(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 111655726 B
(45)授权公告日 2024.06.21

(21)申请号 201880074186.1
(22)申请日 2018.09.17
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111655726 A
(43)申请公布日 2020.09.11
(30)优先权数据
62/560064 2017.09.18 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/051364 2018.09.17
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/055931 EN 2019.03.21
(73)专利权人 苏特罗生物制药公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 莱恩·斯塔福德 爱丽丝·严 李小凡 尹刚 托尼·克莱恩 克里斯蒂娜·亚伯拉罕 韦尼塔·阿梅达
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明 彭昶
(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
A61K 47/68(2006.01)
(56)对比文件
CN 106661124 A,2017.05.10
WO 2017132617 A1,2017.08.03
审查员 关靖雯

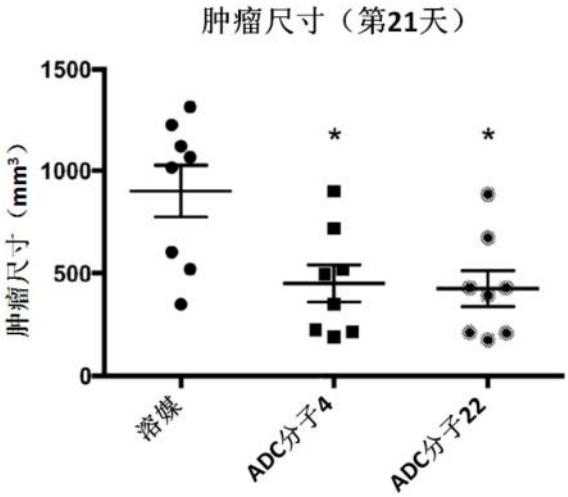
权利要求书12页 说明书122页
序列表138页 附图42页

(54)发明名称

抗叶酸受体α抗体偶联物和其用途

(57)摘要

本发明涉及对叶酸受体α(FOLR1)及其亚型和同源物具有结合特异性的抗体偶联物,以及包含所述抗体偶联物的组合物,包括药物组合物。所述可变轻链是曲妥珠单抗的轻链。本发明还提供了制备所述抗体偶联物和组合物的方法,以及使用所述抗体偶联物和组合物的方法,例如治疗方法和诊断方法。所述抗体偶联物在选自由以下组成的组的位点处包含非天然氨基酸:根据卡巴(Kabat)、柯西亚(Chothia)、或EU编号方案的HC-F404、HC-K121、HC-Y180、HC-F241、HC-221、LC-T22、LC-S7、LC-N152、LC-K42、LC-E161、LC-D170、HC-S136、HC-S25、HC-A40、HC-S119、HC-S190、HC-K222、HC-R19、HC-Y52、或HC-S70。



CN 111655726 B

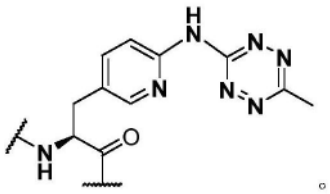
1.抗体偶联物,其包含与叶酸受体α(FOLR1)特异性结合的抗体,所述抗体位点特异性连接至至少一个有效负载基团部分,其中,所述抗体在选自由以下组成的组的位点处包含一个或多个非天然氨基酸:根据卡巴(Kabat)、柯西亚(Chothia)、或EU编号方案的HC-F404、HC-K121、HC-Y180、HC-F241、HC-221、LC-T22、LC-S7、LC-N152、LC-K42、LC-E161、LC-D170、HC-S136、HC-S25、HC-A40、HC-S119、HC-S190、HC-K222、HC-R19、HC-Y52、或HC-S70,其中所述抗体包含:

包含V_H/V_L对:SEQ ID NO:362/367的三个重链CDR和三个轻链CDR,

其中所述有效负载基团部分选自由以下组成的组:美登素类(maytansines)、哈米特林类(hemiasterlins)、鹅膏毒素类(amanitins)、和奥瑞他汀类(auristatins)。

2.根据权利要求1所述的抗体偶联物,其中来自所述V_H/V_L对之一的三个重链CDR和三个轻链CDR通过一个或多个非天然氨基酸位点特异性连接至至少一个有效负载基团部分,其中所述一个或多个非天然氨基酸选自由以下组成的组:对乙酰基-L-苯丙氨酸,O-甲基-L-酪氨酸,L-3-(2-萘基)丙氨酸,3-甲基-苯丙氨酸,O-4-烯丙基-L-酪氨酸,4-丙基-L-酪氨酸,三-O-乙酰基-GlcNAcβ-丝氨酸,L-多巴(Dopa),氟化苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸,化合物56,对酰基-L-苯丙氨酸,对苯甲酰基-L-苯丙氨酸,L-磷酸丝氨酸,膦酰丝氨酸(phosphonoserine),膦酰酪氨酸,对碘-苯丙氨酸,对溴苯丙氨酸,对氨基-L-苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,和对炔丙基氧基-苯丙氨酸,

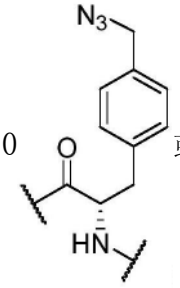
其中化合物56是



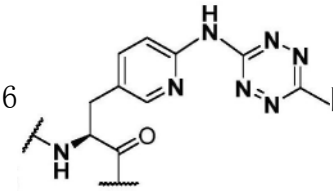
3.根据权利要求2所述的抗体偶联物,其中,所述一个或多个非天然氨基酸的残基经由水解稳定的连接体连接至所述有效负载基团部分。

