟过程期间以高频率经历突变的密码子编码的残基(见例如Chowdhury,Methods Mol.Biol.207:179-196(2008)),和/或接触抗原的残基做出此类变化,其中对所得的变体VH或VL测试结合亲和力。通过次级文库的构建和再选择进行的亲和力成熟已经记载于例如Hoogenboom等,于Methods in Molecular Biology 178:1-37(O'Brien等编,Human Press,Totowa,NJ,(2001))。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法(例如,易错PCR,链改组,或寡核苷酸指导的诱变)将多样性引入为成熟选择的可变基因。然后,创建次级文库。然后,筛选文库以鉴定具有期望的亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法牵涉HVR指导的方法,其中将几个HVR残基(例如,一次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性鉴定牵涉抗原结合的HVR残基。特别地,经常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0329] 在某些实施方案中,可以在一个或多个HVR内发生替代,插入,或删除,只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如,可以对HVR做出保守变化(例如,保守替代,如本文中提供的),其不实质性降低结合亲和力。例如,此类变化可以在HVR中的抗原接触残基以外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,每个HVR是未改变的,或者含有不超过1,2或3处氨基酸替代。

[0330] 一种可用于鉴定抗体中可以作为诱变靶位的残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如由Cunningham和Wells(1989)Science,244:1081-1085所描述的。在此方法中,将残基或靶残基的组(例如,带电荷的残基诸如arg,asp,his,lys,和glu)鉴定,并用中性或带负电荷的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以测定抗体与抗原的相互作用是否受到影

响。可以在对初始替代表明功能敏感性的氨基酸位置引入进一步的替代。或者/另外，利用抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体与抗原间的接触点。作为替代的候选，可以靶向或消除此类接触残基和邻近残基。可以筛选变体以确定它们是否含有期望的特性。

[0331] 氨基酸序列插入包括长度范围为1个残基至含有100或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基端融合，及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有N端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体的N或C端与酶(例如对于ADEPT)或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

[0332] b)糖基化变体

[0333] 在某些实施方案中，改变本文中提供的抗体以提高或降低抗体糖基化的程度。可以通过改变氨基酸序列，使得创建或消除一个或多个糖基化位点来方便地实现对抗体的糖基化位点的添加或删除。

[0334] 在抗体包含Fc区的情况中，可以改变其附着的碳水化合物。由哺乳动物细胞生成的天然抗体通常包含分支的，双触角寡糖，其一般通过N连接附着于Fc区的CH2域的Asn297。见例如Wright等，TIBTECH 15:26-32(1997)。寡糖可以包括各种碳水化合物，例如，甘露糖，N-乙酰葡糖胺(GlcNAc)，半乳糖，和唾液酸，以及附着于双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中，可以对本发明抗体中的寡糖进行修饰以创建具有某些改善的特性的抗体变体。

[0335] 在一个实施方案中，提供了抗体变体，其具有缺乏附着(直接或间接)于Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如，此类抗体中的岩藻糖量可以是1％至80％，1％至65％，5％至65％或20％至40％。通过相对于附着于Asn297的所有糖结构(例如，复合的，杂合的和高甘露糖的结构)的总和，计算Asn297处糖链内岩藻糖的平均量来测定岩藻糖量，如通过MALDI-TOF质谱术测量的，例如如记载于WO 2008/077546的。Asn297指位于Fc区中的约第297位(Fc区残基的Eu编号方式)的天冬酰胺残基；然而，Asn297也可以由于抗体中的微小序列变异而位于第297位上游或下游约±3个氨基酸，即在第294位和第300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。见例如美国专利公开文本No.US 2003/0157108(Presta,L.)；US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。涉及“脱岩藻糖基化的”或“岩藻糖缺乏的”抗体变体的出版物的例子包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki等,J.Mol.Biol.336:1239-1249(2004)；Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004)。能够生成脱岩藻糖基化抗体的细胞系的例子包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Lec13 CHO细胞(Ripka等，Arch.Biochem.Biophys.249:533-545(1986)；美国专利申请No US 2003/0157108 A1,Presta,L;及WO 2004/056312 A1,Adams等，尤其在实施例11)，和敲除细胞系，诸如α-1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(见例如Yamane-Ohnuki等,Biotech.Bioeng.87:614(2004)；Kanda,Y.等,Biotechnol.Bioeng.,94(4):680-688(2006)；及WO2003/085107)。

[0336] 进一步提供了具有两分型寡糖的抗体变体，例如其中附着于抗体Fc区的双触角寡糖是通过GlcNAc两分的。此类抗体变体可以具有降低的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的例子记载于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等)；美国专利No.6,602,

684(Umana等);及US 2005/0123546(Umana等)。还提供了在附着于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有改善的CDC功能。此类抗体变体记载于例如WO 1997/30087(Patel等);WO 1998/58964(Raju,S.);及WO 1999/22764(Raju,S.)。

[0337] c)Fc区变体

[0338] 在某些实施方案中,可以将一处或多处氨基酸修饰引入本文中提供的抗体的Fc区中,由此生成Fc区变体。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如替代)的人Fc区序列(例如,人IgG1,IgG2,IgG3或IgG4 Fc区)。

[0339] 在某些实施方案中,本发明涵盖拥有一些但不是所有效应器功能的抗体变体,所述效应器功能使其成为如下应用的期望候选物,其中抗体的体内半衰期是重要的,而某些效应器功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定法以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消减。例如,可以进行Fc受体(FcR)结合测定法以确保抗体缺乏FcγR结合(因此有可能缺乏ADCC活性),但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达FcγRIII,而单核细胞表达FcγRI,FcγRII和FcγRIII。在Ravetch和Kinet,Annu.Rev.Immunol.9:457-492(1991)的第464页上的表3中汇总了造血细胞上的FcR表达。评估感兴趣分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性例子记载于美国专利No.5,500,362(见例如Hellstrom,I.等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 83:7059-7063(1986))和Hellstrom,I等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 82:1499-1502(1985);5,821,337(见Bruggemann,M.等,J.Exp.Med.166:1351-1361(1987))。或者,可以采用非放射性测定方法(见例如用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定法(CellTechnology,Inc.Mountain View,CA;和CytoTox 96®非放射性细胞毒性测定法(Promega,Madison,WI))。对于此类测定法有用的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者/另外,可以在体内评估感兴趣分子的ADCC活性,例如在动物模型中,诸如披露于Clynes等,Proc.Nat'l Acad.Sci.USA 95:652-656(1998)的。也可以实施C1q结合测定法以确认抗体不能结合C1q,并且因此缺乏CDC活性。见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体激活,可以实施CDC测定法(见例如Gazzano-Santoro等,J.Immunol.Methods 202:163(1996);Cragg,M.S.等,Blood 101:1045-1052(2003);及Cragg,M.S.和M.J.Glennie,Blood 103:2738-2743(2004))。也可以使用本领域中已知的方法来实施FcRn结合和体内清除/半衰期测定(见例如Petkova,S.B.等,Int'l.Immunol.18(12):1759-1769(2006))。

[0340] 在一些实施方案中,抗体包括具有降低对Fc受体的结合的突变的Fc区。具有降低的效应器功能的抗体包括但不限于那些具有Fc区残基238,265,269,270,297,327和329中的一个或多个的替代的(美国专利No.6,737,056)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265,269,270,297和327中的两处或更多处具有替代的Fc突变体,包括残基265和297替代成丙氨酸的所谓的"DANA"Fc突变体(美国专利No.7,332,581)。

[0341] 描述了具有改善的或降低的对FcR的结合的某些抗体变体(见例如美国专利No.6,737,056;WO 2004/056312,及Shields等,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001))。

[0342] 在某些实施方案中,抗体变体包含具有改善ADCC的一处或多处氨基酸替代,例如Fc区的位置298,333,和/或334(残基的EU编号方式)的替代的Fc区。

[0343] 在一些实施方案中,对Fc区做出改变,其导致改变的(即,改善的或降低的)C1q结

合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC)，例如，如记载于美国专利No.6,194,551，WO 99/51642，及Idusogie等，J.Immunol.164:4178-4184(2000)的。

[0344] 具有延长的半衰期和改善的对新生儿Fc受体(FcRn)的结合的抗体记载于US2005/0014934A1(Hinton等)，新生儿Fc受体(FcRn)负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer等，J.Immunol.117:587(1976)及Kim等，J.Immunol.24:249(1994))。那些抗体包含其中具有改善Fc区对FcRn结合的一处或多处替代的Fc区。此类Fc变体包括那些在Fc区残基238,256,265,272,286,303,305,307,311,312,317,340,356,360,362,376,378,380,382,413,424或434中的一处或多处具有替代，例如，Fc区残基434的替代的(美国专利No.7,371,826)。

[0345] 还可见Duncan和Winter,Nature 322:738-40(1988)；美国专利No.5,648,260；美国专利No.5,624,821；及WO 94/29351，其关注Fc区变体的其它例子。

[0346] d)经半胱氨酸工程化改造的抗体变体

[0347] 在某些实施方案中，可以期望创建经半胱氨酸工程化改造的抗体，例如，“thioMAb”，其中抗体的一个或多个残基用半胱氨酸残基替代。在具体的实施方案中，替代的残基存在于抗体的可接近位点。通过用半胱氨酸替代那些残基，反应性硫醇基团由此定位于抗体的可接近位点，并且可以用于将抗体与其它模块，诸如药物模块或接头-药物模块缀合，以创建免疫缀合物，如本文中进一步描述的。在某些实施方案中，可以用半胱氨酸替代下列残基之任一个或多个：轻链的V205(Kabat编号方式)；重链的A118(EU编号方式)；和重链Fc区的S400(EU编号方式)。可以如例如美国专利No.7,521,541所述生成经半胱氨酸工程化改造的抗体。

[0348] e)抗体衍生物

[0349] 在某些实施方案中，可以进一步修饰本文中提供的抗体以含有本领域知道的且易于获得的额外非蛋白质性质模块。适合于抗体衍生化的模块包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性例子包括但不限于聚乙二醇(PEG)，乙二醇/丙二醇共聚物，羧甲基纤维素，右旋糖苷，聚乙烯醇，聚乙烯吡咯烷酮，聚-1,3-二氧戊环，聚-1,3,6-三□烷，乙烯/马来酸酐共聚物，聚氨基酸(均聚物或随机共聚物)，和右旋糖苷或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇，丙二醇均聚物，环氧丙烷/环氧乙烷共聚物，聚氧乙烯化多元醇(例如甘油)，聚乙烯醇及其混合物。由于其在水中的稳定性，聚乙二醇丙醛在生产中可能具有优势。聚合物可以是任何分子量，而且可以是分支的或不分支的。附着到抗体上的聚合物数目可以变化，而且如果附着了超过一个聚合物，那么它们可以是相同或不同的分子。一般而言，可根据下列考虑来确定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型，包括但不限于抗体要改进的具体特性或功能，抗体衍生物是否将用于指定条件下的治疗等。

[0350] 在另一个实施方案中，提供了抗体和可以通过暴露于辐射选择性加热的非蛋白质性质模块的缀合物。在一个实施方案中，非蛋白质性质模块是碳纳米管(Kam等，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 102:11600-11605(2005))。辐射可以是任何波长的，并且包括但不限于对普通细胞没有损害，但是将非蛋白质性质模块加热至抗体-非蛋白质性质模块附近的细胞被杀死的温度的波长。

[0351] 重组方法和组合物

[0352] 可以使用重组方法和组合物来生成抗体，例如，如记载于美国专利No.4,816,567的。在一个实施方案中，提供了编码本文中所描述的抗OX40抗体的分离的核酸。此类核酸可

以编码包含抗体VL的氨基酸序列和/或包含抗体VH的氨基酸序列(例如,抗体的轻和/或重链)。在又一个实施方案中,提供了包含此类核酸的一种或多种载体(例如,表达载体)。在又一个实施方案中,提供了包含此类核酸的宿主细胞。在一个此类实施方案中,宿主细胞包含(例如,已经用下列载体转化):(1)包含核酸的载体,所述核酸编码包含抗体的VL的氨基酸序列和包含抗体的VH的氨基酸序列,或(2)第一载体和第二载体,所述第一载体包含编码包含抗体的VL的氨基酸序列的核酸,所述第二载体包含编码包含抗体的VH的氨基酸序列的核酸。在一个实施方案中,宿主细胞是真核的,例如中国仓鼠卵巢(CHO)细胞或淋巴样细胞(例如,Y0,NS0,Sp20细胞)。在一个实施方案中,提供了生成抗OX40抗体的方法,其中该方法包括在适合于表达抗体的条件下培养包含编码抗体的核酸的宿主细胞,如上文提供的,并且任选地,自宿主细胞(或宿主细胞培养液)回收抗体。

[0353] 对于抗OX40抗体的重组生成,将编码抗体的核酸(例如如上文所描述的)分离,并插入一种或多种载体中,以在宿主细胞中进一步克隆和/或表达。可以使用常规规程将此类核酸容易地分离并测序(例如,通过使用寡核苷酸探针来进行,所述寡核苷酸探针能够特异性结合编码抗体的重和轻链的基因)。

[0354] 适合于克隆或表达抗体编码载体的宿主细胞包括本文中所描述的原核或真核细胞。例如,可以在细菌中生成抗体,特别是在不需要糖基化和Fc效应器功能时。对于抗体片段和多肽在细菌中的表达,见例如美国专利No.5,648,237,5,789,199和5,840,523(还可见Charlton,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ,2003),第245-254页,其描述了抗体片段在大肠杆菌(E.coli.)中的表达)。表达后,可以将抗体在可溶性级分中自细菌细胞团糊分离,并可以进一步纯化。

[0355] 在原核生物外,真核微生物诸如丝状真菌或酵母是适合于抗体编码载体的克隆或表达宿主,包括其糖基化途径已经“人源化”,导致生成具有部分或完全人的糖基化样式的抗体的真菌和酵母菌株。见Gerngross,Nat.Biotech.22:1409-1414(2004),及Li等,Nat.Biotech.24:210-215(2006)。

[0356] 适合于表达糖基化抗体的宿主细胞也自多细胞生物体(无脊椎动物和脊椎动物)衍生。无脊椎动物细胞的例子包括植物和昆虫细胞。已经鉴定出许多杆状病毒株,其可以与昆虫细胞一起使用,特别是用于转染草地夜蛾(Spodoptera frugiperda)细胞。

[0357] 也可以利用植物细胞培养物作为宿主。见例如美国专利No.5,959,177,6,040,498,6,420,548,7,125,978和6,417,429(其描述了用于在转基因植物中生成抗体的PLANTIBODIES™技术)。

[0358] 也可以使用脊椎动物细胞作为宿主。例如,适合于在悬浮液中生长的哺乳动物细胞系可以是有用的。有用的哺乳动物宿主细胞系的其它例子是经SV40转化的猴肾CV1系(COS-7);人胚肾系(293或293细胞,如记载于例如Graham等,J.Gen Virol.36:59(1977)的);幼年仓鼠肾细胞(BHK);小鼠塞托利(sertoli)细胞(TM4细胞,如记载于例如Mather,Biol.Reprod.23:243-251(1980)的);猴肾细胞(CV1);非洲绿猴肾细胞(VERO-76);人宫颈癌细胞(HELA);犬肾细胞(MDCK;牛鼠(buffalo rat)肝细胞(BRL 3A);人肺细胞(W138);人肝细胞(Hep G2);小鼠乳房肿瘤(MMT 060562);TRI细胞,如记载于例如Mather等,Annals N.Y.Acad.Sci.383:44-68(1982)的;MRC 5细胞;和FS4细胞。其它有用的哺乳动物宿主细胞系包括中国仓鼠卵巢(CHO)细胞,包括DHFR-CHO细胞(Urlaub等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA

77:4216(1980));和骨髓瘤细胞系诸如Y0,NS0和Sp2/0。关于适合于抗体生成的某些哺乳动物宿主细胞系的综述,见例如Yazaki和Wu,Methods in Molecular Biology,第248卷(B.K.C.Lo编,Humana Press,Totowa,NJ),第255-268页(2003)。

[0359] 测定法

[0360] 可以通过本领域中已知的多种测定法对本文中提供的抗OX40抗体鉴定,筛选,或表征其物理/化学特性和/或生物学活性。

[0361] 1.结合测定法和其它测定法

[0362] 一方面,对本发明的抗体测试其抗原结合活性,例如通过已知的方法诸如ELISA,Western印迹,等来进行。可使用本领域已知方法来测定OX40结合,本文中公开了例示性方法。在一个实施方案中,使用放射免疫测定法测量结合。实施例中例示了一种例示性放射免疫测定法。将OX40抗体碘化,并制备含有固定浓度的碘化抗体和递减浓度的连续稀释的未标记OX40抗体的竞争反应混合物。将表达OX40的细胞(例如经人OX40稳定转染的BT474细胞)添加至反应混合物。温育后,清洗细胞将游离的碘化OX40抗体与结合至细胞的OX40抗体分开。测定结合的碘化OX40抗体的水平,例如通过对与细胞联合的放射性计数来进行,并使用标准方法测定结合亲和力。在另一个实施方案中,使用流式细胞术评估OX40抗体结合表面表达的OX40(例如在T细胞子集上)的能力。获得外周白血球(例如来自人,食蟹猴,大鼠或小鼠),并用血清封闭细胞。以连续稀释液添加经标记的OX40抗体,还对T细胞染色以鉴定T细胞子集(使用本领域已知方法)。样品温育和清洗后,使用流式细胞仪分选细胞,并使用本领域公知方法分析数据。在另一个实施方案中,可使用表面等离振子共振来分析OX40结合。实施例中例示了一种例示性表面等离振子共振方法。

[0363] 另一方面,可使用竞争测定法来鉴定与本文中公开的任何抗OX40抗体竞争对OX40的结合的抗体。在某些实施方案中,此类竞争性抗体结合与本文中公开的任何抗OX40抗体所结合表位相同的表位(例如线性或构象表位)。用于定位抗体所结合表位的详细例示性方法见Morris(1996)“Epitope Mapping Protocols”,Methods in Molecular Biology vol.66(Humana Press,Totowa,NJ)。实施例中例示了一种竞争测定法。

[0364] 在一种例示性竞争测定法中,在包含第一经标记抗体(其结合OX,例如mab 1A7.gr.1,mab 3C8.gr5)和第二未标记抗体(其要测试与第一抗体竞争对OX40的结合的能力)的溶液中温育固定化OX40。第二抗体可存在于杂交瘤上清液中。作为对照,在包含第一经标记抗体但不包含第二未标记抗体的溶液中温育固定化OX40。在允许第一抗体结合OX40的条件下温育后,除去过量的未结合抗体,并测量与固定化OX40联合的标记物的量。如果测试样品中与固定化OX40联合的标记物的量与对照样品相比实质性降低,那么这指示第二抗体与第一抗体竞争对OX40的结合。参见Harlow and Lane(1988)Antibodies:A Laboratory Manual ch.14(Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY)。

[0365] 2.活性测定法

[0366] 一方面,提供用于鉴定具有生物学活性的抗OX40抗体的测定法。生物学活性可以包括例如结合OX40(例如结合人和/或食蟹猴OX40),提高OX40介导的信号转导(例如提高NFkB介导的转录),消减表达人OX40的细胞(例如T细胞),通过ADCC和/或吞噬消减表达人OX40的细胞,增强T效应细胞功能(例如CD4+效应T细胞)(例如通过提高效应T细胞增殖和/或提高效应T细胞的细胞因子生成(例如γ干扰素)),增强记忆T细胞功能(例如CD4+记忆T

细胞)(例如通过提高记忆T细胞增殖和/或提高记忆T细胞的细胞因子生成(例如γ干扰素)),抑制调节T细胞功能(例如通过降低效应T细胞功能(例如CD4+效应T细胞功能)的Treg遏制),结合人效应细胞。还提供在体内和/或在体外具有此类生物学活性的抗体。