4.根据权利要求2所述的抗体偶联物,其中,所述一个或多个非天然氨基酸的残基经由可切割的连接体连接至所述有效负载基团部分。

5.根据权利要求2-4任一项所述的抗体偶联物,其中,所述非天然氨基酸残基是化合物



或化合物56



的残基。

6.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述有效负载基团部分选自由以下组成的组:DM1、哈米特林(hemiasterlin)、鹅膏毒素(amanitin)、MMAF、和MMAE。

7.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体包含:

V_H,其包含:根据柯西亚(Chothia)编号方案,由SEQ ID NO:58组成的CDR-H1;由SEQ ID

NO:176组成的CDR-H2;和由SEQ ID NO:294组成的CDR-H3。

8.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体包含:

V_L,其包含:由SEQ ID NO:299组成的CDR-L1;由SEQ ID NO:302组成的CDR-L2;

和由SEQ ID NO:305组成的CDR-L3。

9.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在选自以下组的位点处包含一个或多个非天然氨基酸:根据卡巴(Kabat)或卡巴(Kabat)的EU编号方案的HC-F404、HC-Y180、和LC-K42。

10.根据权利要求9所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在位点HC-F404处包含非天然氨基酸。

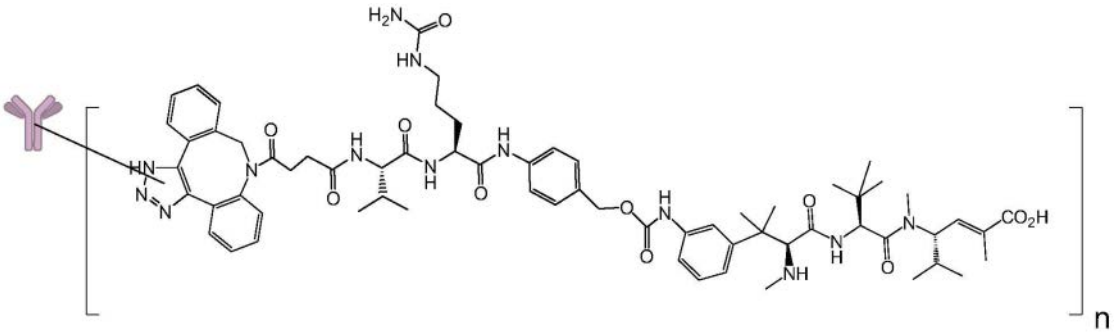
11.根据权利要求9所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在位点HC-F404和HC-Y180处包含非天然氨基酸。

12.根据权利要求9所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在位点HC-F404和LC-K42处包含非天然氨基酸。

13.根据权利要求9所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在位点HC-Y180和LC-K42处包含非天然氨基酸。

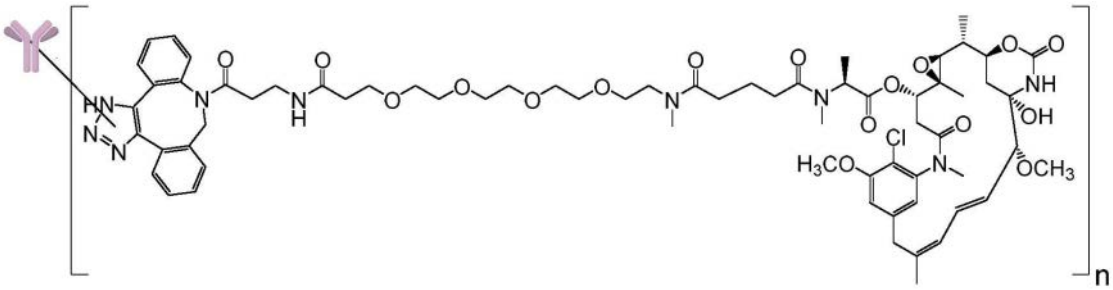
14.根据权利要求10-13任一项所述的抗体偶联物,其中,一个或两个非天然氨基酸选自由对叠氮基甲基苯丙氨酸和对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸组成的组。

15.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体偶联物具有偶联物P所示结构:



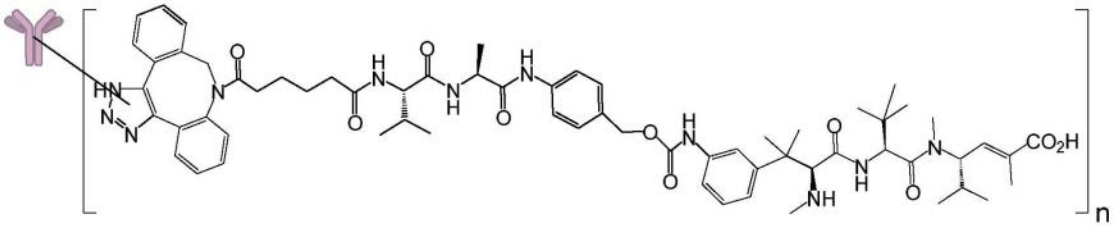
其中n是从1至6的整数。

16.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体偶联物具有偶联物M所示结构:



其中n是从1至6的整数。

17.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体偶联物具有偶联物Q所示结

构：

其中n是从1至6的整数。

18.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体包含SEQ ID NO:362的V_H区和SEQ ID NO:367的V_L区。

19.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其进一步包含至少一个恒定区结构域。

20.根据权利要求19所述的抗体偶联物,其中,所述恒定区包含选自SEQ ID NO:370、SEQ ID NO:371和SEQ ID NO:372的序列。

21.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是单克隆抗体。

22.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是IgA、IgD、IgE、IgG、或IgM。

23.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是人源化的或人的。

24.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是非糖基化的(aglycosylated)。

25.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是抗体片段。

26.根据权利要求25所述的抗体偶联物,其中,所述抗体片段选自Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab'片段、scFv(sFv)片段、和scFv-Fc片段。

27.根据权利要求26所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是scFv片段。

28.根据权利要求26所述的抗体偶联物,其中,所述抗体是scFv-Fc片段。

29.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在25℃的温度下与人叶酸受体缔合时的k_a为$2.90\times10^{5}M^{-1}\times sec^{-1}$至$9.64\times10^{9}M^{-1}\times sec^{-1}$。

30.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在25℃的温度下与人叶酸受体解离时的k_d为$2.28\times10^{-4}sec^{-1}$至$4.82\times10^{1}sec^{-1}$。

31.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在25℃的温度下与人叶酸受体结合时的k_D为$2.26\times10^{-11}M$至$7.20\times10^{-9}M$。

32.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体特异性结合食蟹猕猴(cynomolgus)叶酸受体。

33.根据权利要求32所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在25℃的温度下与食蟹猕猴叶酸受体结合时的k_D为$0.19\times10^{-9}M$至$2.84\times10^{-9}M$。

34.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体特异性结合小鼠叶酸受体。

35.根据权利要求34所述的抗体偶联物,其中,所述抗体在25℃的温度下与小鼠叶酸受体结合时的k_D为$0.5\times10^{-9}M$至$9.07\times10^{-8}M$。

36.试剂盒,其包含权利要求1-35任一项所述的抗体偶联物、以及所述抗体偶联物的使用说明。

37.根据权利要求36所述的试剂盒,其中,所述抗体偶联物是冻干的。

38.根据权利要求37所述的试剂盒,其进一步包含用于重构所述冻干抗体的流体。

39.药物组合物,其包含权利要求1-35任一项所述的抗体偶联物、以及药学上可接受的

载体。

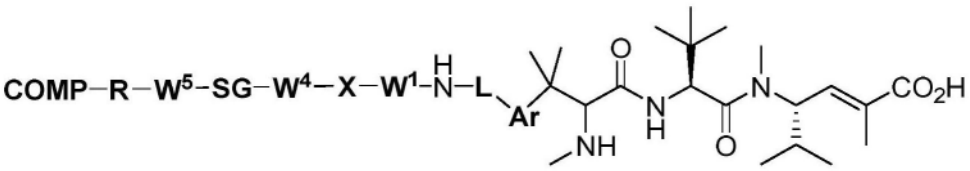
40.权利要求1-35任一项所述的抗体偶联物、或权利要求39所述的药物组合物在制备用于治疗或预防有需要的受试者的涉及叶酸受体α(FOLR1)的疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症是乳腺癌、卵巢癌、肺癌、子宫内膜癌或其组合。

41.权利要求1-35任一项所述的抗体偶联物、或权利要求39所述的药物组合物在制备用于诊断有需要的受试者的涉及叶酸受体α(FOLR1)的疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症是乳腺癌、卵巢癌、肺癌、子宫内膜癌或其组合。

42.根据权利要求40或41所述的用途,其中所述疾病或病症是三阴性乳腺癌(TNBC)。

43.根据权利要求40或41所述的用途,其中所述疾病或病症是非小细胞肺癌(NSCLC)。

44.根据权利要求1所述的抗体偶联物,其包含与叶酸受体α(FOLR1)特异性结合的抗体,所述抗体位点特异性连接至至少一个有效负载基团部分,其中所述抗体偶联物是根据式E1的化合物:

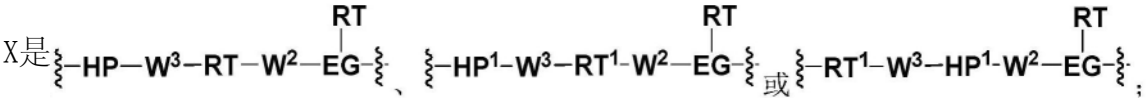


(E1)

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或互变异构体,其中:

Ar是二价五元或六元、取代或未取代、单环芳基或杂芳基环或二价八元、九元或十元、取代或未取代、稠合双环芳基或杂芳基环;

L不存在,或L是-CH_2-;

X是;

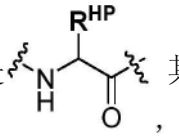
W^1、W^2、W^3、W^4和W^5各自独立地为单键,或各自独立地不存在,或各自独立地为二价连接基团;

EG不存在,或EG为消除基团;

各RT是在式1000的结构骨架中的释放引发基团或与EG连接的释放引发基团,其中各RT是可选的;

RT^1是释放引发基团,或者是可切割的连接体,或者RT^1不存在;

HP是单键,或HP不存在,或HP是二价亲水基团;