[0367] 在某些实施方案中,对本发明的抗体测试此类生物学活性。

[0368] 可以使用本领域已知的方法来测定T细胞共刺激,而且本文中公开了例示性方法。例如,可以自外周白血球获得T细胞(例如记忆或效应T细胞)(例如使用Ficoll梯度离心自人全血分离)。可以使用本领域已知的方法自PBMC分离记忆T细胞(例如CD4+记忆T细胞)或效应T细胞(例如CD4+ Teff细胞)。例如,可以使用Miltenyi CD4+记忆T细胞分离试剂盒或Miltenyi幼稚CD4+ T细胞分离试剂盒。在抗原呈递细胞(例如经过照射的表达CD32和CD80的L细胞)存在下培养分离的T细胞,并通过在OX40激动性抗体存在或缺失下添加抗CD3抗体来活化。可以使用本领域公知的方法来测量激动性OX40抗体对T细胞增殖的影响。例如,可以使用CellTiter Glo试剂盒(Promega),并在多标记物读数仪(Perkin Elmer)上读取结果。还可以通过分析由T细胞生成的细胞因子来测定激动性OX40抗体对T细胞功能的影响。在一个实施方案中,测定CD4+T细胞的干扰素γ生成,例如通过测量细胞培养物上清液中的干扰素γ。用于测量干扰素γ的方法是本领域公知的。

[0369] 可以使用本领域已知的方法来测定Treg细胞功能,而且本文中公开了例示性方法。在一个例子中,测定Treg遏制效应T细胞增殖的能力。使用本领域已知的方法自人全血分离T细胞(例如分离记忆T细胞或幼稚T细胞)。标记纯化后的CD4+幼稚T细胞(例如用CFSE),并用不同试剂标记纯化后的Treg细胞。将经过照射的抗原呈递细胞(例如表达CD32和CD80的L细胞)与经过标记的纯化后的幼稚CD4+T细胞和纯化后的Treg共培养。使用抗CD3抗体活化共培养物,并在激动性OX40抗体存在或缺失下测试。合适时间(例如共培养6天)后,使用FACS分析通过降低的标记物染色(例如降低的CFSE标记物染色)中的染料稀释来跟踪CD4+幼稚T细胞增殖的水平。

[0370] 可以使用本领域公知的方法来测定OX40信号传导,而且本文中公开了例示性方法。在一个实施方案中,生成表达人OX40和报告基因(包含融合至报告基因(例如β萤光素酶)的NFkB启动子)的转基因细胞。对细胞添加OX40激动性抗体导致NFkB转录升高,这使用针对报告基因的测定法来检测。

[0371] 可以例如通过使用单核细胞衍生的巨噬细胞或U937细胞(一种具有成熟巨噬细胞的形态和特征的人组织细胞性淋巴瘤细胞系)来测定吞噬作用。在抗OX40激动性抗体存在或缺失下将表达OX40的细胞添加至单核细胞衍生的巨噬细胞或U937细胞。将细胞培养合适时间段后,通过检查针对1)巨噬细胞或U937细胞和2)表达OX40的细胞的标志物双重染色的细胞的百分比,并将此除以显示表达OX40的细胞的标志物(例如GFP)的细胞的总数来测定吞噬百分比。可以通过流式细胞术来进行分析。在另一个实施方案中,可以通过荧光显微术分析来进行分析。

[0372] 可以例如使用本领域公知的方法测定ADCC。定义部分中描述了例示性方法,而且实施例中公开了例示性测定法。在一些实施方案中,表征在ADCC测定法中用于测试的表达OX40的细胞上的OX40水平。将细胞用可检测标记的抗OX40抗体(例如PE标记的)染色,然后使用流式细胞术测定荧光水平,并以中值荧光强度(MFI)呈现结果。在另一个实施方案中,可以通过CellTiter Glo测定法试剂盒来分析ADCC,而且可以通过化学发光来测定细胞存

活力/细胞毒性。

[0373] 可以使用相应重组Fcγ受体在基于ELISA的配体结合测定法中测量各种抗体对FcγRIA,FcγRIIA,FcγRIIB,和FcγRIIIA的两种同种异型(F158和V158)的结合亲和力。以含有连接至C端Gly/6xHis/谷胱甘肽S-转移酶(GST)多肽标签的受体γ链胞外域的融合蛋白表达纯化后的人Fcγ受体。如下测定抗体对那些人Fcγ受体的结合亲和力。对于低亲和力受体,即FcγRIIA(CD32A),FcγRIIB(CD32B),和FcγRIIIA(CD16)的两种同种异型,F-158和V-158,可以通过用山羊抗人卡帕链的$F(ab')_2$片段(ICN Biomedical;Irvine,CA)交联(以近似摩尔比1:3抗体:交联用$F(ab')_2$)作为多聚体测试抗体。将板用抗GST抗体(Genentech)包被,并用牛血清清蛋白(BSA)封闭。用含有0.05%Tween-20的磷酸盐缓冲盐水(PBS)及ELx405™洗板仪(Biotek Instruments;Winooski,VT)清洗后,以25ng/孔将Fcγ受体添加至板,并于室温温育1小时。清洗板后,作为多聚体复合物添加测试抗体的系列稀释液,并将板于室温温育2小时。清洗板以去除未结合的抗体后,用辣根过氧化物酶(HRP)缀合的山羊抗人$F(ab')_2$的$F(ab')_2$片段(Jackson ImmunoResearch Laboratories;West Grove,PA)检测结合至Fcγ受体的抗体,接着添加底物,四甲基联苯胺(TMB)(Kirkegaard and Perry Laboratories;Gaithersburg,MD)。取决于所测试的Fcγ受体,将板于室温温育5-20分钟以容许显色。用1M H_3PO_4终止反应,并用微量板读数仪(SpectraMax®190,Molecular Devices;Sunnyvale,CA)测量450nm处的吸光度。通过将来自一式两份抗体稀释液的均值吸光值针对抗体浓度绘图,生成剂量-响应结合曲线。使用SoftMax Pro(Molecular Devices)用四参数方程拟合结合曲线后确定检测到来自结合Fcγ受体的最大响应50%时的有效抗体浓度的值(EC_{50})。

[0374] 为了选择诱导细胞死亡的抗体,可相对于对照评估通过例如碘化丙啶(PI),锥虫蓝或7AAD摄取显示的膜完整性丧失。PI摄取测定法可在补体和免疫效应细胞缺失下实施。在单独的培养基或含有浓度为例如约10μg/ml的适宜单克隆抗体的培养基中温育表达OX40的细胞。将细胞温育某个时段(例如1或3天)。每次处理后,将细胞清洗并等分。在一些实施方案中,将细胞等分到35mm盖有滤网(strainer-capped)的12x75管中(每管1ml,每个处理组3管)以除去细胞团块。然后向管中加入PI(10μg/ml)。可以使用FACSCAN™流式细胞仪和FACSCONVERT™ CellQuest软件(Becton Dickinson)分析样品。

[0375] 供任何上述体外测定法使用的细胞包括天然表达OX40或经改造而表达OX40的细胞或细胞系。此类细胞包括天然表达OX40的活化后的T细胞,Treg细胞和活化后的记忆T细胞。此类细胞还包括表达OX40的细胞系和并非正常情况下表达OX40但已经用编码OX40的核酸转染的细胞系。本文中提供的供任何上述体外测定法使用的例示性细胞系包括表达人OX40的转基因BT474细胞(一种人乳腺癌细胞系)。

[0376] 理解的是,可以使用本发明的免疫缀合物替换或补充抗OX40抗体来进行任何上述测定法。

[0377] 理解的是,可以使用抗OX40抗体和别的治疗剂来进行任何上述测定法。

[0378] 免疫缀合物

[0379] 本发明还提供了包含与一种或多种细胞毒剂,诸如化疗剂或药物,生长抑制剂,毒素(例如蛋白质毒素,细菌,真菌,植物或动物起源的酶活性毒素,或其片段),或放射性同位素缀合的本文中的抗OX40抗体的免疫缀合物。

[0380] 在一个实施方案中，免疫缀合物是抗体-药物缀合物(ADC)，其中抗体与一种或多种药物缀合，包括但不限于美登木素生物碱(见美国专利No.5,208,020,5,416,064和欧洲专利EP 0 425 235 B1)；auristatin诸如单甲基auristatin药物模块DE和DF(MMAE和MMAF)(见美国专利No.5,635,483和5,780,588及7,498,298)；多拉司他汀(dolastatin)；加利车霉素(calicheamicin)或其衍生物(见美国专利No.5,712,374,5,714,586,5,739,116,5,767,285,5,770,701,5,770,710,5,773,001和5,877,296;Hinman等,Cancer Res.53:3336-3342(1993)；及Lode等,Cancer Res.58:2925-2928(1998))；蒽环类抗生素诸如道诺霉素(daunomycin)或多柔比星(doxorubicin)(见Kratz等,Current Med.Chem.13:477-523(2006)；Jeffrey等,Bioorganic & Med.Chem.Letters 16:358-362(2006)；Torgov等,Bioconj.Chem.16:717-721(2005)；Nagy等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 97:829-834(2000)；Dubowchik等,Bioorg.& Med.Chem.Letters 12:1529-1532(2002)；King等,J.Med.Chem.45:4336-4343(2002)；及美国专利No.6,630,579)；甲氨蝶呤；长春地辛(vindesine)；紫杉烷(taxane)诸如多西他赛(docetaxel)，帕利他赛，larotaxel，tesetaxel，和ortataxel；单端孢霉素(trichothecene)；和CC1065。

[0381] 在另一个实施方案中，免疫缀合物包含与酶活性毒素或其片段缀合的如本文中所描述的抗体，所述酶活性毒素包括但不限于白喉A链，白喉毒素的非结合活性片段，外毒素A链(来自铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa))，蓖麻毒蛋白(ricin)A链，相思豆毒蛋白(abrin)A链，蒴莲根毒蛋白(modeccin)A链，α-帚曲霉素(sarcin)，油桐(Aleurites fordii)毒蛋白，香石竹(dianthin)毒蛋白，美洲商陆(Phytolaca americana)蛋白(PAPI，PAPII和PAP-S)，苦瓜(Momordica charantia)抑制物，麻疯树毒蛋白(curcin)，巴豆毒蛋白(crotin)，肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制剂，白树毒蛋白(gelonin)，丝林霉素(mitogellin)，局限曲菌素(restrictocin)，酚霉素(phenomycin)，依诺霉素(enomycin)和单端孢菌素(tricothecenes)。

[0382] 在另一个实施方案中，免疫缀合物包含与放射性原子缀合以形成放射性缀合物的如本文中所描述的抗体。多种放射性同位素可用于生成放射性缀合物。例子包括At^{211}，I^{131}，I^{125}，Y^{90}，Re^{186}，Re^{188}，Sm^{153}，Bi^{212}，P^{32}，Pb^{212}和Lu的放射性同位素。在使用放射性缀合物进行检测时，它可以包含供闪烁法研究用的放射性原子，例如tc99m或I123，或供核磁共振(NMR)成像(又称为磁共振成像，mri)用的自旋标记物，诸如再一次的碘-123，碘-131，铟-111，氟-19，碳-13，氮-15，氧-17，钆，锰或铁。

[0383] 可以使用多种双功能蛋白质偶联剂来生成抗体和细胞毒剂的缀合物，诸如N-琥珀酰亚氨基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)，琥珀酰亚氨基-4-(N-马来酰亚氨基甲基)环己烷-1-羧酸酯(SMCC)，亚氨基硫烷(IT)，亚氨酸酯(诸如盐酸己二酰亚氨酸二甲酯)，活性酯类(诸如辛二酸二琥珀酰亚氨基酯)，醛类(诸如戊二醛)，双叠氮化合物(诸如双(对-叠氮苯甲酰基)己二胺)，双重氮衍生物(诸如双(对-重氮苯甲酰基)-乙二胺)，二异硫氰酸酯(诸如甲苯2,6-二异氰酸酯)，和双活性氟化合物(诸如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)的双功能衍生物。例如，可以如Vitetta等,Science 238:1098(1987)中所述制备蓖麻毒蛋白免疫毒素。碳-14标记的1-异硫氰酸苄基-3-甲基二亚乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用于将放射性核苷酸与抗体缀合的例示性螯合剂。参见WO94/11026。接头可以是便于在细胞中释放细胞毒性药物的“可切割接头”。例如，可使用酸不稳定接头，肽酶敏感性接头，光不稳定接头，二甲基

接头或含二硫化物接头(Chari等,Cancer Res 52:127-131(1992);美国专利No.5,208,020)。

[0384] 本文中的免疫缀合物或ADC明确涵盖,但不限于用交联试剂制备的此类缀合物,所述交联试剂包括但不限于BMPS,EMCS,GMBS,HBVS,LC-SMCC,MBS,MPBH,SBAP,SIA,SIAB,SMCC,SMPB,SMPH,sulfo-EMCS,sulfo-GMBS,sulfo-KMUS,sulfo-MBS,sulfo-SIAB,sulfo-SMCC,和sulfo-SMPB,及SVSB(琥珀酰亚氨基-(4-乙烯基砜)苯甲酸酯),它们是商品化的(例如,来自Pierce Biotechnology,Inc.,Rockford,IL.,U.S.A)。

[0385] IV.用于预测响应性的方法

[0386] 本文中提供的是用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法及用于鉴定或选择具有癌症的受试者来用OX40激动剂治疗的方法。在一些实施方案中,该方法包括测量自该受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该一种或多种标志物基因选自CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R;并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中该一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的,或其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比降低指示该受试者可能不是对OX40激动剂治疗响应性的。在一些实施方案中,该一种或多种标志物基因可选自CD8a,CD8b,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,和PDCA1。在一些实施方案中,该一种或多种标志物基因可选自H2-d,CTLA4,CXCL9,PTPRC,IL7R,KLRK1,和CXCL1。在一些实施方案中,该一种或多种标志物基因可选自CD64,IDO1,和ITGAM。

[0387] 在其它实施方案中,该方法包括测量自该受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该一种或多种标志物基因选自CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1;并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中该一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比降低指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的,或其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示该受试者可能不是对OX40激动剂治疗响应性的。

[0388] 本公开文本的某些方面涉及测量一种或多种标志物基因的表达水平。可使用本领域已知的用于测量基因表达的任何合适的方法。在一些实施方案中,表达水平可以指mRNA表达水平。mRNA表达水平可以通过多种方法来测量。此类方法可通过测量对mRNA特异性探针的杂交的量来量化样品中存在的特定mRNA的拷贝。其它方法可扩增mRNA,或自mRNA生成的cDNA,并量化所生成的扩增子的量以推断样品中存在多少mRNA。还有其它方法可涉及对部分或整个mRNA转录物,或自mRNA生成的cDNA的下一代测序,然后量化检测到的与特定基因对应的序列的数目。在一些实施方案中,mRNA表达水平通过定量PCR,半定量PCR,核苷酸微阵列,RNA-seq,原位杂交,和/或Northern印迹来测量。

[0389] 在一些实施方案中,表达水平可以指蛋白质表达水平。蛋白质表达水平可以通过多种方法来测量。此类方法可通过使用特异性结合特定蛋白质的探针,诸如抗体来量化样品中存在的蛋白质,然后检测样品中特异性结合的量。其它方法可将蛋白质片段化成短肽,然后检测这些肽并量化多少肽对应于特定蛋白质。在一些实施方案中,蛋白质表达水平通

过Western印迹,肽微阵列,免疫组织化学,流式细胞术,和/或质谱术来测量。

[0390] 如本文中描述的,一些标志物基因可以通过鼠同系物的名称来列举。在一些实施方案中,可以在人样品中测量本文中描述的一种或多种标志物基因的人同系物的表达水平。用于确定鼠基因的人同系物的方法是本领域已知的。在一些实施方案中,同系物可以在功能上确定,即通过实施相似的细胞功能。在一些实施方案中,同系物可以通过序列同源性来确定,例如通过使用诸如BLAST,BLAST-2,ALIGN,Megalign(DNASTAR),或ALIGN-2软件等程序,如本文中描述的。

[0391] 在一些实施方案中,该标志物基因可以是一种或多种下文表3中提供的标志物基因。表3提供如本文中描述的发现其表达水平对于预测对OX40激动剂治疗的响应性有用的基因的列表。在表3中,正预测器是那些在以升高的水平表达时预测对OX40激动剂治疗的响应性的基因。负预测器是那些在以降低的水平表达时预测对OX40激动剂治疗的响应性的基因。还提供了例示性的基因/蛋白质名称或别名,以及与人蛋白质同系物对应的一种例示性登录号。

[0392] 表3

[0393]

编号	基因	预测器	别名(非穷尽的)	登录号
1	CSF2	负	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; GM-CSF; CSF;	NM_000749
2	CCL22	负	趋化因子(C-C基序)配体22; CC趋化因子STCP-1; 小可诱导性细胞因子A22	NM_022990
3	GATA3	负	GATA结合因子3, 反式作用T细胞特异性转录因子GATA3	NM_001002295
4	CD8a	正	T细胞表面糖蛋白CD8 α链; OKT8 T细胞抗原; T细胞抗原Leu2; CD8抗原, α多肽p32	NM_001145873
5	CD8b	正	T细胞表面糖蛋白CD8 β链; CD8抗原, α多肽p37	NM_172213
6	H2-d	正	MHC I类B	NM_005514
7	CTLA4	正	细胞毒性T淋巴细胞蛋白4; CD152同等型; 乳糜泻3; 胰岛素依赖性糖尿病12	NM_005214
8	CD64	正	FcγRI; FcγRIA	NM_000566
9	CXCL9	正	C-X-C基序趋化因子9; 小可诱导性细胞因子B9; γ-干扰素诱导性单核因子	NM_002416
10	IFNg	正	干扰素γ	NM_000619
11	IDO1	正	吲哚胺2,3-双加氧酶1	NM_002164

[0394]

12	GZMA	正	粒酶A；h因子；CTL类胰蛋白酶；断裂蛋白-1；细胞毒性T淋巴细胞蛋白酶1；Hanukah因子丝氨酸蛋白酶	NM_006144
13	GZMB	正	粒酶B；C11；CTLA-1；断裂蛋白-2；组织蛋白酶G样1；T细胞丝氨酸蛋白酶1-3E；细胞毒性T淋巴细胞蛋白酶2	NM_004131
14	PRF1	正	穿孔蛋白-1；溶细胞素；淋巴细胞pore形成蛋白	NM_001083116
15	PDCA1	正	骨髓基质细胞抗原2；NPC-A-7；HM1.24抗原	NM_004335
16	KLRK1	正	杀伤细胞凝集素样受体亚家族K，成员1；NKG2-D II型整合型膜蛋白；NK细胞受体D	NM_007360
17	PTPRC	正	受体型酪氨酸蛋白质磷酸酶C；CD45抗原；T200糖蛋白	NM_002838
18	CXCL1	正	生长调节性α蛋白；C-X-C基序趋化因子1；MGSA α；成纤维细胞分泌性蛋白；GRO1癌基因	NM_001511
19	ITGAM	正	整联蛋白α-M；CR-3 α链；抗原CD11b (p170)；白细胞粘附受体MO1；嗜中性细胞粘附受体α-M亚基；巨噬细胞抗原α多肽	NM_001145808
20	IL7R	正	白介素-7受体亚基α；CD127抗原	NM_002185
21	IL13	负	白介素-13	NM_002188
22	EPCAM	负	上皮细胞粘附分子；细胞表面糖蛋白Trop-1；腺癌相关抗原；GA733-2；上皮糖蛋白314	NM_002354

[0395]

23	VTCN1	负	含有V集合域的T细胞活化抑制剂1；B7-H4	NM_024626

[0396] 在一些实施方案中，mRNA或蛋白质的表达水平可以针对参照基因的表达水平标准化。通过把样品大小和/或mRNA/蛋白质提取中的差异考虑在内(factoring)，认为将特定基因的表达水平针对参照标准化增强样品间的可再现性。在这些例子中，相对于参照测量表