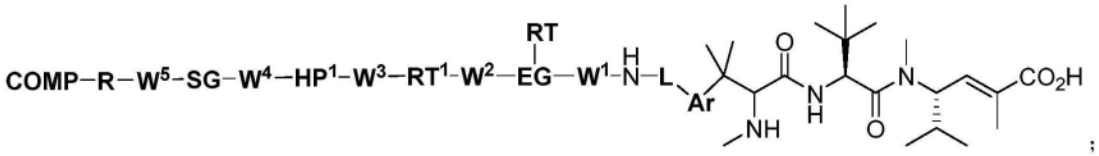
HP^1是单键,或HP^1不存在,或HP^1是二价亲水基团,或HP^1是,其中R^{HP}是单价亲水基团;

SG是单键,或SG不存在,或SG是二价间隔基团;

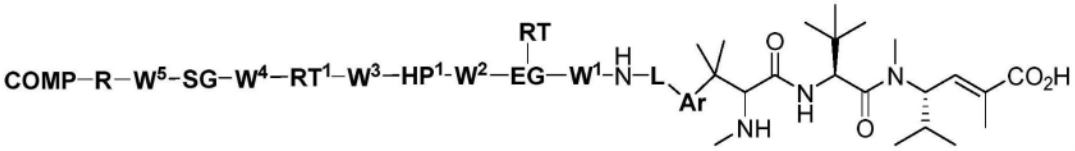
R是末端偶联基团的二价残基;并且

COMP是FOLR1的抗体链的残基。

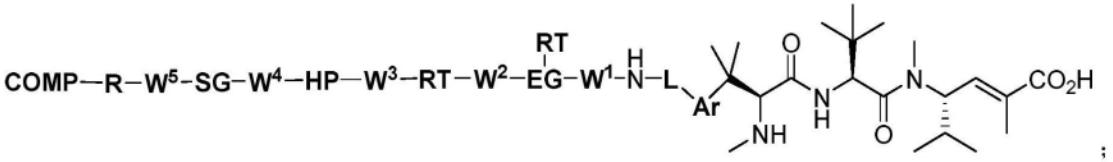
45.根据权利要求44所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物是根据下式至少之一的化合物:



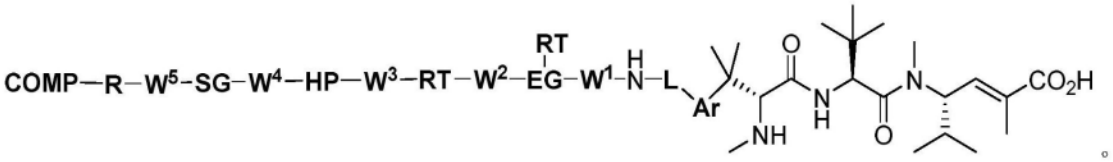
或



46.根据权利要求44所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物是根据下式至少之一的化合物:



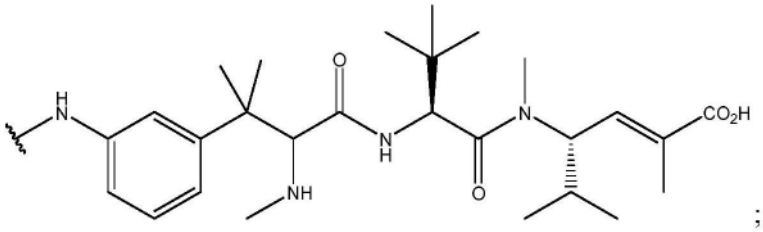
或

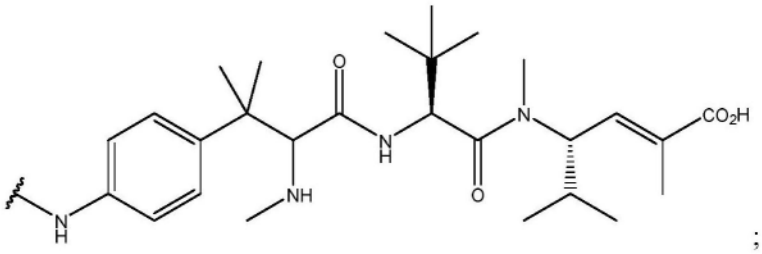


47.根据权利要求44所述的抗体偶联物,其中COMP包含非天然氨基酸的残基。

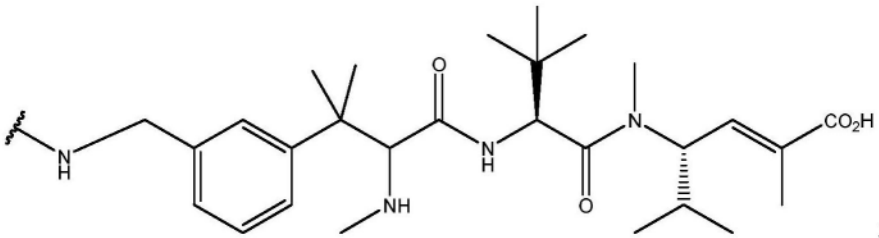
48.根据权利要求1所述的抗体偶联物,其包含与叶酸受体α(FOLR1)特异性结合的抗体,所述抗体位点特异性连接至至少一个有效负载基团部分,其中所述有效负载基团部分是哈米特林(hemiasterlin)残基。

49.根据权利要求48所述的抗体偶联物,其中所述哈米特林(hemiasterlin)残基选自:

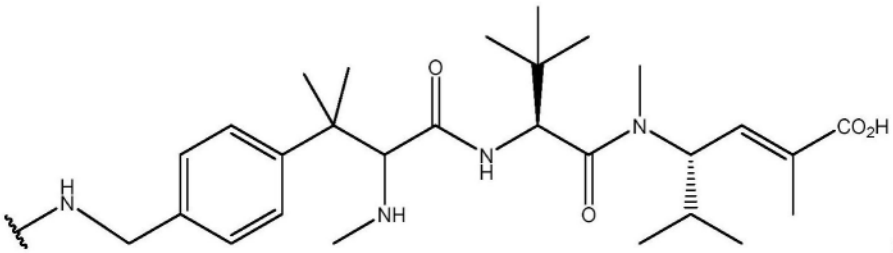




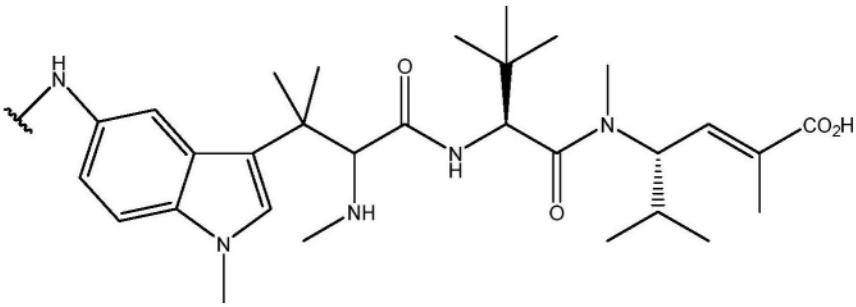
;



;

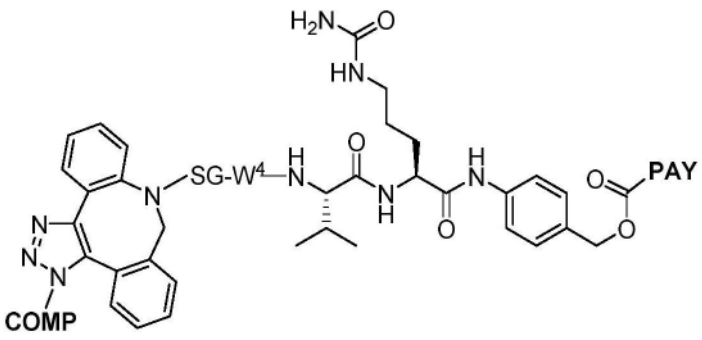


；和

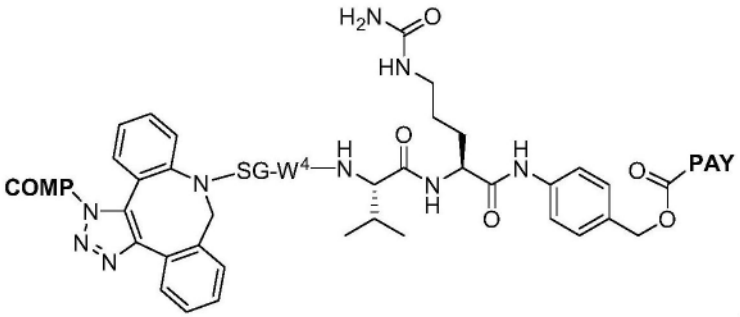


。

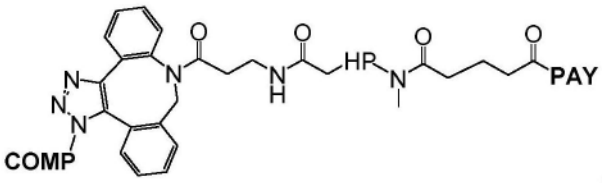
50.根据权利要求48所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物选自：