达水平。在一些实施方案中，可使用多种参照基因，或是单一的或或是集合的(例如通过取平均)。在其它实施方案中，mRNA或蛋白质的表达水平可以指绝对表达水平。

[0397] 在一些实施方案中，参照基因可以是持家基因。认为持家基因在正常和/或病理状态的细胞中组成性表达，诸如编码基础细胞功能和/或维持所需要的蛋白质的基因。持家基因通常用作参照来确保它们会在多份样品间以可检测和/或可再现水平表达。例示性持家基因和此类基因作为参照的用途的进一步描述可以见例如de Kok,J.B.,et al.(2005)Lab Invest.85(1):154-9。

[0398] 在一些实施方案中，将一种或多种本文中描述的标志物基因的表达水平与参照比较。在一些实施方案中，该参照是来自具有癌症的受试者的包含白细胞的样品中对应标志物基因的表达的平均值，均值，或中值水平。在一些实施方案中，该参照是来自在接受治疗之后不响应OX40激动剂治疗的具有癌症的其他受试者的包含白细胞的样品中对应标志物基因的表达的平均值，均值，或中值水平。例如，可以研究来自一个群体的自具有共同特征(例如相同的癌症类型和/或阶段，或暴露于共同治疗诸如OX40激动剂)的癌症获得的样品集合，诸如临床结局研究。可使用这个集合来派生受试者的样品可以与之比较的参照，例如参照数目。

[0399] 在一些实施方案中，对治疗的响应性可以指下述任一项或多项：延长存活(包括总体存活和无进展存活)；导致客观响应(包括完全响应或部分响应)；或改善癌症的体征或症状。在一些实施方案中，响应性可以指依照RECIST或免疫相关响应标准指导方针用于测定癌症患者中的肿瘤的状态(即响应，稳定，或进展)的已发表套组的一项或多项因素的改善。关于这些指导方针的更加详细的讨论，参见Eisenhauer et al.,Eur J Cancer 2009,45:228-47;Topalian et al.,N Engl J Med 2012,366:2443-54;Wolchok et al.,Clin Can Res 2009,15:7412-20;和Therasse,P.et al.,J.Natl.Cancer Inst.92:205-16(2000)。响应性受试者可以指其癌症显示改善的受试者，例如依照一项或多项基于RECIST或免疫相关响应标准的因素。非响应性受试者可以指其癌症不显示改善的受试者，例如依照一项或多项基于RECIST或免疫相关响应标准的因素。在一些实施方案中，响应性可以包括免疫激活。在一些实施方案中，响应性可以包括治疗功效。在一些实施方案中，响应性可以包括免疫激活和治疗功效。

[0400] 常规响应标准可能不适合表征免疫治疗剂的抗肿瘤活性，免疫治疗剂能产生延迟的响应，之前可以有初始明显放射学进展，包括出现新损害。因此，已经开发了改良的响应标准，其考虑了可能出现新损害且容许在后续评估时确认放射学进展。因而，在一些实施方案中，响应性可以指依照免疫相关响应标准(irRC)的一项或多项因素的改善。参见例如Wolchok et al.,Clin Can Res 2009,15:7412-20。在一些实施方案中，将新损害添加入限定的肿瘤负荷中，并且在后续评估时跟踪例如放射学进展。在一些实施方案中，非靶损害的存在包括在完全响应的评估中，而且不包括在放射学进展的评估中。在一些实施方案中，放射学进展可以只在可测量疾病的基础上测定，和/或可以通过自第一次记录日起≥4周的连贯评估来确认。

[0401] 在一些实施方案中，肿瘤可以指含有多数癌细胞，例如显示本文中描述的任何癌症的特征的细胞的物理块。肿瘤的例子可以包括任何上述类型的癌症的原发性肿瘤或继发部位处的自任何上述类型的癌症衍生的转移性肿瘤。在一些实施方案中，肿瘤可含有癌细

胞以及肿瘤基质。

[0402] 本公开文本的某些方面涉及测量样品中一种或多种基因的表达水平。在一些实施方案中，样品可包括白细胞。在一些实施方案中，该样品可以是肿瘤样品。肿瘤样品可包括癌细胞，淋巴细胞，白细胞，基质，血管，结缔组织，基板(basal lamina)，和与肿瘤有关的任何其它细胞类型。在一些实施方案中，该样品是含有肿瘤浸润性白细胞的肿瘤组织样品。如本文中使用的，任何与肿瘤有关的白细胞可以认为是肿瘤浸润性白细胞。肿瘤浸润性白细胞的例子包括但不限于T淋巴细胞(诸如CD8+ T淋巴细胞和/或CD4+ T淋巴细胞)，B淋巴细胞，或其它骨髓谱系细胞包括粒细胞(嗜中性细胞，嗜酸性细胞，嗜碱性细胞)，单核细胞，巨噬细胞，树突细胞(即交叉的树突细胞)，组织细胞，和天然杀伤细胞。在一些实施方案中，肿瘤浸润性白细胞可以与肿瘤的癌细胞有关。在一些实施方案中，肿瘤浸润性白细胞可以与肿瘤基质有关。在一些实施方案中，通过宏观解剖(macrodissection)针对肿瘤区域富集肿瘤样品。

[0403] 在一些实施方案中，可以加工该样品以分出或分离一种或多种细胞类型(例如白细胞)。在一些实施方案中，可以在没有分出或分离细胞类型的情况下使用该样品。可以通过本领域已知的任何方法自受试者获得肿瘤样品，包括但不限于活检，内窥镜检查，或手术规程。在一些实施方案中，可以通过诸如冷冻，固定(例如通过使用福尔马林或类似固定剂)，和/或在石蜡中包埋等方法制备肿瘤样品。在一些实施方案中，可以将肿瘤样品切片。在一些实施方案中，可使用新鲜肿瘤样品(即尚未通过上文描述的方法制备的)。在一些实施方案中，可以通过在溶液中温育以保持mRNA和/或蛋白质完整性来制备样品。可以通过本文中描述的用于测量标志物基因表达水平的任何技术测定含有白细胞的肿瘤样品。

[0404] 在一些实施方案中，该样品可以是外周血样品。外周血样品可包括白血球，PBMC，等等。可使用本领域已知的用于自外周血样品分离白细胞的任何技术。例如，可以采集血液样品，可以裂解红血球，并可以分离白血球团粒并用于该样品。又例如，可使用密度梯度分开来分开白细胞(例如PBMC)与红血球。可以通过本文中描述的用于测量标志物基因表达水平的任何技术测定来自外周血样品的分离的白细胞。

[0405] V.监测药效学活性和响应性的方法

[0406] 本文中提供的是用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性的方法，其通过自该受试者获得的包含白细胞的样品中测量一种或多种标志物基因的表达水平，其中该受试者已经用OX40激动剂治疗，且其中该一种或多种标志物基因选自ARG1，CCL2，CCL22，CCL5，CCR5，CD226，CD27，CD274，CD28，CD3E，CD40，CD8A，CD8b，CXCL10，CXCL9，EOMES，FasL，Fcgr1/CD64，FOXP3，GZMA，GZMB，HAVCR2，ICAM1，IDO1，IFNg，IL10，IL12A(TDO2)，IL13，IL2，IL7R，ITGAM，KLRK1，LAG3，MAP4K1，MS4A1，PDCD1，PDCD1LG2，PRF1，PTPRC，TNF，TNFRSF14，TNFRSF9，和TNFSF4；并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中该一种或多种标志物基因的表达水平确定该治疗为展现药效学活性，其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示对该OX40激动剂治疗的药效学活性。这些方法部分基于本文中描述的发现，即在对此类治疗响应性的肿瘤和对此类治疗非响应性的肿瘤中特定标志物基因(例如ARG1，CCL2，CCL22，CCL5，CCR5，CD226，CD27，CD274，CD28，CD3E，CD40，CD8A，CD8b，CXCL10，CXCL9，EOMES，FasL，Fcgr1/CD64，FOXP3，GZMA，GZMB，HAVCR2，ICAM1，IDO1，IFNg，IL10，IL12A(TDO2)，IL13，IL2，IL7R，ITGAM，KLRK1，LAG3，MAP4K1，MS4A1，PDCD1，PDCD1LG2，PRF1，PTPRC，

TNF,TNFRSF14,TNFRSF9,和/或TNFSF4)的表达在用OX40激动剂治疗后上调。标志物基因的表达水平可以通过本文中描述的一种或多种方法来测量。

[0407] 如本文中使用的,“药效学(PD)活性”可以指治疗(例如OX40激动剂治疗)对受试者的影响。PD活性的一个例子可以包括调控一种或多种基因的表达水平。不希望受理论束缚,认为监测PD活性(诸如通过测量基因标志物的表达)在检查OX40激动剂临床试验期间可能是有益的。例如,监测PD活性可用于监测对治疗的响应,毒性,等等。

[0408] 在一些实施方案中,可以将一种或多种标志物基因的表达水平与参照比较,可包括来自不接受治疗(例如OX40激动剂治疗)的受试者的样品。在一些实施方案中,参照可包括在接受治疗(例如OX40激动剂治疗)之前来自相同受试者的样品。在一些实施方案中,参照可包括来自接受治疗(例如OX40激动剂治疗)的其他受试者的一份或多份样品的参照值。例如,可以治疗一个患者群体,并可以作为整体自该群体生成一种或多种基因的表达水平的均值,平均值,或中值。可以研究来自一个群体的自具有共享特征(例如相同的癌症类型和/或阶段,或暴露于共同的治疗,诸如OX40激动剂)的癌症获得的一个样品集合,诸如临床结局研究。可以使用这个集合来派生参照,例如可以与受试者的样品比较的参照数目。可以使用本文所述任何参照作为监测PD活性的参照。

[0409] 在一些实施方案中,该一种或多种标志物基因选自CD3,CD8,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,TNFa,PDCD1,和CD274。在一些实施方案中,该标志物基因可以是下文表4中提供的标志物基因中的一种或多种。表4提供了如本文中描述的发现其表达水平响应OX40激动剂治疗而上调(例如作为PD活性的标志物)的基因的列表。提供了例示性基因/蛋白质名称或别名,以及与人蛋白同系物对应的一种例示性登录号。

[0410] 表4

[0411]

编号	基因	别名(非穷尽的)	登录号

[0412]

1	ARG1	精氨酸酶-1；肝型精氨酸酶	NM_001244438
2	CCL2	C-C基序细胞因子2；小可诱导性细胞因子2；单核细胞化学引诱物蛋白1	NM_002982
3	CCL22	趋化因子(C-C基序)配体22；CC趋化因子STCP-1；小可诱导性细胞因子A22	NM_022990
4	CCL5	C-C基序细胞因子5；β趋化因子RANTES；T细胞特异性蛋白p288；嗜酸性细胞趋化性细胞因子	NM_001278736
5	CCR5	C-C趋化因子受体5；HIV-1融合共受体	NM_001100168
6	CD226	DNAX附属分子-1；血小板和T细胞活化抗原1；T谱系特异性活化抗原1	NM_006656
7	CD27	CD27L受体；T细胞活化抗原S152；T细胞活化抗原CD27；肿瘤坏死因子受体超家族，成员7	NM_001242
8	CD274	PD-L1；B7-H1；B7-4；B7-H	NM_014143
9	CD28	T细胞特异性表面糖蛋白CD28	NM_006139
10	CD3E	T细胞表面糖蛋白CD3 ε链；CD3-ε；T细胞表面抗原T3/Leu-4 ε链；CD3e抗原，ε多肽(TiT3复合物)；T细胞抗原受体复合物，T3的ε亚基	NM_000733
11	CD40	肿瘤坏死因子受体超家族成员5；CD40L受体；B细胞相关分子；神经生长因子受体相关B淋巴细胞活化分子	NM_001250
12	CD8A	T细胞表面糖蛋白CD8 α链；OKT8 T细胞抗原；T细胞抗原Leu2；CD8抗原，α多肽p32	NM_001145873
13	CD8b	T细胞表面糖蛋白CD8 β链；CD8抗原，α多肽p37	NM_172213
14	CXCL10	C-X-C基序趋化因子10；γIP10；小可诱导性细胞因子B10；干扰素可诱导性细胞因子IP-10；10 kDa干扰素γ诱导性	NM_001565

[0413]

		蛋白；小可诱导性细胞因子亚家族B (Cys-X-Cys)，成员10	
15	CXCL9	C-X-C基序趋化因子9；小可诱导性细胞因子B9；γ-干扰素诱导性单核因子	NM_002416
16	EOMES	eomesodermin同系物；T盒脑蛋白2	NM_001278182
17	FasL	肿瘤坏死因子配体超家族成员6; CD95配体；fas抗原配体；凋亡(APO-1)抗原配体1	NM_000639
18	Fcgr1/CD64	FcγRI；FcγRIA	NM_000566
19	FOXP3	叉头盒蛋白P3；scurfin；FOXP3δ7；免疫缺陷，多内分泌病，肠病，X连锁的	NM_014009
20	GZMA	粒酶A；h因子；CTL类胰蛋白酶；断裂蛋白-1；细胞毒性T淋巴细胞蛋白酶1；Hanukah因子丝氨酸蛋白酶	NM_006144
21	GZMB	粒酶B；C11；CTLA-1；断裂蛋白-2；组织蛋白酶G样1; T细胞丝氨酸蛋白酶1-3E；细胞毒性T淋巴细胞蛋白酶2	NM_004131
22	HAVCR2	甲型肝炎病毒细胞受体2；肾损伤分子-3；T细胞膜蛋白3；T细胞免疫球蛋白粘蛋白3；T细胞免疫球蛋白粘蛋白受体3	NM_032782
23	ICAM1	细胞间粘附分子1；细胞表面糖蛋白P3.58；主要组鼻病毒受体	NM_000201
24	IDO1	吲哚胺2,3-双加氧酶1	NM_002164
25	IFNg	干扰素γ	NM_000619
26	IL10	白介素-10；T细胞生长抑制因子；细胞因子合成抑制因子	NM_000572
27	IL12A (TDO2)	白介素-12亚基α；CLMF p35；IL-12，亚基p35；白介素-12 α链；NF细胞刺激因子链1；NK细胞刺激因子链1；细胞毒性淋巴细胞成熟因子1，p35	NM_000882

[0414]

28	IL13	白介素-13	NM_002188
29	IL2	白介素-2；阿地白介素；T细胞生长因子	NM_000586
30	IL7R	白介素-7受体亚基α；CD127抗原	NM_002185
31	ITGAM	整联蛋白α-M；CR-3 α链；抗原CD11b (p170)；白细胞粘附受体MO1；嗜中性细胞粘附受体α-M亚基；巨噬细胞抗原α多肽	NM_001145808
32	KLRK1	杀伤细胞凝集素样受体亚家族K，成员1；NKG2-D II型整合膜蛋白；NK细胞受体D	NM_007360
33	LAG3	淋巴细胞活化基因3蛋白	NM_002286
34	MAP4K1	丝裂原活化性蛋白质激酶激酶激酶激酶1；MEKKK 1；MEK激酶激酶1；MAPK/ERK激酶激酶激酶1；造血祖先激酶1	NM_001042600
35	MS4A1	B淋巴细胞抗原CD20；白细胞表面抗原Leu-16；B淋巴细胞细胞表面抗原B1	NM_021950
36	PDCD1	CD279；SLEB2	NM_005018
37	PDCD1LG2	B7-DC；Btdc；CD273；PD-L2	NM_025239
38	PRF1	穿孔蛋白-1；溶细胞素；淋巴细胞孔形成蛋白	NM_001083116
39	PTPRC	受体型酪氨酸蛋白质磷酸酶C；CD45抗原；T200糖蛋白	NM_002838
40	TNF	肿瘤坏死因子；TNF-a；恶病质素；APC1蛋白；TNF，单核细胞-巨噬细胞衍生的；肿瘤坏死因子配体超家族成员2	NM_000594
41	TNFRSF14	肿瘤坏死因子受体超家族成员14；CD40样蛋白；疱疹病毒进入介导物A；肿瘤坏死因子受体样基因2	NM_003820

[0415]

42	TNFRSF9	肿瘤坏死因子受体超家族成员9；CD137抗原；T细胞抗原ILA；4-1BB配体受体；通过淋巴细胞活化诱导的(ILA)；白介素活化性受体，小鼠Ly63的同系物	NM_001561
43	TNFSF4	肿瘤坏死因子配体超家族成员4；CD134配体；糖蛋白Gp34；OX40抗原配体；tax转录活化性糖蛋白1 (34kD)	NM_003326

[0416] 本文中提供的是用于监测受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法，其通过测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平，其中该受试者已经用OX40激动剂治疗，且其中该一种或多种标志物基因选自BTLA，CD4，CD69，CD80，CD83，CD86，CSF2，CTLA4，CXCR3，Fcgr2b/CD32，Fcgr3/CD16，H2-aa，H2-d，H2-k，ICOS，IL10，PDCA1，和TNFRSF18；并基于与参照相比自该受试者获得的该样品中该一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为对该治疗响应性或非响应性的，其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示响应性受试者。这些方法部分基于本文中描述的发现，即特定标志物基因(例如BTLA，CD4，CD69，CD80，CD83，CD86，CSF2，CTLA4，CXCR3，Fcgr2b/CD32，Fcgr3/CD16，H2-aa，H2-d，H2-k，ICOS，IL10，PDCA1，和/或TNFRSF18)的表达在用OX40激动剂治疗后上调，特别是在对此类治疗响应性的肿瘤中。标志物基因的表达水平可以通过本文中描述的一种或多种方法来测量。

[0417] 在一些实施方案中，用于监测响应性的参照可包括来自不接受治疗(例如OX40激动剂治疗)的受试者的样品。在一些实施方案中，用于监测响应性的参照可包括在接受治疗(例如OX40激动剂治疗)之前来自相同受试者的样品。在一些实施方案中，用于监测响应性的参照可包括来自接受治疗(例如OX40激动剂治疗)的其他患者的一份或多份样品的参照值。例如，可以治疗一个患者群体，并可以作为整体自该群体生成一种或多种基因的表达水平的均值，平均值，或中值。可以研究来自一个群体的自具有共享特征(例如相同的癌症类型和/或阶段，或暴露于共同的治疗，诸如OX40激动剂)的癌症获得的一个样品集合，诸如临床结局研究。可以使用这个集合来派生参照，例如可以与受试者的样品比较的参照数目。可以使用本文所述任何参照作为监测PD活性的参照。

[0418] 在一些实施方案中，该一种或多种标志物基因选自CD80，CD86，ICOS，H2-aa，和CXCR3。在一些实施方案中，该标志物基因可以是下文表5中提供的标志物基因中的一种或多种。表5提供了如本文中描述的发现其表达水平在对此类治疗响应性的肿瘤中响应OX40激动剂治疗而上调(例如作为响应性的标志物)的基因的列表。提供了例示性基因/蛋白质名称或别名，以及与人蛋白同系物对应的一种例示性登录号。

[0419] 表5

[0420]

编号	基因	别名(非穷尽的)	登录号
1	BTLA	B和T淋巴细胞弱化剂；B和T淋巴细胞相关蛋白	NM_181780
2	CD4	T细胞表面糖蛋白CD4；CD4受体；CD4抗原(p55)；T细胞表面抗原T4/Leu-3	NM_000616
3	CD69	早期活化抗原CD69;白细胞表面抗原Leu-23；早期T细胞活化抗原p60；早期淋巴细胞活化抗原；活化诱导剂分子(AIM/CD69)；C型凝集素域家族2，成员C	NM_001781
4	CD80	T淋巴细胞活化抗原CD80；活化B7-1抗原；共刺激因子CD80；CTLA-4反受体B7.1；B淋巴细胞活化抗原B7;共刺激分子变体IgV-CD80	NM_005191
5	CD83	CD83抗原；B细胞活化蛋白；细胞表面蛋白HB15；细胞表面糖蛋白	NM_004233
6	CD86	T淋巴细胞活化抗原CD86；BU63；FUN-1；CTLA-4反受体B7.2；B淋巴细胞活化抗原B7-2	NM_175862
7	CSF2	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；GM-CSF；CSF;	NM_000749

[0421]

8	CTLA4	细胞毒性T淋巴细胞蛋白4；CD152同等型；乳糜泻3；胰岛素依赖性糖尿病12	NM_005214
9	CXCR3	C-X-C趋化因子受体3型；Mig受体；IP10受体；G蛋白偶联受体9；干扰素可诱导性蛋白质10受体	NM_001504
10	Fcgr2b/CD32	低亲和力免疫球蛋白γFc区受体II-b；CDw32；FcγRIIb	NM_004001
11	Fcgr3/CD16	低亲和力免疫球蛋白γFc区受体III-A；FcγRIIIA；CD16a抗原；嗜中性细胞特异性抗原NA	NM_001127592
12	H2-aa	MHC IIA类	NM_002122
13	H2-d	MHC IB类	NM_005514
14	H2-k	MHC IA类	NM_002116
15	ICOS	可诱导性T细胞共刺激剂；活化可诱导性淋巴细胞免疫介导分子	NM_012092
16	IL10	白介素-10；T细胞生长抑制因子；细胞因子合成抑制因子	NM_000572
17	PDCA1	骨髓基质细胞抗原2；NPC-A-7；HM1.24抗原	NM_004335
18	TNFRSF18	肿瘤坏死因子受体超家族成员18；活化可诱导性TNFR家族受体；糖皮质激素诱导性TNFR相关蛋白;TNF受体超家族活化可诱导性蛋白质	NM_004195

[0422] 在一些实施方案中，肿瘤可以指含有多数癌细胞，例如显示本文中描述的任何癌症的特征的细胞的物理块。肿瘤的例子可以包括任何上述类型的癌症的原发性肿瘤或继发部位处的自任何上述类型的癌症衍生的转移性肿瘤。在一些实施方案中，肿瘤可含有癌细胞以及肿瘤基质。

[0423] 本公开文本的某些方面涉及测量样品中一种或多种基因的表达水平。在一些实施方案中，样品可包括白细胞。在一些实施方案中，该样品可以是肿瘤样品。肿瘤样品可包括癌细胞，淋巴细胞，白细胞，基质，血管，结缔组织，基板(basal lamina)，和与肿瘤有关的任何其它细胞类型。在一些实施方案中，该样品是含有肿瘤浸润性白细胞的肿瘤组织样品。例如，与肿瘤有关的白细胞可以认为是肿瘤浸润性白细胞。肿瘤浸润性白细胞的例子包括但不限于T淋巴细胞(诸如CD8+ T淋巴细胞和/或CD4+ T淋巴细胞)，B淋巴细胞，或其它骨髓谱系细胞包括粒细胞(嗜中性细胞，嗜酸性细胞，嗜碱性细胞)，单核细胞，巨噬细胞，树突细胞

(即交叉的树突细胞),组织细胞,和天然杀伤细胞。在一些实施方案中,肿瘤浸润性白细胞可以与肿瘤的癌细胞有关。在一些实施方案中,肿瘤浸润性白细胞可以与肿瘤基质有关。

[0424] 在一些实施方案中,可以加工该样品以分出或分离一种或多种细胞类型(例如白细胞)。在一些实施方案中,可以在没有分出或分离细胞类型的情况下使用该样品。可以通过本领域已知的任何方法自受试者获得肿瘤样品,包括但不限于活检,内窥镜检查,或手术规程。在一些实施方案中,可以通过诸如冷冻,固定(例如通过使用福尔马林或类似固定剂),和/或在石蜡中包埋等方法制备肿瘤样品。在一些实施方案中,可以将肿瘤样品切片。在一些实施方案中,可使用新鲜肿瘤样品(即尚未通过上文描述的方法制备的)。在一些实施方案中,可以通过在溶液中温育以保持mRNA和/或蛋白质完整性来制备样品。可以通过本文中描述的用于测量标志物基因表达水平的任何技术测定含有白细胞的肿瘤样品。在一些实施方案中,通过宏观解剖(macrodissection)针对肿瘤区域富集肿瘤样品。

[0425] 在一些实施方案中,该样品可以是外周血样品。外周血样品可包括白血球,PBMC,等等。可使用本领域已知的用于自外周血样品分离白细胞的任何技术。例如,可以采集血液样品,可以裂解红血球,并可以分离白血球团粒并用于该样品。又例如,可使用密度梯度分开来分开白细胞(例如PBMC)与红血球。在一些实施方案中,可使用新鲜外周血样品(即尚未通过上文描述的方法制备的)。在一些实施方案中,可以通过在溶液中温育以保持mRNA和/或蛋白质完整性来制备外周血样品。

[0426] 在一些实施方案中,对治疗的响应性可以指下述任一项或多项:延长存活(包括总体存活和无进展存活);导致客观响应(包括完全响应或部分响应);或改善癌症的体征或症状。在一些实施方案中,响应性可以指依照RECIST指导方针用于测定癌症患者中的肿瘤的状态(即响应,稳定,或进展)的已发表套组的一项或多项因素的改善。关于这些指导方针的更加详细的讨论,参见Eisenhauer et al.,Eur J Cancer 2009,45:228-47;Topalian et al.,N Engl J Med 2012,366:2443-54;Wolchok et al.,Clin Can Res 2009,15:7412-20;和Therasse,P.et al.,J.Natl.Cancer Inst.92:205-16(2000)。响应性受试者可以指其癌症显示改善的受试者,例如依照一项或多项基于RECIST标准的因素。非响应性受试者可以指其癌症不显示改善的受试者,例如依照一项或多项基于RECIST标准的因素。

[0427] 常规响应标准可能不适合表征免疫治疗剂的抗肿瘤活性,免疫治疗剂能产生延迟的响应,之前可以有初始明显放射学进展,包括出现新损害。因此,已经开发了改良的响应标准,其考虑了可能出现新损害且容许在后续评估时确认放射学进展。因而,在一些实施方案中,响应性可以指依照免疫相关响应标准2(irRC)的一项或多项因素的改善。参见例如Wolchok et al.,Clin Can Res 2009,15:7412-20。在一些实施方案中,将新损害添加入限定的肿瘤负荷中,并且在后续评估时跟踪例如放射学进展。在一些实施方案中,非靶损害的存在包括在完全响应的评估中,而且不包括在放射学进展的评估中。在一些实施方案中,放射学进展可以只在可测量疾病的基础上测定,和/或可以通过自第一次记录日起≥4周的连贯评估来确认。

[0428] 在一些实施方案中,响应性可以包括免疫激活。在一些实施方案中,响应性可以包括治疗功效。在一些实施方案中,响应性可以包括免疫激活和治疗功效。

[0429] VI.治疗方法

[0430] 一方面,本文中提供的是用于在个体中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括

对该个体施用有效量的OX40激动剂。本公开文本的方法可以格外在治疗期望增强免疫原性的疾患，诸如提高肿瘤免疫原性来治疗癌症或T细胞功能障碍性病症中找到应用。多种癌症可以通过这些方法来治疗或延迟其进展。

[0431] 本文中提供的是用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其通过测量自该受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平，其中该一种或多种标志物基因选自CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和IL7R；并如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平高于参照的话，对该受试者施用有效量的OX40激动剂。本文中进一步提供的是用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂，其中自该受试者获得的含有白细胞的样品具有与参照相比升高的一种或多种标志物基因的表达，该一种或多种标志物基因选自CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和IL7R。这些方法部分基于本文中描述的发现，即某些免疫激活和Th1标志物(例如CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和/或IL7R)的更高表达与更好的对OX40激动剂治疗的响应性有关。

[0432] 本文中还有进一步提供的是用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其通过测量自该受试者获得的含有白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平，其中该一种或多种标志物基因选自CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和VTCN1；并如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平低于参照的话，对该受试者施用有效量的OX40激动剂。本文中进一步提供的是用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂，其中自该受试者获得的含有白细胞的样品具有与参照相比降低的一种或多种标志物基因的表达，该一种或多种标志物基因选自CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和VTCN1。这些方法部分基于本文中描述的发现，即某些免疫激活和Th1标志物(例如CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和/或VTCN1)的更低表达与更好的对OX40激动剂治疗的响应性有关。

[0433] 在一些实施方案中，将该OX40激动剂施用于受试者，其中来自该受试者的含有白细胞的样品已经检测为选自由CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，和IL7R组成的组的一种或多种标志物基因的表达升高，和/或选自由CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和VTCN1组成的组的一种或多种标志物的表达降低。

[0434] 表达感兴趣蛋白质(诸如CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，IL7R，CSF2，CCL22，EPCAM，GATA3，IL13，和VTCN1)的样品或细胞可以是如下的样品或细胞，其中编码该蛋白质的mRNA，或该蛋白质，包括其片段测定为存在于该样品或细胞中。

[0435] 一种类型的癌症中具有升高的一种或多种标志物(诸如CD8a，CD8b，H2-d，CTLA4，CD64，CXCL9，IFNg，IDO1，GZMA，GZMB，PRF1，PDCA1，KLRK1，PTPRC，CXCL1，ITGAM，IL7R)的表达的样品，细胞，肿瘤，或癌症可以是其中一种或多种标志物表达的水平可以是技术人员认为对于该种类型的癌症是升高的样品，细胞，肿瘤，或癌症。例如，此类升高可以是相对于相同癌症类型的一群样品，细胞，肿瘤，或癌症中的水平的至少约0.5倍，至少约1倍，至少约2倍，

或至少约5倍。

[0436] 一种类型的癌症中具有降低的一种或多种标志物(诸如CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和/或VTCN1)的表达的样品,细胞,肿瘤,或癌症可以是其中一种或多种标志物表达的水平可以是技术人员认为对于该种类型的癌症是降低的样品,细胞,肿瘤,或癌症。例如,此类降低可以是相对于相同癌症类型的一群样品,细胞,肿瘤,或癌症中的水平的至少约20%,至少约30%,至少约40%,至少约50%,至少约60%,至少约70%降低。

[0437] 在一些实施方案中,要通过本公开文本的方法治疗的癌症包括但不限于鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌(包括小细胞肺癌,非小细胞肺癌,肺的腺癌和肺的鳞癌),腹膜癌,肝细胞癌,胃癌(包括胃肠癌和胃肠基质癌),胰腺癌,成胶质细胞瘤,宫颈癌,卵巢癌,肝癌,膀胱癌,尿道癌,肝瘤,乳腺癌,结肠癌,直肠癌,结直肠癌,子宫内膜癌或子宫癌,唾液腺癌,肾癌,前列腺癌,外阴癌,甲状腺癌,肝癌,肛门癌,阴茎癌,黑素瘤,浅表扩散性黑素瘤,恶性雀斑样痣黑素瘤,肢端黑素瘤,结节性黑素瘤,多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤,慢性淋巴细胞性白血病(CLL),急性成淋巴细胞性白血病(ALL),毛细胞性白血病,慢性成髓细胞性白血病,和移植后淋巴增殖性病症(PTLD),以及与瘢痣病(phakomatoses),水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖,脑,以及头颈癌,及相关转移。在一些实施方案中,该癌症为结直肠癌。在一些实施方案中,该癌症选自非小细胞肺癌,肾细胞癌,卵巢癌,膀胱癌,成胶质细胞瘤,成神经细胞瘤,黑素瘤,乳腺癌,胃癌,和肝细胞癌。在一些实施方案中,该癌症为三重阴性乳腺癌。在一些实施方案中,该癌症可以是早期阶段癌症或晚期阶段癌症。在一些实施方案中,该癌症可以是原发性肿瘤。在一些实施方案中,该癌症可以是第二部位处自任何上述类型的癌症衍生的转移性肿瘤。

[0438] 在一些实施方案中,癌症的例子进一步包括但不限于B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL),小淋巴细胞性(SL)NHL,中级/滤泡性NHL,中级弥漫性NHL,高级成免疫细胞性NHL,高级成淋巴细胞性NHL,高级小无核裂细胞性NHL,贮积病(bulky disease)NHL,套细胞淋巴瘤,AIDS相关淋巴瘤,和瓦尔登斯特伦氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症),慢性淋巴细胞性白血病(CLL),急性成淋巴细胞性白血病(ALL),毛细胞性白血病,慢性成髓细胞性白血病,和移植后淋巴增殖性病症(PTLD),以及与瘢痣病(phakomatoses),水肿(诸如与脑瘤有关的),B细胞增殖性病症,和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖。更具体例子包括但不限于复发性或顽固性NHL,前线(front line)低级NHL,阶段III/IV NHL,化疗耐受性NHL,前体B成淋巴细胞性白血病和/或淋巴瘤,小淋巴细胞性淋巴瘤,B细胞慢性淋巴细胞性白血病和/或前淋巴细胞性白血病和/或小淋巴细胞性淋巴瘤,B细胞前淋巴细胞性淋巴瘤,免疫细胞瘤和/或淋巴浆细胞性(lymphoplasmacytic)淋巴瘤,淋巴浆细胞性淋巴瘤,边缘区B细胞淋巴瘤,脾边缘区淋巴瘤,节外边缘区(extranodal marginal zone)-MALT淋巴瘤,节边缘区(nodal marginal zone)淋巴瘤,毛细胞性白血病,浆细胞瘤和/或浆细胞骨髓瘤,低级/滤泡淋巴瘤,中级/滤泡NHL,套细胞淋巴瘤,滤泡中心淋巴瘤(滤泡的),中级弥漫性NHL,弥漫性大B细胞淋巴瘤,攻击性(agressive)NHL(包括攻击性前线NHL和攻击性复发性NHL),自体干细胞移植后复发性或顽固性NHL,原发性纵隔大B细胞淋巴瘤,原发性渗出性淋巴瘤,高级成免疫细胞NHL,高级成淋巴细胞NHL,高级小无核裂细胞NHL,贮积病(bulky disease)NHL,伯基特氏(Burkitt)淋巴瘤,前体(外周)大粒状淋巴细胞白血病,蕈样肉芽肿病和/或塞扎里(Sezary)综合征,皮肤淋巴瘤,间变性大细胞淋巴瘤,血

管中心性淋巴瘤。

[0439] 在一些实施方案中，癌症的例子进一步包括但不限于B细胞增殖性病症，其进一步包括但不限于淋巴瘤(例如B细胞非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))和淋巴细胞性白血病。此类淋巴瘤和淋巴细胞性白血病包括例如a)滤泡性淋巴瘤，b)小无核裂细胞淋巴瘤(Small Non-Cleaved Cell Lymphoma)/伯基特(Burkitt)氏淋巴瘤(包括地方性伯基特氏淋巴瘤，散发性伯基特氏淋巴瘤和非伯基特氏淋巴瘤)，c)边缘区淋巴瘤(包括结外边缘区B细胞淋巴瘤(粘膜相关淋巴组织淋巴瘤，MALT)，结边缘区B细胞淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤)，d)套细胞淋巴瘤(MCL)，e)大细胞淋巴瘤(包括B细胞弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)，弥漫性混合细胞淋巴瘤，免疫母细胞性淋巴瘤，原发性纵隔B细胞淋巴瘤，血管中心性淋巴瘤-肺B细胞淋巴瘤)，f)毛细胞白血病，g)淋巴细胞性淋巴瘤，瓦尔登斯特伦(waldenstrom)氏巨球蛋白血症，h)急性淋巴细胞性白血病(ALL)，慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)，B细胞幼淋巴细胞白血病，i)浆细胞赘生物，浆细胞骨髓瘤，多发性骨髓瘤，浆细胞瘤，和/或j)霍奇金氏病。

[0440] 在任何方法的一些实施方案中，该癌症是B细胞增殖性病症。在一些实施方案中，该B细胞增殖性病症是淋巴瘤，非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤(NHL)，攻击性NHL，复发性攻击性NHL，复发性无痛性NHL，顽固性NHL，顽固性无痛性NHL，慢性淋巴细胞性白血病(CLL)，小淋巴细胞淋巴瘤，白血病，毛细胞白血病(HCL)，急性淋巴细胞性白血病(ALL)，或套细胞淋巴瘤。在一些实施方案中，该B细胞增殖性病症是NHL，诸如无痛性NHL和/或攻击性NHL。在一些实施方案中，该B细胞增殖性病症是无痛性滤泡性淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0441] 在一些实施方案中，该受试者具有癌症或有风险发生癌症。在一些实施方案中，在治疗停止之后治疗在受试者中导致持久响应。在一些实施方案中，该受试者具有可处于早期阶段或晚期阶段的癌症。在一些实施方案中，该受试者为人。在一些实施方案中，该受试者为哺乳动物，诸如驯养动物(例如牛，绵羊，猫，犬，和马)，灵长类动物(例如人和非人灵长类动物诸如猴)，家兔，和啮齿类动物(例如小鼠和大鼠)。

[0442] 在一些实施方案中，提供的是用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法，其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂，且进一步包括施用别的疗法。别的疗法可以是放射疗法，手术(例如乳房肿瘤切除术和乳房切除术)，化学疗法，基因疗法，DNA疗法，病毒疗法，RNA疗法，免疫疗法，骨髓移植，纳米疗法，单克隆抗体疗法，或前述的组合。别的疗法可以是辅助或新辅助疗法的形式。在一些实施方案中，别的疗法是施用小分子酶抑制剂或抗转移剂。在一些实施方案中，别的疗法是施用副作用限制剂(例如意图减少治疗副作用的发生和/或减轻治疗副作用的严重程度的药剂，诸如治恶心药等)。在一些实施方案中，别的疗法是放射疗法。在一些实施方案中，别的疗法是手术。在一些实施方案中，别的疗法是放射疗法和手术的组合。在一些实施方案中，别的疗法是γ照射。在一些实施方案中，别的疗法是靶向PI3K/AKT/mTOR途径的疗法，HSP90抑制剂，微管蛋白抑制剂，凋亡抑制剂，和/或化学预防剂。别的疗法可以是一种或多种上文所述化疗剂。

[0443] 上文记录的此类组合疗法涵盖组合施用(其中两种或更多种治疗剂包含在同一配制剂或分开的配制剂中)，和分开施用，在该情况中，可以在施用别的治疗剂和/或药剂之前，同时，和/或之后发生本发明的OX40激动剂的施用。在一个实施方案中，OX40激动剂的施用和别的治疗剂的施用彼此在约一个月内，或约一，两或三周内，或约1，2，3，4，5，或6天内

发生。也可以与放射疗法组合使用本发明的OX40激动剂。

[0444] 在一些实施方案中，抗人OX40激动剂可以与化疗或化疗剂联合施用。在一些实施方案中，抗人OX40激动剂可以与放疗或放疗剂联合施用。在一些实施方案中，抗人OX40激动剂可以与靶向疗法或靶向治疗剂联合施用。在一些实施方案中，抗人OX40激动剂可以与免疫疗法或免疫治疗剂，例如单克隆抗体联合施用。