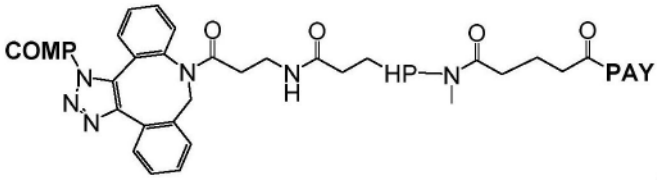
,



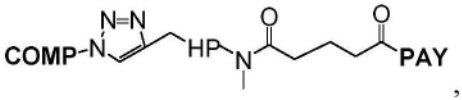
，



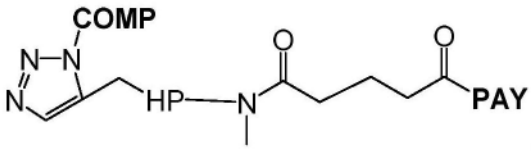
，



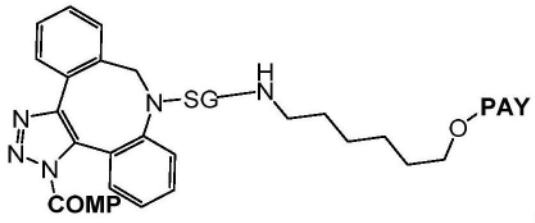
，



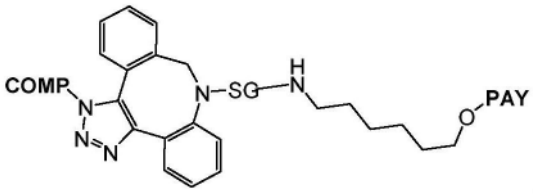
，



，



，和

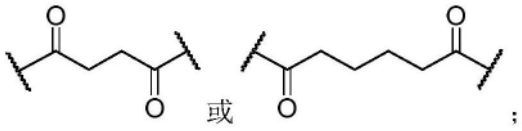


，

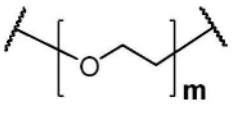
其中COMP是抗-FOLR1抗体的残基,并且PAY是所述有效负载基团部分；

其中W^4是单键,或W^4不存在,或W^4包含-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)NH-烷基-、-OC(O)NH-、-SC(O)NH-、-NH-、-NH-烷基-、-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-、-S-、-S-S-、-OCH_2CH_2O-或其组合；

其中SG是：



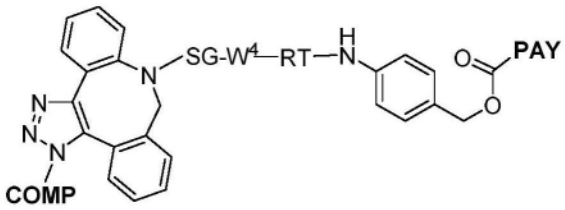
其中HP是：



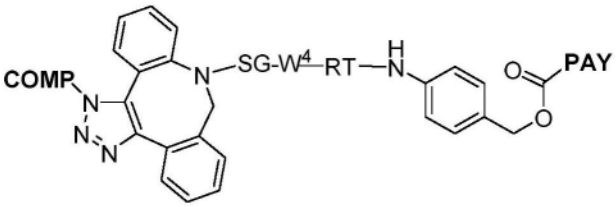
并且

其中m是从1至13的整数。

51.根据权利要求48所述的抗体偶联物，其中所述抗体偶联物选自：



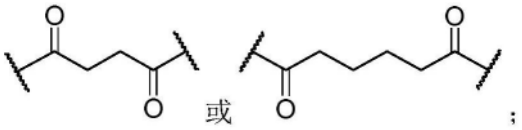
和



其中COMP表示抗-FOLR1抗体的残基，并且PAY是所述有效负载基团部分；

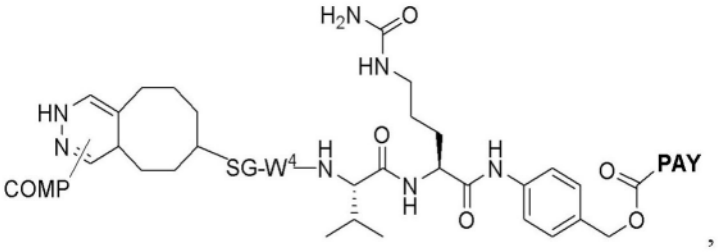
其中W^4是单键，或W^4不存在，或W^4包含-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)NH-烷基-、-OC(O)NH-、-SC(O)NH-、-NH-、-NH-烷基-、-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-、-S-、-S-S-、-OCH_2CH_2O-或其组合；