[0445] 在一些实施方案中，OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与PD-1轴结合拮抗剂联合施用。PD-1轴结合拮抗剂包括但不限于PD-1结合拮抗剂，PD-L1结合拮抗剂和PD-L2结合拮抗剂。"PD-1"的备选名称包括CD279和SLEB2。"PD-L1"的备选名称包括B7-H1，B7-4，CD274，和B7-H。"PD-L2"的备选名称包括B7-DC，Btdc，和CD273。在一些实施方案中，PD-1，PD-L1，和PD-L2是人PD-1，PD-L1和PD-L2。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1结合其配体结合配偶的分子。在一个具体方面，PD-1配体结合配偶是PD-L1和/或PD-L2。在另一个实施方案中，PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1结合其结合配偶的分子。在一个具体方面，PD-L1结合配偶是PD-1和/或B7-1。在另一个实施方案中，PD-L2结合拮抗剂是抑制PD-L2结合其结合配偶的分子。在一个具体方面，PD-L2结合配偶是PD-1。拮抗剂可以是抗体，其抗原结合片段，免疫粘附素，融合蛋白，或寡肽。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体(例如人抗体，人源化抗体，或嵌合抗体)。在一些实施方案中，抗PD-1抗体选自下组：MDX-1106，Merck 3475和CT-011。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是免疫粘附素(例如包含融合至恒定区(例如免疫球蛋白序列的Fc区)的，PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在一些实施方案中，PD-1结合拮抗剂是AMP-224。在一些实施方案中，PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一些实施方案中，抗PD-L1结合拮抗剂选自下组：YW243.55.S70，MPDL3280A(atezolizumab)，MEDI4736(durvalumab)，MDX-1105，和MSB0010718C(avelumab)。MDX-1105，也称作BMS-936559，是WO2007/005874中记载的抗PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70(重和轻链可变区序列分别显示于SEQ ID No.20和21)是WO2010/077634A1中记载的抗PD-L1。MDX-1106，也称作MDX-1106-04，ONO-4538或BMS-936558，是WO2006/121168中记载的抗PD-1抗体。Merck 3745，也称作MK-3475，SCH-900475，pembrolizumab，和KEYTRUDA®，是WO2009/114335中记载的抗PD-1抗体。CT-011，也称作hBAT，hBAT-1，和pidilizumab，是WO2009/101611中记载的抗PD-1抗体。AMP-224，也称作B7-DCIg，是WO2010/027827和WO2011/066342中记载的PD-L2-Fc融合可溶性受体。在一些实施方案中，抗PD-1抗体是MDX-1106。"MDX-1106"的备选名称包括MDX-1106-04，ONO-4538，BMS-936558，Nivolumab，或OPDIVO®。在一些实施方案中，抗PD-1抗体是Nivolumab(CAS注册号：946414-94-4)。在一些实施方案中，抗PD-1抗体选自下组：MDX-1106(nivolumab，OPDIVO®)，Merck 3475(MK-3475，pembrolizumab，KEYTRUDA®)，CT-011(Pidilizumab)，MEDI-0680(AMP-514)，PDR001，REGN2810，BGB-108，和BGB-A317。

[0446] 在一些实施方案中，OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对CTLA-4(也称作CD152)的拮抗剂，例如阻断性抗体联合施用。在一些实施方案中，OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与ipilimumab(也称作MDX-010，MDX-101，或Yervoy®)联合施用。在一些实施方案中，OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与tremelimumab(也称作ticilimumab或CP-675，206)联合施用。在一些实施方案中，OX40激动剂(例如抗人OX40激

动性抗体)可以与针对B7-H3(也称作CD276)的拮抗剂,例如阻断性抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与MGA271联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对TGFβ的拮抗剂,例如metelimumab(也称作CAT-192),fresolimumab(也称作GC1008),或LY2157299联合施用。

[0447] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与包含过继转移表达嵌合抗原受体(CAR)的T细胞(例如细胞毒性T细胞或CTL)的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与包含过继转移包含显性阴性TGFβ受体,例如,显性阴性TGFβII型受体的T细胞的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与包含HERCREEM方案的治疗(参见例如ClinicalTrials.gov Identifier NCT00889954)联合施用。

[0448] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对CD137(也称作TNFRSF9,4-1BB,或ILA)的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与urelumab(也称作BMS-663513)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对CD40的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与CP-870893联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对OX40(也称作CD134)的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与不同的抗OX40抗体(例如AgonOX)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对CD27的激动剂,例如活化性抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与CDX-1127联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)的拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,该IDO拮抗剂是1-甲基-D-色氨酸(也称作1-D-MT)。

[0449] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与抗体-药物缀合物联合施用。在一些实施方案中,该抗体-药物缀合物包含mertansine或单甲基奥瑞司他汀E(MMAE)。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与抗NaPi2b抗体-MMAE缀合物(也称作DNIB0600A或RG7599)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与trastuzumab emtansine(也称作T-DM1,ado-trastuzumab emtansine,或KADCYLA®,Genentech)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与DMUC5754A联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向内皮缩血管肽B受体(EDNBR)的抗体-药物缀合物,例如缀合有MMAE的针对EDNBR的抗体联合施用。

[0450] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与血管发生抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对VEGF,例如VEGF-A的抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与贝伐珠单抗(也称作AVASTIN®,Genentech)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与针对血管生成素2(也称作Ang2)的抗体联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与MEDI3617联合施用。

[0451] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与抗肿瘤剂联合

施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CSF-1R(也称作M-CSFR或CD115)的药剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与抗CSF-1R(也称作IMC-CS4)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与干扰素,例如干扰素-α或干扰素-γ联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与Roferon-A(也称作重组干扰素α-2a)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与GM-CSF(也称作重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,rhu GM-CSF,sargramostim,或Leukine®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-2(也称作aldesleukin或Proleukin®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-12联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CD20的抗体联合施用。在一些实施方案中,靶向CD20的抗体是奥滨尤妥珠单抗(也称作GA101或Gazyva®)或利妥昔单抗。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向GITR的抗体联合施用。在一些实施方案中,靶向GITR的抗体是TRX518。

[0452] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与癌症疫苗联合施用。在一些实施方案中,该癌症疫苗是肽癌症疫苗,其在一些实施方案中是个性化肽疫苗。在一些实施方案中,该肽癌症疫苗是多价长肽,多重肽,肽混合物,杂合肽,或经肽脉冲的树突细胞疫苗(参见例如Yamada et al.,Cancer Sci,104:14-21,2013)。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与佐剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与包含TLR激动剂,例如Poly-ICLC(也称作Hiltonol®),LPS,MPL,或CpG ODN的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与肿瘤坏死因子(TNF)α联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-1联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与HMGB1联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-10拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-4拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与IL-13拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与HVEM拮抗剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与ICOS激动剂(例如通过施用ICOS-L,或针对ICOS的激动性抗体)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CX3CL1的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CXCL9的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CXCL10的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向CCL5的治疗联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与LFA-1或ICAM1激动剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与选择蛋白激动剂联合施用。

[0453] 在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与靶向疗法联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与B-Raf的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与维罗非尼(也称

作Zelboraf®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与dabrafenib(也称作Tafinlar®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与erlotinib(也称作Tarceva®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与MEK,诸如MEK1(也称作MAP2K1)或MEK2(也称作MAP2K2)的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与cobimetinib(也称作GDC-0973或XL-518)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与trametinib(也称作Mekinist®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与K-Ras的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与c-Met的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与onartuzumab(也称作MetMAb)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与ALK的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与AF802(也称作CH5424802或alectinib)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与BKM120联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与idelalisib(也称作GS-1101或CAL-101)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与perifosine(也称作KRX-0401)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与Akt的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与MK2206联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与GSK690693联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与GDC-0941联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与mTOR的抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与sirolimus(也称作rapamycin)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与temsirolimus(也称作CCI-779或Torisel®)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与everolimus(也称作RAD001)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与ridaforolimus(也称作AP-23573,MK-8669,或deforolimus)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与OSI-027联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与AZD8055联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与INK128联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与双重PI3K/mTOR抑制剂联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与XL765联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与GDC-0980联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与BEZ235(也称作NVP-BEZ235)联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与BGT226联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与GSK2126458联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与PF-04691502联合施用。在一些实施方案中,OX40激动剂(例如抗人OX40激动性抗体)可以与PF-05212384(也称作PKI-587)联合施用。

[0454] 可以通过任何合适的手段(包括胃肠外,肺内,和鼻内,及若期望用于局部治疗的话,损伤内施用)来施用本发明的OX40激动剂(和任何别的治疗剂)。胃肠外输注包括肌肉内,静脉内,动脉内,腹膜内,或皮下施用。部分根据施用是短暂的还是长期的,剂量给药可以通过任何合适的路径(例如通过注射,诸如静脉内或皮下注射)来进行。本文中涵盖各种剂量给药日程表,包括但不限于单次施用或在多个时间点里的多次施用,推注施用,和脉冲输注。

[0455] 本发明OX40激动剂会以一种符合优秀的医学实践的方式配制,定剂量和施用。在此背景中考虑的因素包括所治疗的特定病症,所治疗的特定哺乳动物,患者个体的临床状况,病症的起因,药剂投递部位,施用方法,施用日程表及医学从业人员知道的其它因素。抗体无需但任选与一种或多种目前用于预防或治疗所讨论病症的药剂一起配制。此类其它药物的有效量取决于配制剂中存在的抗体的量,病症或治疗的类型,及上文所述其它因素。这些通常以本文所述相同的剂量和施用途径使用,或以约1-99%的本文所述剂量使用,或以凭经验/临床上确定为适宜的任何剂量和任何途径使用。

[0456] 为了预防或治疗疾病,本发明OX40激动剂(当单独或与一种或多种其它别的治疗剂组合使用时)的适宜剂量会取决于要治疗的疾病的类型,抗体的类型,疾病的严重性和病程,施用抗体是预防还是治疗目的,之前的疗法,患者的临床史和对抗体的响应,及主治医师的斟酌。抗体适合于在一次或一系列的治疗中施用于患者。根据疾病的类型和严重性,约1μg/kg至40mg/kg的抗体可以作为初始候选剂量施用于患者,无论是例如通过一次或多次分开的施用或者是通过连续输注。根据上文所述因素,一种典型的日剂量可以在约1μg/kg至100mg/kg或更多的范围中。对于几天或更长时间上的重复施用,根据状况,治疗通常会持续直至疾病症状发生期望的阻抑。此类剂量可间歇施用,例如每周或每三周(例如使得患者接受约2至约20剂,或例如约6剂抗体)。可以施用较高的初始加载剂,接着是较低的一或多剂。然而,其它剂量方案可能是有用的。此疗法的进展易于通过常规技术和测定法来监测。

[0457] 在本公开文本的方法的一些实施方案中,该癌症具有升高水平的T细胞浸润。如本文中使用的,癌症的T细胞浸润可以指癌组织内或以其它方式与癌组织有关的T细胞,诸如肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)的存在。本领域知道在某些癌症中T细胞浸润可能与改善的临床结局有关的(参见例如Zhang et al.,N.Engl.J.Med.348(3):203-213(2003))。在一些实施方案中,该TIL可以是OX40+。在一些实施方案中,该TIL可以是CD4+ OX40+ Foxp3+ Treg或CD4+ OX40+ Foxp3- Teff细胞。

[0458] VII.试剂盒和制品

[0459] 为了在上文所描述或提议的应用中使用,本发明还提供了试剂盒或制品。此类试剂盒可包含至少一种对于检测本文中所描述的标志物基因(例如表3-5中描述的基因)的表达水平特异性的试剂,而且可进一步包括关于进行本文中所描述的方法的指令。

[0460] 在一些实施方案中,本发明提供了包含引物和引物对及探针的组合物和试剂盒,所述引物和引物对容许特异性扩增标志物基因的多核苷酸或其任何特定部分,而所述探针选择性或特异性杂交本文中描述的核酸分子或其任何部分。探针可以用可检测标记物标记,诸如例如放射性同位素,荧光化合物,生物发光化合物,化学发光化合物,金属螯合剂或酶。此类探针和引物可用于检测样品中多核苷酸(诸如与表3-5中所列基因对应的多核苷酸)的存在,及用作检测表达由该多核苷酸编码的蛋白质的细胞的手段。正如本领域技术人

员会理解的,可以基于本文中所提供的序列制备多种不同引物和探针并有效用于扩增,克隆和/或测定mRNA的存在和/或水平。在一些实施方案中,所述试剂盒可进一步包含用于捕捉探针的表面或基片(诸如微阵列),所述探针用于检测扩增的核酸。在一些实施方案中,所述试剂盒包含对于使用qRT-PCR检测一种标志物基因表达水平特异性的至少一个引物对和探针。

[0461] 用于检测标志物基因的蛋白质表达水平的试剂可包含特异性结合由标志物基因编码的蛋白质的抗体。

[0462] 在一些实施方案中,所述试剂盒进一步包含OX40激动剂(例如抗OX40激动性抗体)。所述试剂盒可进一步包括如果患者鉴定为对OX40激动剂治疗响应性的话施用OX40激动剂的指令。

[0463] 所述试剂盒可进一步包含载体,其被隔室化以紧密约束方式容纳一个或多个容器,诸如管形瓶,管等,每个容器装有要在所述方法中使用的分开成分之一。例如,所述容器之一可以装有可检测标记或能可检测标记的探针。此类探针可以是对标志物基因特异性的抗体或多核苷酸。若试剂盒利用核酸杂交来检测靶核酸,则所述试剂盒还可以具有装有用于扩增所述靶核酸序列的核苷酸的容器和/或装有与报告分子(诸如酶标记物,荧光标记物,或放射性同位素标记物)结合的报告分子(诸如生物素结合蛋白,诸如亲合素或链霉亲合素)的容器。

[0464] 典型地,本发明的试剂盒包含上文所描述的容器和一个或多个其它容器,其中装有从商业和使用者观点看需要的材料,包括缓冲剂,稀释剂,滤器,针头,注射器,和印有使用说明书的包装插页。容器上可以存在标签以指出所述组合物用于特定疗法或非治疗性应用,而且还可以指出体内或体外使用的用法,诸如那些上文所描述的。

[0465] 所述试剂盒可进一步包含用于制备组织或细胞样品及自样品制备核酸(诸如mRNA)的一套指令和材料。

[0466] 认为本说明书足以使得本领域技术人员能够实施本发明。根据上述描述,在本文所示和所述之外对本发明的各种更改对本领域技术人员会变得显然,且落在所附权利要求的范围之内。

[0467] 据此通过援引完整收录本文中引用的所有出版物,专利,和专利申请用于所有目的。

实施例

[0468] 通过参考下面的实施例能进一步理解本发明,提供下面的实施例是为了例示而非意图限制。

[0469] 实施例1:OX40激动剂处理调控T细胞活性和抗肿瘤活性

[0470] 已知OX40是一种在活化的CD4 T细胞(Teff)和T调节(Treg)细胞上表达的共刺激分子。已知在TCR刺激存在下OX40的连接经强化Teff细胞活化和抑制Treg细胞的双重机制增强T效应细胞功能。

[0471] 通过OX40激动剂处理增强抗肿瘤免疫是用于治疗癌症的一种有希望的治疗性办法。因此,进行了体外和体内临床前研究来表征OX40激动剂的共刺激活性,评估抗肿瘤功效,及鉴定预测性和药效学(PD)生物标志物。

[0472] 材料和方法

[0473] 体外T细胞共刺激测定法

[0474] 经磁性富集(Miltenyi)自来自健康供体的PBMC分离$CD4^+$ T细胞。用PHA刺激分选的$CD4^+$以诱导OX40表达,接着在IL-2存在下休眠,随后以板结合形式用固定浓度的抗CD3和可变浓度的抗OX40(抗人OX40单抗)再刺激。通过量化ATP水平(Promega)来测量T细胞增殖,并通过ELISA来评估上清液IFN-γ水平。

[0475] 体外Treg阻抑测定法

[0476] 分别经FACS和磁性纯化自健康供体分离$CD4^+CD25^+CD127^-$ Treg和幼稚T细胞。阻抑测定法培养物由Treg和CFSE标记的幼稚$CD4^+$细胞(2份Treg:1份幼稚),作为APC的经过照射的$CD80^+$ $CD32^+$ L细胞,抗CD3,和抗人OX40单抗构成。经FACS量化对幼稚T细胞增殖的阻抑。

[0477] 体内肿瘤研究

[0478] 在C57/Bl6或BalbC小鼠中皮下(CT26,51Blim10)或同位(EMT6,JC)接种同基因肿瘤细胞。对于预测性生物标志物分析,当肿瘤达到体积150-250mm^3时收获它们。对于功效和药效学生物标志物分析,当肿瘤到达体积150-250mm^3时,用10mg/kg对照抗体或鼠抗小鼠OX40单抗处理小鼠,每周2次,持续3周。在第一剂后第2天,第9天,第16天收获肿瘤和外周血。

[0479] 流式细胞术

[0480] 将肿瘤组织切成小块,与胶原酶和DNA酶(Roche)一起温育,并使用温和MACS分离器(Miltenyi)遵循制造商的方案制备单细胞悬浮液。用针对CD45,CD3,CD4,CD8,CD25(均来自BD Biosciences)和Foxp3(eBiosciences)的商品化抗体遵循制造商的说明书实施肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)的表型测定。使用活/死可固定近IR死细胞染色试剂盒(Life Technologies)方案自分析排除死细胞。在BD FACSCanto流式细胞仪上分析染色的细胞。

[0481] 基因表达分析

[0482] 使用mirvana miRNA分离试剂盒(Life Technologies)依照由制造商提供的总RNA分离方案自肿瘤裂解物提取RNA。使用Agilent 2100生物分析仪评估RNA质量。将RNA(200ng)提交一步cDNA合成/预扩增反应,这使用Invitrogen Platinum Taq/逆转录酶酶混合物遵循制造商的方案,只是PCR循环条件自14个预扩增循环改成16个循环(Life Technologies)。扩增后,将样品用TE稀释至四分之一,并使用BioMark™ HD系统在Fluidigm 96.96 Dynamic Arrays上依照制造商的方案及如先前描述的那样(Shames,D.S.,et al.(2013)PLoS ONE 8:e56765)进行qPCR。一式两份运行样品,并通过自每种靶基因的均值减去三种参照基因的均值将循环阈(Ct)值换算成相对表达值(-ΔCt)。下文表6中提供了这些研究中评估的所有基因的列表。

[0483] 表6

[0484]

测定法	基因	测定法	基因	测定法	基因	测定法	基因
1	CD3E	25	CD274	49	CCL5	73	H2-k
2	CD4	26	CD276	50	CCL22	74	Fcgr2b/CD32
3	CD8A	27	PDCD1LG2	51	PVR	75	ICAM1
4	CD8b	28	VTCN1	52	CCR5	76	VCAM1
5	GATA3	29	IL1B	53	CCR7	77	EPCAM
6	TBX21	30	IL2	54	CX3CL1	78	TNFSF4 (OX40L)
7	RORC	31	IL4	55	CXCR3	79	TNFSF9 (4-1BBL)
8	FOXP3	32	IL6	56	VEGFA	80	TNFRSF9 (4-1BB)
9	BTLA	33	IL7	57	CD40	81	HAVCR2
10	CTLA4	34	IL7R	58	MS4A1	82	TNFRSF14
11	PDCD1	35	IL10	59	Fcgr3/CD16	83	FasL
12	CD28	36	IL12A	60	KLRK1	84	CD48
13	CD27	37	IL13	61	TIGIT	85	TNFRSF18 (GITR)

[0485]

14	CD69	38	IL17A	62	IFNa	86	PTPRC
15	ICOS	39	IL33	63	NCAM1	87	PGE2/PGES2
16	EOMES	40	CSF2	64	CD83	88	PTGER4
17	CD226	41	IFNg	65	CD209a	89	IDO1
18	LAG3	42	TGFB1	66	PDCA1	90	LGALS9
19	TNFRSF4	43	TNF	67	Zbtb46	91	MAP4K1
20	GZMA	44	IL2RA	68	PTGS2	92	IL9
21	GZMB	45	CXCL1	69	ARG1	93	SP2
22	PRF1	46	CXCL9	70	ITGAM	94	YWHAZ
23	CD80	47	CXCL10	71	H2-d	95	GUSb
24	CD86	48	CCL2	72	H2-aa	96	Fcgr1/CD64

[0486] 数据分析

[0487] 对于预测性生物标志物评估，将每种基因的表达针对中值表达标准化。选择在更

大响应性(EMT6和CT26)和更小响应性(JC和51Blim10)模型之间至少显示平均2倍统计学显著(Student t检验,$p<0.05$)差异表达的基因用于下游分析。使用Cluster v3.0用完全连锁方法对中值集中数据进行分级聚簇,并使用Treeview(Eisen,M.B.,et al.(1998)Proc.Natl.Acad.Sci.95:14863-8)显现。

[0488] 结果

[0489] 已知OX40在小鼠和人肿瘤中的Teff和Treg细胞上高表达。照此,调控OX40活性可提供一种在癌症中调控T细胞功能的手段,即用于癌症免疫疗法。因此,检查了在体外OX40激动剂处理对T细胞功能的影响。

[0490] 自PBMC分离分离的$CD4^+$ T细胞,刺激以诱导OX40表达,然后在激动性抗人OX40单抗存在下用抗CD3再刺激,如上文描述的。图1A和1B证明与对照处理相比,T细胞增殖(图1A)和IFNγ生成(图1B)均通过抗OX40处理得到增强。

[0491] 另外,在上文描述的体外Treg阻抑测定法中发现抗OX40处理降低Treg活性(图2)。这些结果证明OX40激动剂处理能够调控数项至关紧要的T细胞功能。

[0492] 接下来在数种同基因小鼠肿瘤模型中分析OX40激动剂处理以检查在体内OX40激动作用是否对肿瘤生长有影响。给小鼠接种多种同基因肿瘤细胞类型以形成肿瘤,并且一旦这些肿瘤达到阈大小,就用鼠抗小鼠OX40单抗或对照抗体处理小鼠,如上文描述的。

[0493] 如图3A-3C中显示的,抗OX40激动剂处理在数种肿瘤模型中引起剧烈缩小和持久消退,包括EMT6乳腺(图3A),Cloudman黑素瘤(图3B),和CT26结直肠癌(CRC)(图3C)肿瘤模型。与之对比,其它小鼠肿瘤模型显示更小的对处理的响应性,诸如MC38 CRC(图4A),51Blim10 CRC(图4B),和JC乳腺(图4C)肿瘤模型。这些结果证明OX40激动剂处理在小鼠肿瘤模型中的差异抗肿瘤活性。然而,OX40激动剂处理在数种肿瘤模型中导致抗肿瘤活性,包括持久肿瘤消退。

[0494] 实施例2:肿瘤中与基因表达有关的基线免疫功能可能预测OX40激动剂处理的差异抗肿瘤活性

[0495] 因为OX40激动剂处理在各种肿瘤模型中导致差异响应性的观察结果,所以接下来检查超过90种免疫相关基因的表达,比较发现是对OX40激动剂处理更大响应性的肿瘤模型中的基因表达与发现是更小响应性的肿瘤模型中的基因表达。如上文描述的,当肿瘤达到阈大小时,分离这些样品,之后是OX40激动剂的任何处理。

[0496] 如图5中显示的,EMT6和CT26肿瘤中某些免疫激活和Th1标志物的更高表达可能与更好的响应性有关。例如,CD8,IFNg,GZMB,PRF1,和PDCA1的更高表达可能与更好的对抗OX40处理的响应性有关。另外,CXCL9,PTPRC,IL7R,KLRK1,和CXCL1的更高表达可以也与更好的对抗OX40处理的响应性有关。

[0497] 与之对比,CCL2,GATA3,IL13,VTCN1,和CSF2的更高表达可能与差的对抗OX40处理的响应性有关,但是这些基因的更低表达可能与更好的对抗OX40处理的响应性有关。下文在表7中列出了在响应性和非响应性肿瘤类型之间差异表达的基因。如表7中显示的,将发现是当以更高水平表达时与更好的响应性有关联的基因归类为正预测器,而将发现是当以更高水平表达时与差的响应性有关联的基因归类为负预测器。这些负预测器可能与当以更低水平在肿瘤中表达时更好的响应性有关联。

[0498] 表7:用于预测性生物标志物评估的差异表达基因

[0499]

基因	预测器
CSF2	负
CCL22	负
GATA3	负
CD8a	正
CD8b	正
H2-d	正
CTLA4	正
CD64	正
CXCL9	正
IFNg	正
IDO1	正
GZMA	正
GZMB	正
PRF1	正
PDCA1	正
KLRK1	正
PTPRC	正
CXCL1	正
ITGAM	正
IL7R	正
IL13	负
EPCAM	负
VTCN1	负

[0500] 总之,这些结果指示特定基因的表达水平可能与对OX40激动剂处理的响应性有关。

[0501] 实施例3:OX40激动剂处理在不同肿瘤模型中诱导免疫调控

[0502] 在基因表达以外,接下来在多种肿瘤模型中检查响应OX40激动剂处理的免疫调控的其它参数。

[0503] 图6A和6B显示在EMT6肿瘤模型中抗OX40处理对外周血细胞的剂量依赖性影响。使用鼠抗小鼠OX40单抗的抗OX40处理导致外周Treg细胞的剂量依赖性减少(图6A)和外周CD8 T细胞增殖的剂量依赖性升高(图6B)。

[0504] 还分析了肿瘤中的T细胞亚群。抗OX40处理在显示更好的对抗OX40处理的响应性的EMT6乳腺肿瘤模型中引起Treg细胞减少(图7A)。重要的是,抗OX40处理在EMT6模型中诱导CD8肿瘤浸润物的持久增多(图7B)。在对抗OX40处理的响应性更小的JC乳腺肿瘤模型中,抗OX40抗体也导致JC肿瘤中的Treg细胞减少(图8A)。然而,JC肿瘤中的CD8 T细胞显示比EMT6细胞中更加轻微的增多(图8B)。

[0505] 还在这些肿瘤模型中检查了免疫激活的特定标志物的基因表达。如图9A-9D中显示的,数种基因标志物的表达在两种肿瘤模型中均与药效学(PD)活性有关,其中EMT6模型

中的活性与JC模型相比略微升高。这些基因标志物包括IFNg(图9A)，粒酶A(图9B)，穿孔蛋白(图9C)，和TNFa(图9D)。表8列出了这些实验中鉴定的PD活性的标志物。

[0506] 表8:PD活性的标志物

[0507]

ARG1	ICAM1
CCL2	IDO1
CCL22	IFNg
CCL5	IL10
CCR5	IL12A (TDO2)
CD226	IL13
CD27	IL2
CD274	IL7R
CD28	ITGAM
CD3E	KLRK1
CD40	LAG3

[0508]

CD8A	MAP4K1
CD8b	MS4A1
CXCL10	PDCD1
CXCL9	PDCD1LG2
EOMES	PRF1
FasL	PTPRC
Fcgr1/CD64	TNF
FOXP3	TNFRSF14
GZMA	TNFRSF9
GZMB	TNFSF4
HAVCR2	

[0509] 这些结果提示与免疫激活有关的基因在EMT6和JC肿瘤二者中均受抗OX40诱导，但是这种表达升高在JC肿瘤中可能没有达到抗肿瘤活性所需要的阈。重要的是，这些结果鉴定能在响应性和非响应性肿瘤二者中作为PD活性的标志物使用的基因。

[0510] 其它与抗原呈递，共刺激，和IFNg应答有关的基因在EMT6肿瘤中差异上调(图10A-10D)。这些基因标志物包括H2-aa(图10A)，CD86(图10B)，ICOS(图10C)，和CXCR3(图10D)。表9列出了这些实验中鉴定的对OX40激动剂处理的响应性的标志物。

[0511] 表9:响应性的标志物

[0512]

BTLA	Fcgr2b/CD32
CD4	Fcgr3/CD16
CD69	H2-aa
CD80	H2-d
CD83	H2-k
CD86	ICOS
CSF2	IL10
CTLA4	PDCA1
CXCR3	TNFRSF18

[0513] 这些结果指示与JC肿瘤相比EMT6肿瘤中通过抗OX40(鼠抗小鼠OX40单抗)实现的增强的PD调控可能与更好的抗肿瘤应答有关。而且,这些结果鉴定能作为对OX40激动剂处理的响应性的标志物使用的基因。

[0514] 总之,这些结果证明OX40激动剂在临床前系统中诱导有力的T细胞活化且促进抗肿瘤免疫和功效。另外,这些研究中鉴定的生物标志物可用于确认作用机制,获悉剂量发现,及在临床试验中指导患者和适应症选择。

[0515] 通过援引将本文中引用的所有专利,专利申请,文件,和论文完整收入本文。

[0516] 本公开涉及下述实施方案。

[0517] 1.一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

[0518] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组;并

[0519] (b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

[0520] 2.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:

[0521] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组;并

[0522] (b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平高于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

[0523] 3.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比升高的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,H2-d,CTLA4,CD64,CXCL9,IFNg,IDO1,GZMA,GZMB,PRF1,PDCA1,KLRK1,PTPRC,CXCL1,ITGAM,和IL7R组成的组。

[0524] 4.实施方案1-3任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD8a,CD8b,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,和PDCA1组成的组。

[0525] 5.实施方案1-3任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因选自由H2-d,

CTLA4,CXCL9,PTPRC,IL7R,KLRK1,和CXCL1组成的组。

[0526] 6.实施方案1-3任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD64,IDO1,和ITGAM组成的组。

[0527] 7.一种用于预测具有癌症的受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

[0528] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并

[0529] (b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为响应性或非响应性受试者,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比降低指示该受试者可能是对OX40激动剂治疗响应性的。

[0530] 8.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括:

[0531] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组;并

[0532] (b)如果自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平低于参照的话,对该受试者施用有效量的OX40激动剂。

[0533] 9.一种用于在受试者中治疗癌症或延迟癌症进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的OX40激动剂,其中自该受试者获得的包含白细胞的样品具有与参照相比降低的一种或多种标志物基因的表达,所述一种或多种标志物基因选自由CSF2,CCL22,EPCAM,GATA3,IL13,和VTCN1组成的组。

[0534] 10.一种用于监测OX40激动剂治疗的药效学活性的方法,其包括:

[0535] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由ARG1,CCL2,CCL22,CCL5,CCR5,CD226,CD27,CD274,CD28,CD3E,CD40,CD8A,CD8b,CXCL10,CXCL9,EOMES,FasL,Fcgr1/CD64,FOXP3,GZMA,GZMB,HAVCR2,ICAM1,IDO1,IFNg,IL10,IL12A(TDO2),IL13,IL2,IL7R,ITGAM,KLRK1,LAG3,MAP4K1,MS4A1,PDCD1,PDCD1LG2,PRF1,PTPRC,TNF,TNFRSF14,TNFRSF9,和TNFSF4组成的组;并

[0536] (b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平确定该治疗为展现药效学活性,其中该一种或多种标志物基因的表达水平与该参照相比升高指示对该OX40激动剂治疗的药效学活性。

[0537] 11.实施方案10的方法,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD3,CD8,IFNg,GZMA,GZMB,PRF1,TNFa,PDCD1,和CD274组成的组。

[0538] 12.一种用于监测受试者对OX40激动剂治疗的响应性的方法,其包括:

[0539] (a)测量自该受试者获得的包含白细胞的样品中一种或多种标志物基因的表达水平,其中该受试者已经用OX40激动剂治疗,且其中所述一种或多种标志物基因选自由BTLA,CD4,CD69,CD80,CD83,CD86,CSF2,CTLA4,CXCR3,Fcgr2b/CD32,Fcgr3/CD16,H2-aa,H2-d,H2-k,ICOS,IL10,PDCA1,和TNFRSF18组成的组;并

[0540] (b)基于与参照相比自该受试者获得的该样品中所述一种或多种标志物基因的表达水平将该受试者归类为对所述治疗响应性或非响应性的,其中该一种或多种标志物基因

的表达水平与该参照相比升高指示响应性受试者。

[0541] 13.实施方案12的方法,其中所述一种或多种标志物基因选自由CD80,CD86,ICOS,H2-aa,和CXCR3组成的组。

[0542] 14.实施方案12或实施方案13的方法,其中响应性包含免疫激活和/或治疗功效。

[0543] 15.实施方案1-14任一项的方法,其中该白细胞在自该受试者获得的肿瘤样品中。

[0544] 16.实施方案1-14任一项的方法,其中该白细胞在自该受试者获得的外周血样品中。

[0545] 17.实施方案1-16任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因的表达水平是针对该样品中参照基因的表达水平标准化的。

[0546] 18.实施方案17的方法,其中该参照基因是持家基因。

[0547] 19.实施方案1-18任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因的表达水平是mRNA表达水平。

[0548] 20.实施方案19的方法,其中该mRNA表达水平是通过选自由定量PCR,半定量PCR,核苷酸微阵列,RNA-seq,原位杂交,和Northern印迹组成的组的测定法测量的。

[0549] 21.实施方案1-18任一项的方法,其中所述一种或多种标志物基因的表达水平是蛋白质表达水平。

[0550] 22.实施方案21的方法,其中该蛋白质表达水平是通过Western印迹,肽微阵列,免疫组织化学,流式细胞术,或质谱术测量的。

[0551] 23.实施方案1-22任一项的方法,其中该癌症选自由结直肠癌,非小细胞肺癌,肾细胞癌,膀胱癌,卵巢癌,成胶质细胞瘤,成神经细胞瘤,黑素瘤,乳腺癌,胃癌,和肝细胞癌组成的组。

[0552] 24.实施方案23的方法,其中该乳腺癌为三重阴性乳腺癌。

[0553] 25.实施方案1-24任一项的方法,其中该OX40激动剂是抗体。

[0554] 26.实施方案25的方法,其中该抗体是单克隆抗体。

[0555] 27.实施方案25的方法,其中该抗体是人源化或人抗体。

[0556] 28.实施方案25的方法,其中该抗体包含IgG1 Fc区。

[0557] 29.实施方案25的方法,其中该抗体包含IgG4 Fc区。

[0558] 30.实施方案25的方法,其中该抗体包含包含降低对Fc受体的结合的突变的Fc区。

[0559] 31.实施方案25的方法,其中该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2,8或9的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3,10,11,12,13或14的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4,15或19的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7,22,23,24,25,26,27或28的HVR-L3。

[0560] 32.实施方案25的方法,其中该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的HVR-L3。

[0561] 33.实施方案25的方法,其中该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;

(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:26的HVR-L3。

[0562] 34.实施方案25的方法,其中该抗体包含(a)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的HVR-H1;(b)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的HVR-H2;(c)包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的HVR-H3;(d)包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的HVR-L1;(e)包含氨基酸序列SEQ ID NO:6的HVR-L2;和(f)包含氨基酸序列SEQ ID NO:27的HVR-L3。

[0563] 35.实施方案25的方法,其中该抗体是MEDI6469或MEDI0562。

[0564] 36.实施方案1-24任一项的方法,其中该OX40激动剂包含OX40L的一个或多个胞外域。

[0565] 37.实施方案1-24任一项的方法,其中该OX40激动剂是MEDI6383。

序列表

<110>豪夫迈·罗氏有限公司

<120> 用于OX40激动剂治疗的功效预测和评估的方法和生物标志物

<130> 146392028940

<140> 未指派

<141> 随本文

<150> US 62/074,612

<151> 2014-11-03

<160> 226

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 249

<212> PRT

<213> 人(Homo sapiens)

<400> 1

```
Leu His Cys Val Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His
1               5                  10                  15
Glu Cys Arg Pro Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln
            20                  25                  30
Asn Thr Val Cys Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val
        35                  40                  45
Ser Ser Lys Pro Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Glu Arg Lys Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg
65                  70                  75                  80
Cys Arg Ala Gly Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp
                85                  90                  95
Cys Ala Pro Cys Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala
            100                 105                 110
Cys Lys Pro Trp Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln
        115                 120                 125
Pro Ala Ser Asn Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro
    130                 135                 140
Ala Thr Gln Pro Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr
145                 150                 155                 160
Val Gln Pro Thr Glu Ala Trp Pro Arg Thr Ser Gln Gly Pro Ser Thr
                165                 170                 175
Arg Pro Val Glu Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly
```

180 185 190

Leu Gly Leu Val Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala

195 200 205

Leu Tyr Leu Leu Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys

210 215 220

Pro Pro Gly Gly Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala

225 230 235 240

Asp Ala His Ser Thr Leu Ala Lys Ile

245

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 2

Asp Ser Tyr Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 3

Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Glu

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 4

Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 5
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10
<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 6
Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser
1 5
<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 7
Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 8
Asp Ala Tyr Met Ser
1 5
<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的构建物
<400> 9
Glu Ser Tyr Met Ser
1 5
<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 10
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 11
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 11
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 12
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的构建物
<400> 13
Asp Met Tyr Pro Asp Ser Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 14
Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 15
Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Ala
1 5
<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 16
Ala Pro Arg Trp Tyr Ala Ser Val
1 5
<210> 17
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 17
Ala Pro Arg Trp Ala Phe Ser Val
1 5
<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 18
Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val
1 5
<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 19
Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val
1 5
<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 20
Ala Pro Arg Ala Tyr Phe Ser Val
1 5
<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 21
Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 22
Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Ala Thr
1 5
<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 23
Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro Thr
1 5
<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 24
Gln Gln Gly Ala Thr Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 25
Gln Gln Gly His Ala Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 26
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 26
Gln Gln Ala His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 27
Gln Gln Gly His Thr Leu Ala Pro Thr
1 5
<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 28
Gln Ala Gly His Thr Leu Pro Pro Thr
1 5
<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 29
Asn Tyr Leu Ile Glu
1 5
<210> 30
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 30
Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 31
Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Ala Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 32
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 32
Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Gln Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 33
Asp Arg Leu Asp Tyr
1 5
<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 34
Ala Arg Leu Asp Tyr
1 5
<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 35
Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5
<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 36
Asp Arg Ala Asp Tyr
1 5
<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 37
His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr Ile Val
1 5 10
<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 38
His Gly Thr Asn Leu Glu Asp
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 39
His Gly Thr Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 40
His Gly Thr Asn Leu Glu Glu
1 5
<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 41
His Gly Thr Asn Leu Glu Gln
1 5
<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 42
Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 43
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 43
Ala His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 44
Val Ala Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 45
Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 46
Val His Tyr Ala Ala Phe Pro Tyr Thr
1 5
<210> 47
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 47
Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr Thr
1 5
<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 48
Val His Tyr Ala Gln Phe Ala Tyr Thr
1 5
<210> 49
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 49
Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Ala Thr
1 5
<210> 50
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 50
Asp Tyr Gly Val Leu
1 5
<210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 51
Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 52
Glu Glu Met Asp Tyr
1 5
<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 53
Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe Leu Asn
1 5 10
<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 54
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5
<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 55
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 56
<211> 117
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 56

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

<210> 57
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 57

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 58
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 58

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

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 60

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 60

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 61

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

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

<210> 62
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 62

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

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的构建物
<400> 63

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

<210> 64
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 64

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

115

<210> 65
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 65

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

<210> 66
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 66

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

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 67

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

<210> 68
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 68

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

35 40 45

Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 69

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 70
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 70

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

<210> 71
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 71

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

<210> 72
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 72

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

<210> 73
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 73

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 74
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Ala Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 75
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 76
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 76

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

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 77

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

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

<210> 78
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 78
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 79

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

<210> 80
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 80

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 81

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

<210> 82
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Ser Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 83
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 84
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ala
20 25 30

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

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 85

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

<210> 86
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 86

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

<210> 87

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 87

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

<210> 88

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 88

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

<210> 89
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 89

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Ala Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 90
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 90

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

<210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 91

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

35 40 45

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

<210> 92
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 92

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

<210> 93
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 93

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

<210> 94
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 95

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

<210> 96
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 96

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 97

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

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 98

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 99

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

<210> 100
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 100

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

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

<210> 101
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 101
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 102
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的构建物
<400> 102

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

<210> 103
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 103

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

<210> 104
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 104

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

<210> 105
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 105

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 106
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Ala Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 107
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 107
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

<210> 108
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ala Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 109

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

<210> 110

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 110

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

<210> 111

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 111

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

<210> 112
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 112

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

Val Leu Ala Ala Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 113
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 113
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Glu Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 115

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

<210> 116
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 116

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

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

<210> 117
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 117

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

<210> 118
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的构建物
<400> 118

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

<210> 119
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 119

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

<210> 120
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 120

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

<210> 121
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 121

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 122
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 122

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

<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 123

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 124
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 124
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 125
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 125
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 126
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 126
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 127
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的构建物
<400> 127

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

<210> 128
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 128

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

<210> 129

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 129

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

<210> 130
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 130

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

Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 131
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 131
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 132
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 133
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 133

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

<210> 134
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 134

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

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

<210> 135
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 135

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

<210> 136
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 136

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

<210> 137
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 137

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

<210> 138
<211> 114
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 138

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

<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 139

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

100 105

<210> 140
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 140

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

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 141

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 142
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 142
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 143
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 143
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Phe Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 144
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 144

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Ser

<210> 145
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 145

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

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

<210> 146
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 146
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 147
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的构建物
<400> 147