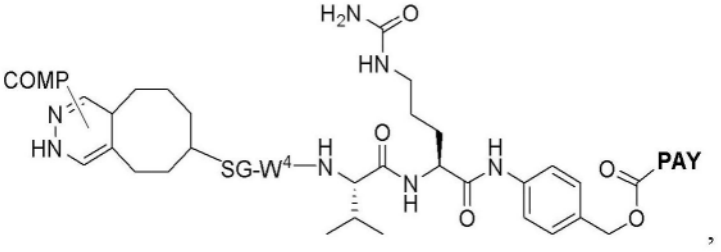
其中SG是：

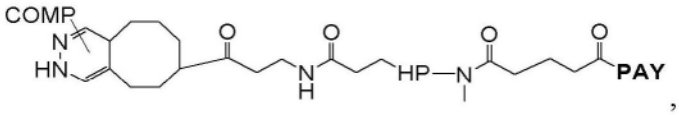


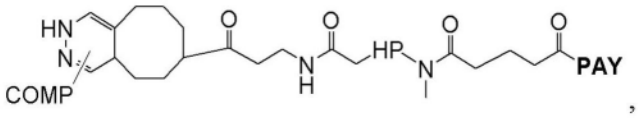
其中RT包含天然或非天然氨基酸的残基，或糖的残基。

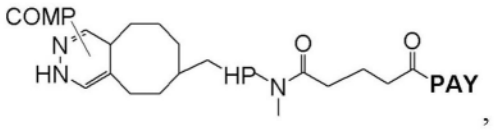
52.根据权利要求48所述的抗体偶联物，其中所述抗体偶联物选自：

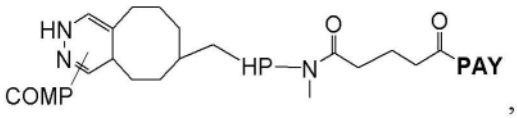


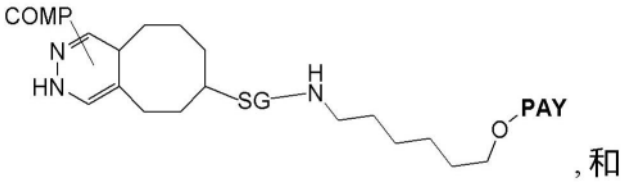


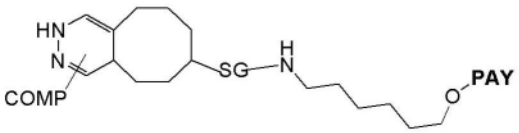








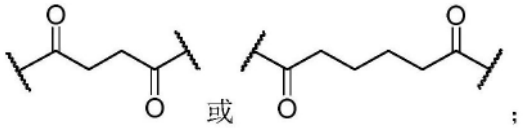
,和



其中COMP是抗-FOLR1抗体的残基,并且PAY是所述有效负载基团部分;

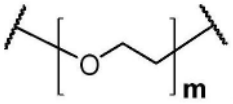
其中W^4是单键,或W^4不存在,或W^4包含-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)NH-烷基-、-OC(O)

NH-、-SC(O)NH-、-NH-、-NH-烷基-、-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-、-S-、-S-S-、-OCH_2CH_2O-或其组合；其中SG是：



；

其中HP是：

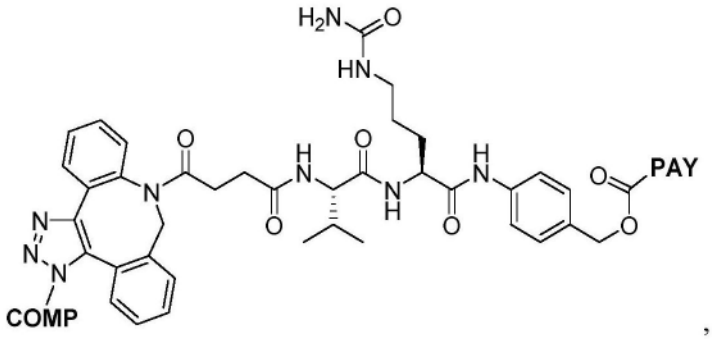


；

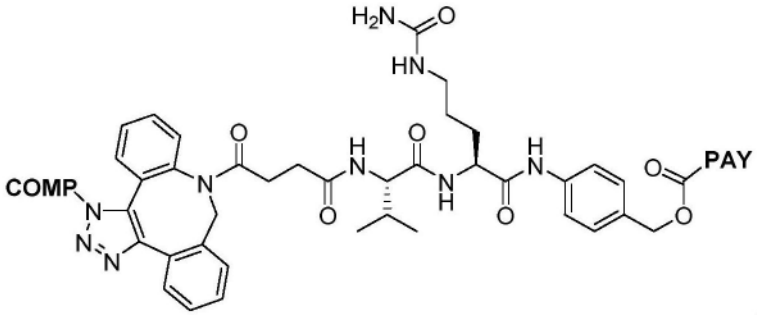
并且

其中m是从1至13的整数。

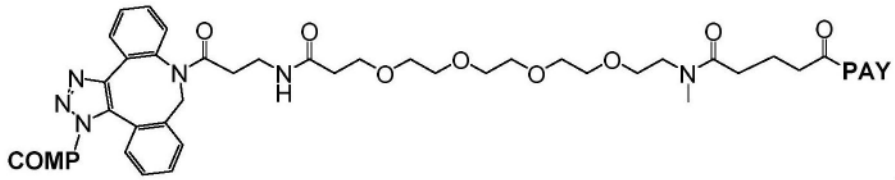
53.根据权利要求48所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物选自：