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

<210> 148
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 148

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

<210> 149
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 149

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

<210> 150
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 150

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

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser
<210> 151
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 151
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Ala Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 152
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 152
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 153

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

<210> 154
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 154

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

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

<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Ala Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 156

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

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 157

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

<210> 158

<211> 114

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 158

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

<210> 159
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 159

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 160
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 160

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

<210> 161
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 161

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val His Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 162
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 162
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ile Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 163
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 163
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 164
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 164

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

<210> 165
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 165

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

<210> 166
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 166
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Gly Val Leu Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser

<210> 167
<211> 107
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 167

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

<210> 168
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 168

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

Ser

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 169

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

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

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

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 170

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 170

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Met Ile Trp Ser Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Glu Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser
<210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 172
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 1
<223> Xaa = D 或 E
<220>
<221> 变异
<222> 2

<223> Xaa = S 或 A
<400> 172
Xaa Xaa Tyr Met Ser
1 5
<210> 173
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 6
<223> Xaa = N 或 S
<220>
<221> 变异
<222> 7
<223> Xaa = A 或 G
<220>
<221> 变异
<222> 8
<223> Xaa = D 或 S
<220>
<221> 变异
<222> 9
<223> Xaa = A 或 S
<400> 173
Asp Met Tyr Pro Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 5

<223> Xaa = Y 或 A
<220>
<221> 变异
<222> 6
<223> Xaa = A 或 F
<220>
<221> 变异
<222> 7
<223> Xaa = S 或 A
<220>
<221> 变异
<222> 8
<223> Xaa = A 或 V
<400> 174
Ala Pro Arg Trp Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5
<210> 175
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 2
<223> Xaa = A 或 Q
<220>
<221> 变异
<222> 3
<223> Xaa = A 或 G
<220>
<221> 变异
<222> 4
<223> Xaa = A 或 H
<220>
<221> 变异
<222> 5
<223> Xaa = A 或 T
<220>

<221> 变异
<222> 6
<223> Xaa = A 或 L
<220>
<221> 变异
<222> 7
<223> Xaa = A 或 P
<220>
<221> 变异
<222> 8
<223> Xaa = A 或 P
<400> 175
Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr
1 5
<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 9
<223> Xaa = T, A 或 Q
<400> 176
Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Asp Xaa Tyr Tyr Ser Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 7
<223> Xaa = S, E, 或 Q
<400> 177

His Gly Thr Asn Leu Glu Xaa
1 5

<210> 178
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<220>
<221> 变异
<222> 1
<223> Xaa = V 或 A
<220>
<221> 变异
<222> 2
<223> Xaa = H 或 A
<220>
<221> 变异
<222> 9
<223> Xaa = Y 或 A
<400> 178
Xaa Xaa Tyr Ala Gln Phe Pro Tyr Xaa
1 5

<210> 179
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 179
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Phe Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Ala Tyr Phe Cys Gln Gln Gly His Thr Leu Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 180
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 180
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Thr Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Met Tyr Pro Asp Asn Gly Asp Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Glu Lys Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Phe Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 181
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 181
Asp Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Thr Val Ser Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 182
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 182

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

<210> 183
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 183

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Arg Tyr Ser Gln Val His Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 184
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 184
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95
Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 185
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Ala Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
85 90 95
Tyr Asn His Pro Thr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 186
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Thr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Tyr Asp Asn Val Met Gly Leu Tyr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

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

<210> 187
<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 187

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 188
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 188

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

<210> 189

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 189

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

<210> 190

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 190

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

<210> 191
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 191

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 192
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 192

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

<210> 193
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 193

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Arg
85 90 95

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

<210> 194
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 194

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Tyr Glu Phe Pro Ser His
20 25 30

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

Ala Ala Ile Asn Ser Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Met
50 55 60

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

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

Ala Arg His Tyr Asp Asp Tyr Tyr Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 195

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

<210> 196
<211> 469
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 196

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Thr Cys Asn Val
210 215 220
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465

<210> 197
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 197

Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His
1 5 10 15
Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp
35 40 45
Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60
Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110
Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr
115 120 125
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
195 200 205
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210 215 220
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 198
<211> 138
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 198

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

<210> 199
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 199

Met Arg Pro Ser Ile Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Phe Trp Leu His
1 5 10 15
Gly Ala Gln Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30
Ala Ser Leu Gly Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Asn Lys Tyr Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro
50 55 60
Arg Leu Leu Ile His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser
85 90 95
Asn Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp
100 105 110
Asn Leu Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
115 120 125

<210> 200
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 200

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

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物

<400> 201

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

<210> 202

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的构建物

<400> 202

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

<210> 203

<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 203

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

<210> 204
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 204

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

Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 205

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

<210> 206
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 206

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 207
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 207

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Asn Tyr Tyr Gly Ser Ser Leu Ser Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 208

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

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

<210> 209
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 209

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

<210> 210
<211> 108

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 210

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

<210> 211
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 211

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

100 105

<210> 212
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 212

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

<210> 213
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Lys Asp Tyr
20 25 30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Gly Ile Tyr Pro Asn Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

<210> 214
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 214
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 215
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 215
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
1 5 10

<210> 216
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 216
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 217
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 217
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 218
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 218
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 219
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 219
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 220
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 220
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 221
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 221
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 222
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 222
Asp Met Tyr Pro Asp Ala Ala Ala Ala Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15
Glu
<210> 223
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 223
Ala Pro Arg Trp Ala Ala Ala Ala
1 5
<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 224
Gln Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Thr
1 5
<210> 225

<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 225

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

<210> 226
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的构建物
<400> 226

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

Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Leu Ala Pro Arg Trp Tyr Phe Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

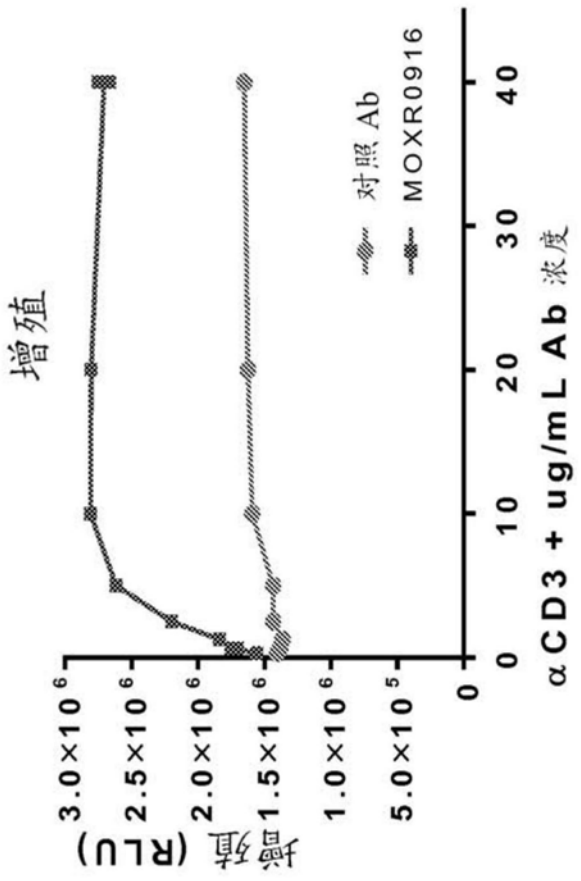

增殖
增殖 (RLU)
3.0×10^6
2.5×10^6
2.0×10^6
1.5×10^6
1.0×10^6
5.0×10^5
0
0
10
20
30
40
αCD3 + ug/mL Ab 浓度
对照 Ab
MOXR0916

图1A

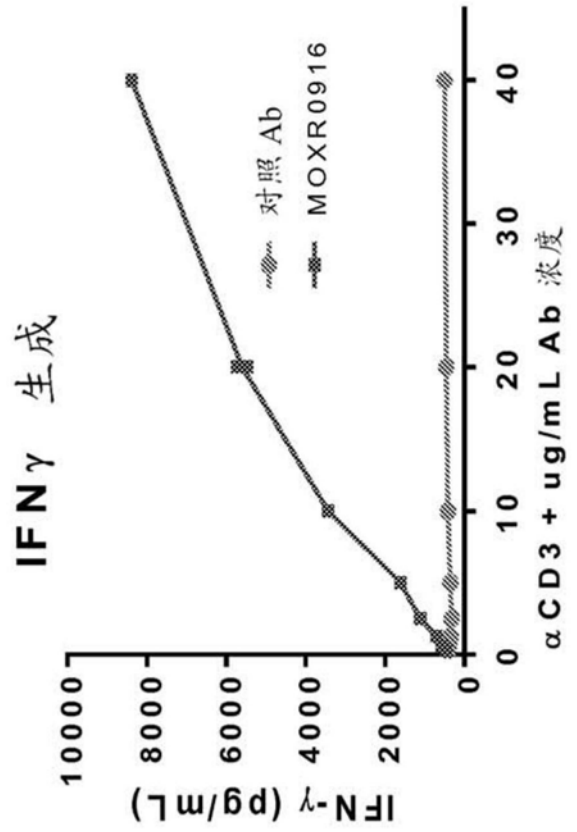

IFNγ 生成
IFN-γ (pg/mL)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
10
20
30
40
αCD3 + ug/mL Ab 浓度
对照 Ab
MOXR0916

图1B

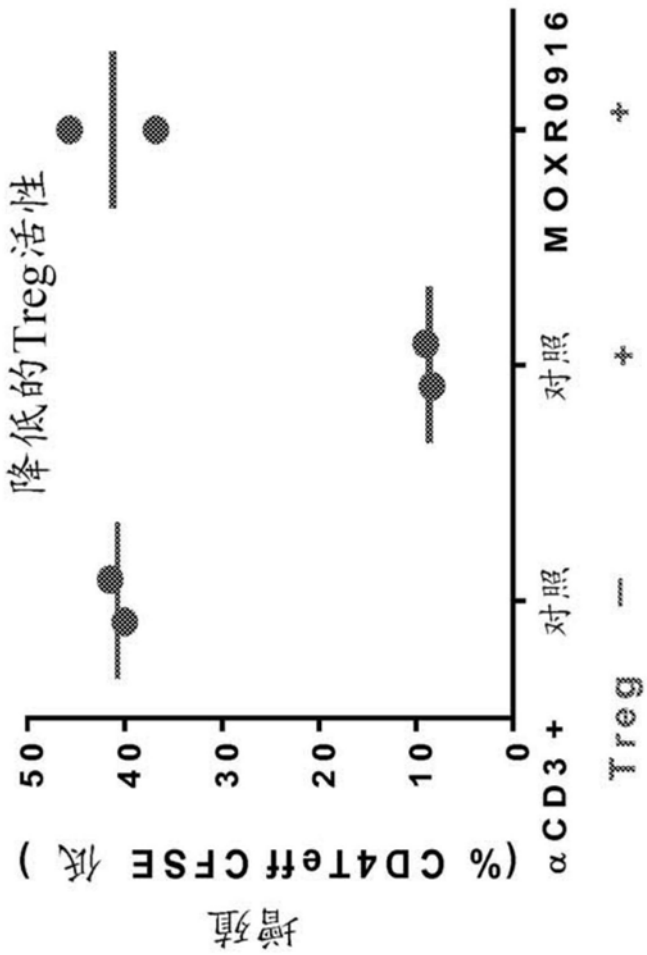

降低的Treg活性
增殖
(% CD4Teff CFSE 低)
50
40
30
20
10
0
αCD3 +
对照
Treg
—
+
对照
+
MOXR0916
+

图2

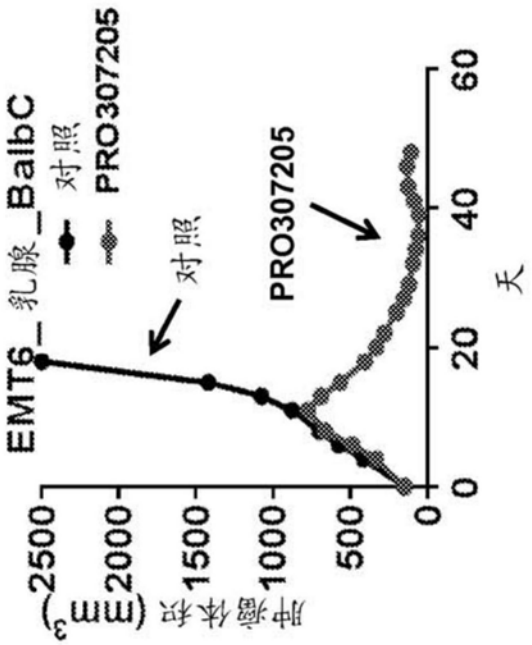

EMT6_乳腺_BalbC
对照
PRO307205
对照
PRO307205
肿瘤体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图3A

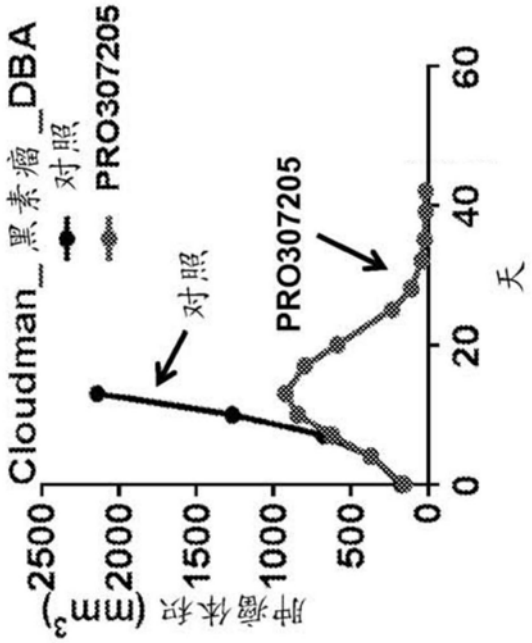

Cloudman_黑素瘤_DBA
对照
PRO307205
对照
PRO307205
肿瘤体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图3B

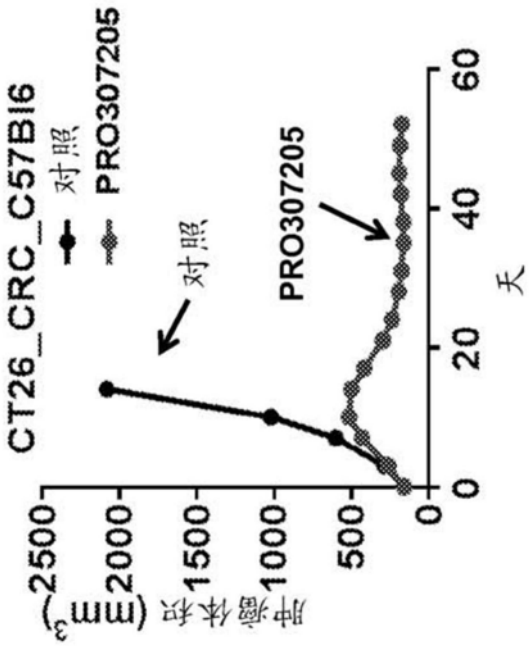

CT26_CRC_C57B16
对照
PRO307205
对照
PRO307205
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图3C

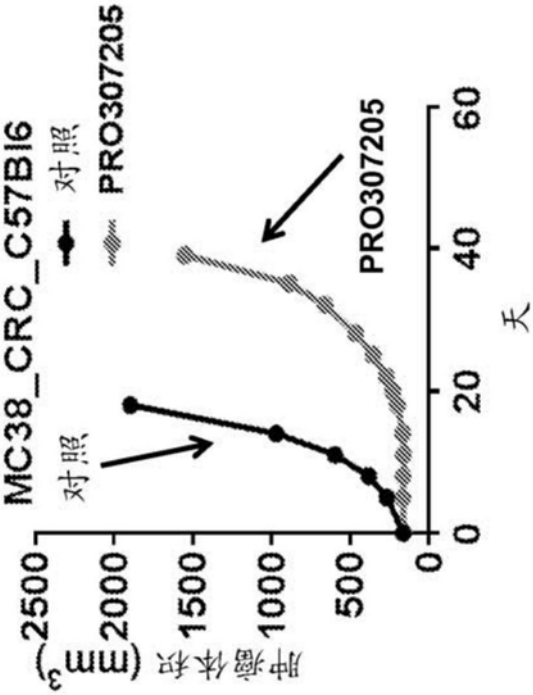

MC38_CRC_C57B16
对照
PRO307205
对照
PRO307205
肿瘤体积 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图4A

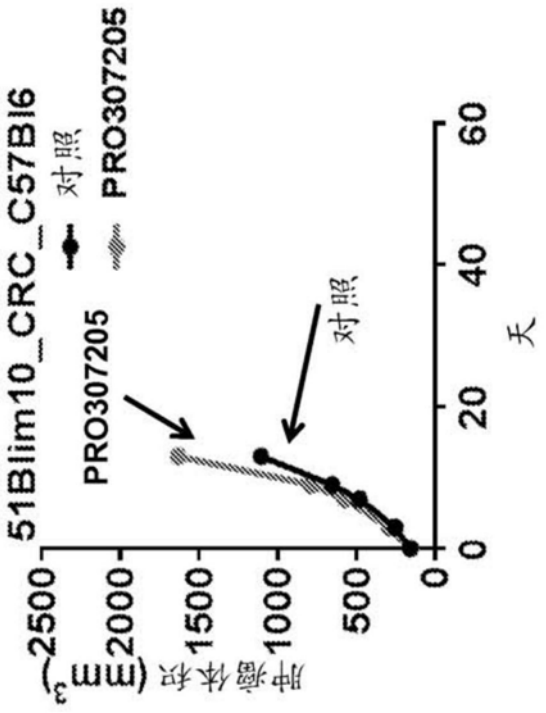

51Blim10_CRC_C57Bl6
对照
PRO307205
PRO307205
对照
肿瘤体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图4B

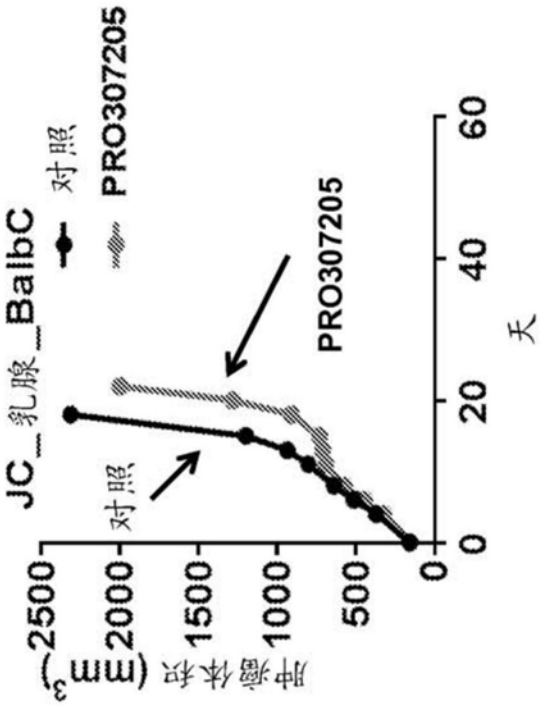

JC_乳腺_BalbC
对照
PRO307205
对照
PRO307205
肿瘤体积 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
天

图4C

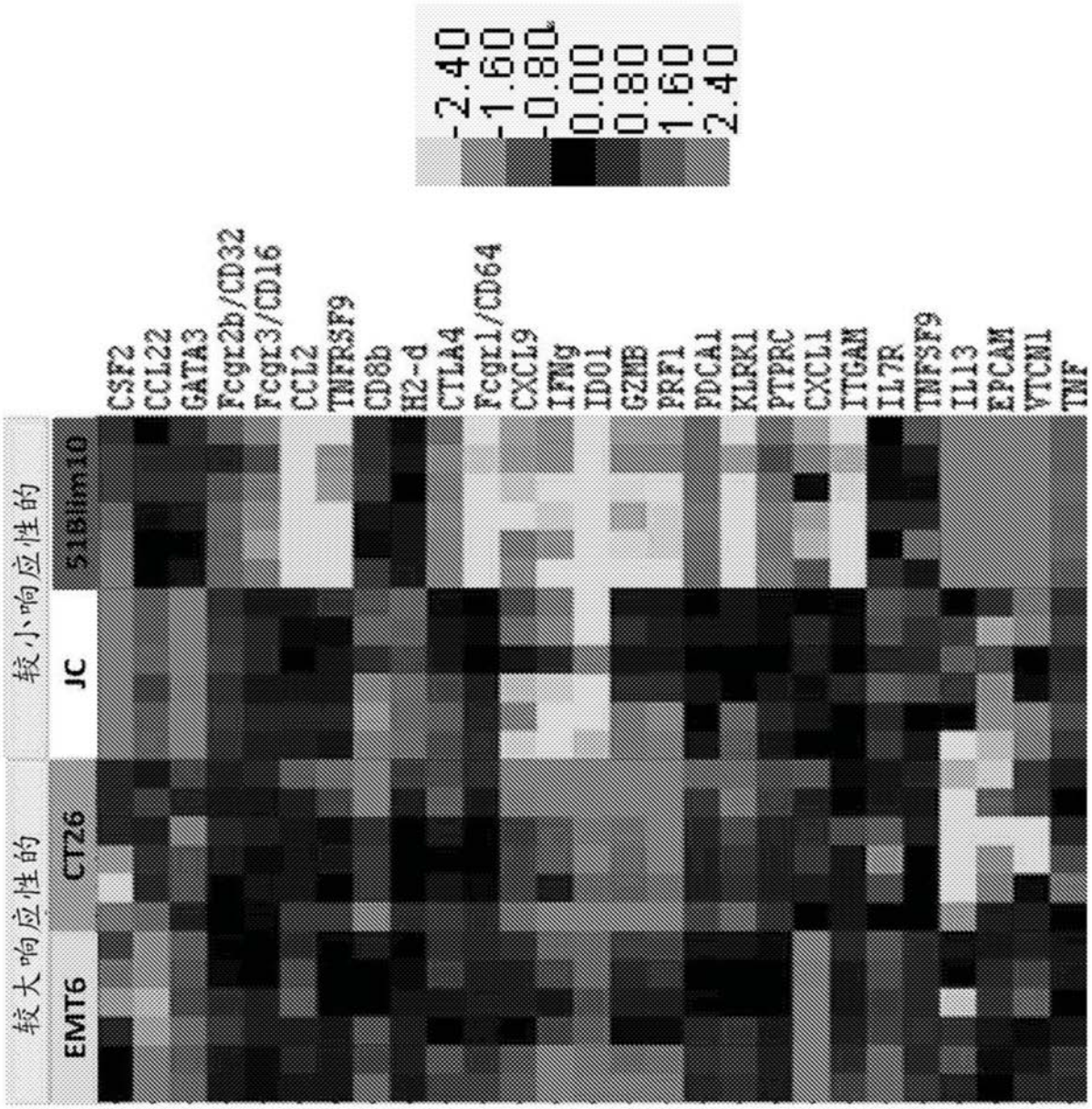

-2.40
-1.60
-0.80
0.00
0.80
1.60
2.40
CSF2
CCL22
GATA3
Fcgr2b/CD32
Fcgr3/CD16
CCL2
TNFRSF9
CD8b
H2-d
CTLA4
Fcgr1/CD64
CXCL9
IFNg
IDO1
GZMB
PRF1
PDCA1
KLRK1
PTPRC
CXCL1
ITGAM
IL7R
TNFSF9
IL13
EPCAM
VTCN1
TNF
较小响应性的
51Blim10
JC
较大响应性的
CT26
EMT6

图5

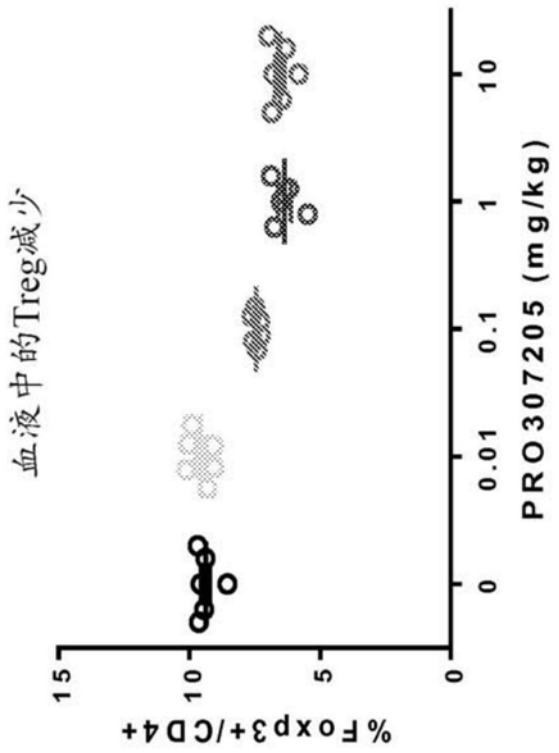

血液中的Treg减少
% Foxp3+/CD4+
15
10
5
0
0
0.01
0.1
1
10
PRO307205 (mg/kg)

图6A

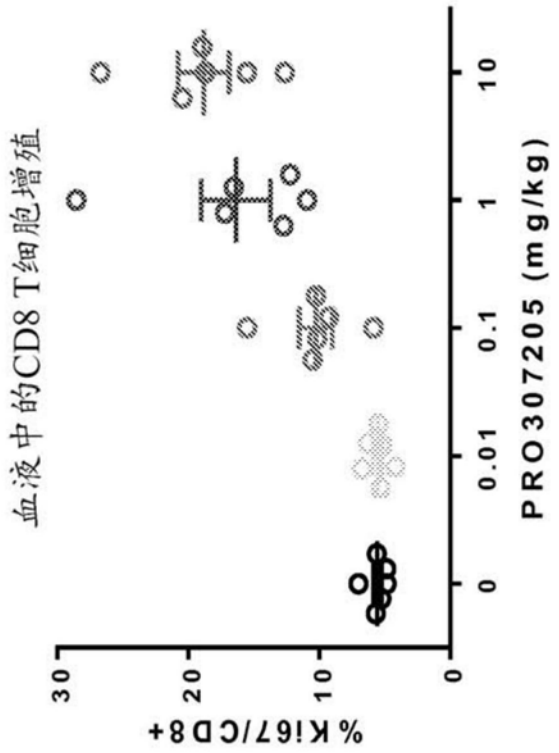

血液中的CD8 T细胞增殖
% Ki67/CD8+
30
20
10
0
0
0.01
0.1
1
10
PRO307205 (mg/kg)

图6B

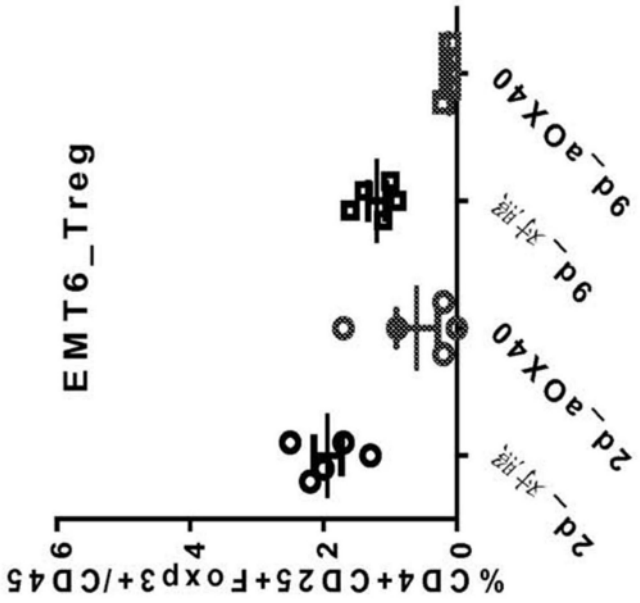

EMT6_Treg
%CD4+CD25+Foxp3+/CD45
0
2
4
6
9d_aOX40
9d_对照
2d_aOX40
2d_对照

图7A

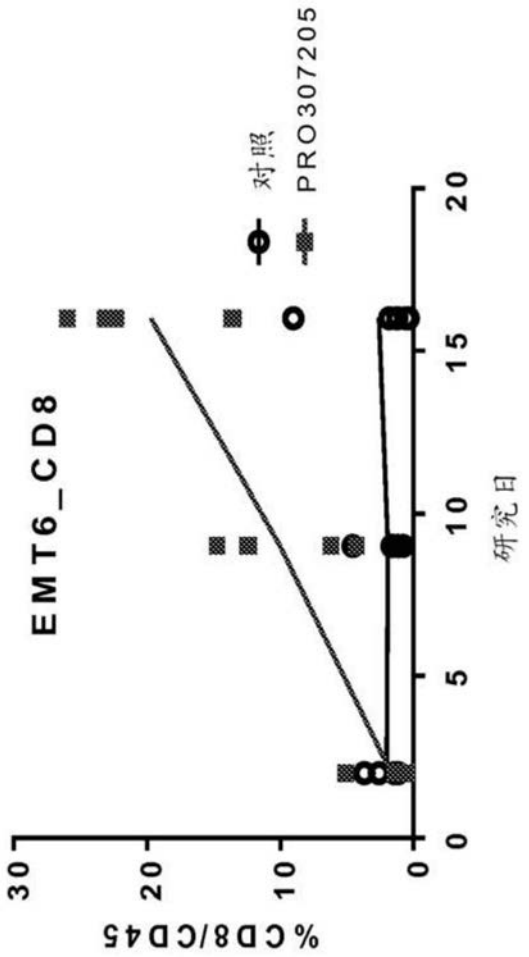

EMT6_CD8
%CD8/CD45
0
10
20
30
0
5
10
15
20
研究日
对照
PRO307205

图7B

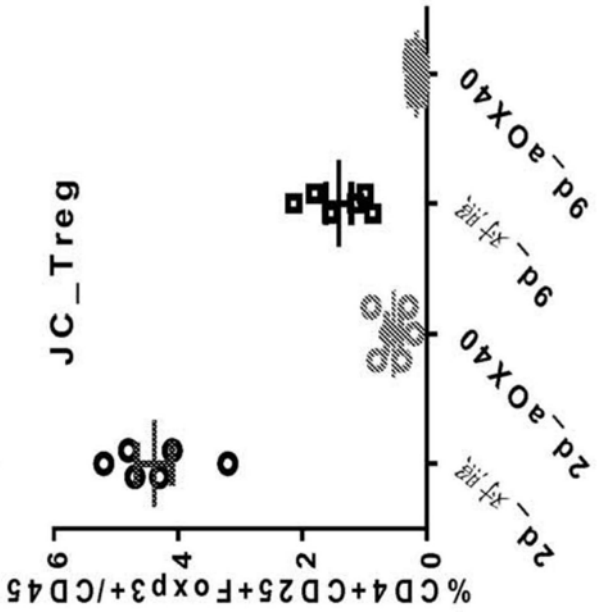

JC_Treg
%CD4+CD25+Foxp3+/CD45
0
2
4
6
9d_aOX40
9d_对照
2d_aOX40
2d_对照

图8A

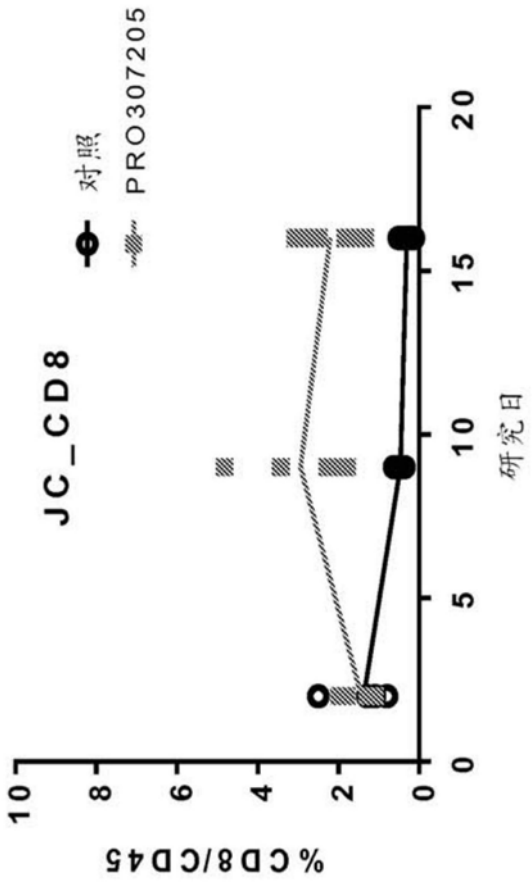

JC_CD8
对照
PRO307205
%CD8/CD45
0
2
4
6
8
10
0
5
10
15
20
研究日

图8B

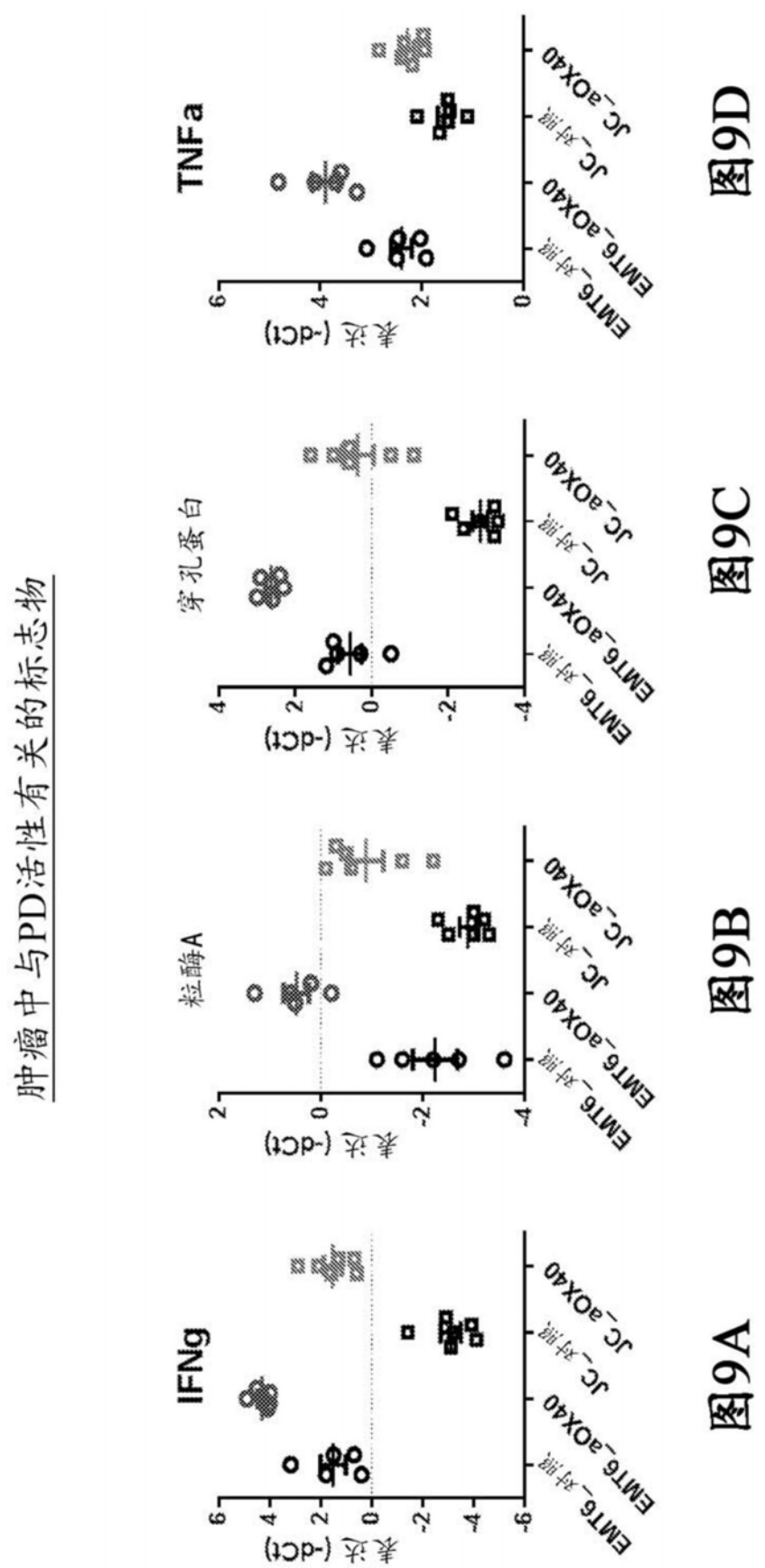


图9A 图9B 图9C 图9D

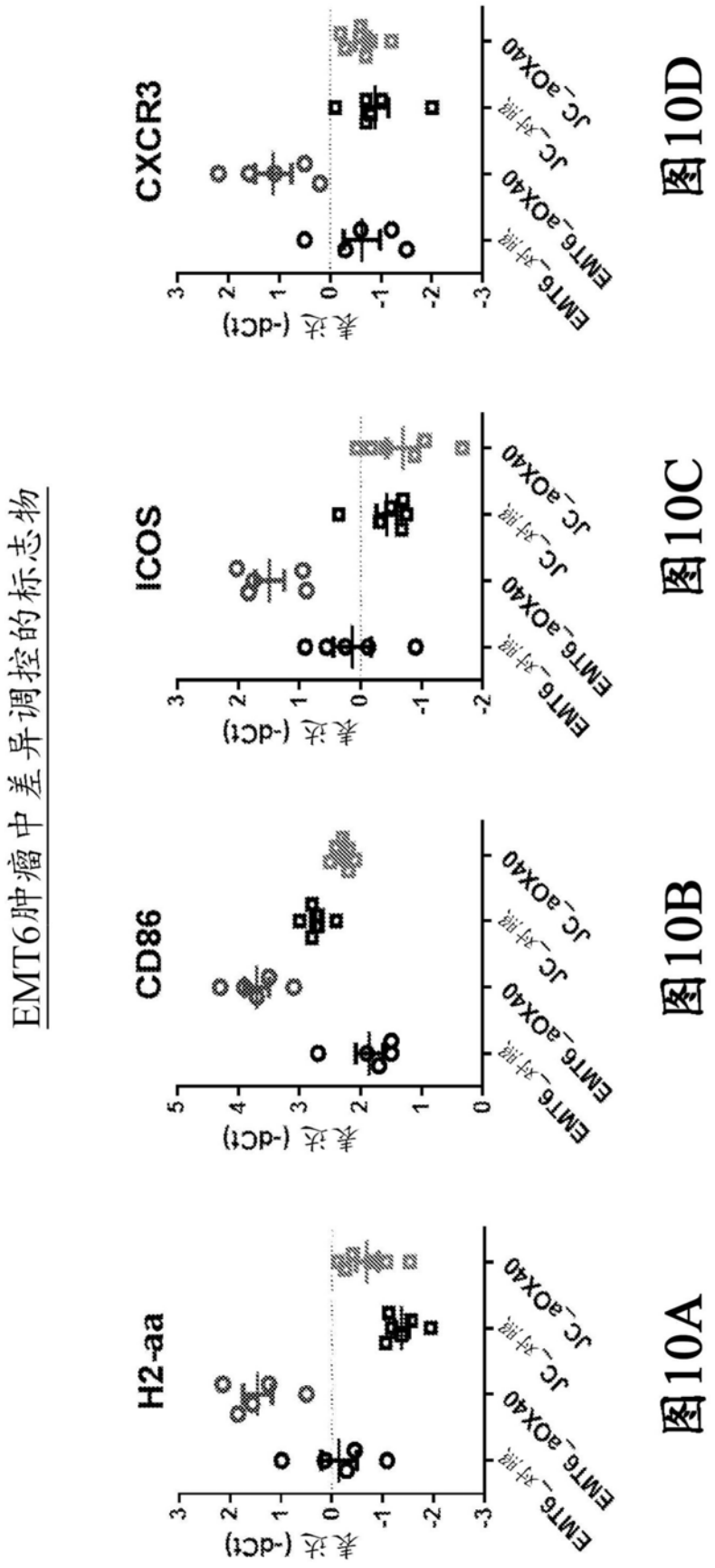


图10A 图10B 图10C 图10D