H2N
O
HN
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
PAY
O
N
N
N
COMP

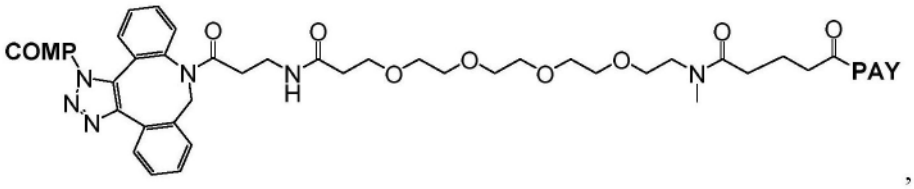
,


H2N
O
HN
COMP
N
N
N
O
H
N
O
N
H
O
H
N
O
PAY
O
N

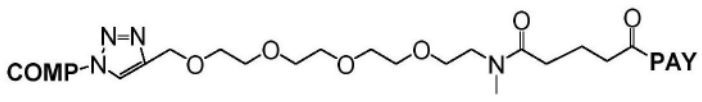
,


N
N
N
COMP
O
N
H
O
O
O
O
O
N
O
O
PAY

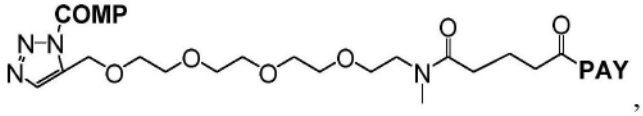
,


COMP
N
N
N
O
N
H
O
O
O
O
O
N
O
O
PAY

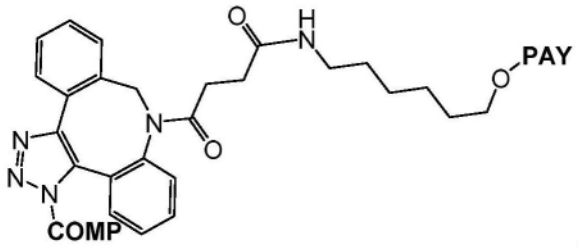
,


N=N
COMP
N
O
O
O
O
O
N
O
O
PAY

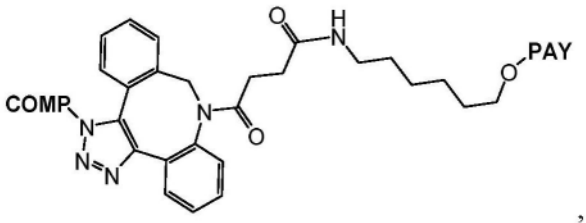
,


COMP
N
N
N
O
O
O
O
O
N
O
O
PAY

,



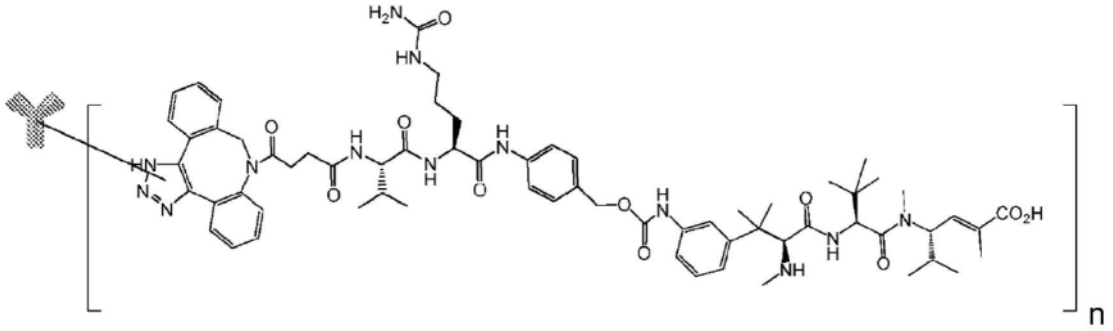
，和



，

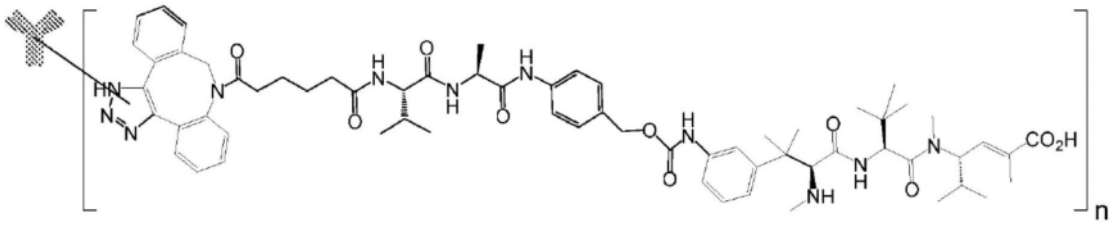
其中COMP是抗-FOLR1抗体的残基,并且PAY是所述有效负载基团部分。

54.根据权利要求48所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物具有偶联物P的结构:



其中n是从1至6的整数。

55.根据权利要求48所述的抗体偶联物,其中所述抗体偶联物具有偶联物Q的结构:



其中n是从1至6的整数。

56.根据权利要求1或2所述的抗体偶联物,其中,所述抗体包含:

V_H,其包含:根据卡巴(Kabat)编号方案,由SEQ ID NO:117组成的CDR-H1;由SEQ ID NO:235组成的CDR-H2;和由SEQ ID NO:294组成的CDR-H3。

抗叶酸受体α抗体偶联物和其用途

发明领域

[0001] 本发明提供了对叶酸受体α(FolRα或FOLR1)具有结合特异性的抗体偶联物(antibody conjugate)以及包含所述抗体偶联物的组合物,包括药物组合物,制备所述偶联物的方法以及使用所述偶联物和组合物进行治疗的方法。所述偶联物和组合物可用于治疗和预防细胞增殖和癌症的方法,检测细胞增殖和癌症的方法,以及诊断细胞增殖和癌症的方法。所述偶联物和组合物还可用于治疗、预防、检测和诊断自身免疫性疾病、感染性疾病和炎性疾病的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 叶酸受体或叶酸结合蛋白(FBP)包括单链糖蛋白,所述单链糖蛋白可结合并有助于体内叶酸和其他化合物的更新。Elwood,1989,J.Biol.Chem.264:14893-14901。某些叶酸受体是对叶酸和其他化合物(例如甲氨蝶呤)具有高亲和性结合位点的单链糖蛋白。Elwood,p.14893。人FOLR1基因编码成年叶酸受体,即具有约257个氨基酸的30kDa多肽,具有三个潜在的N-连接糖基化位点。Elwood,p.14893;Lacey et al.,1989,J.Clin.Invest.84:715-720。已在数十个物种中鉴定出同源基因和多肽。

[0004] 成熟的叶酸受体糖蛋白的尺寸为约42kDa,并且已观察到其参与将叶酸和抗叶酸内化至细胞中。Elwood et al.,1997,Biochemistry 36:1467-1478。已在人小脑和肾细胞以及人癌细胞系中观察到表达。Elwood et al.,1997,p.1467。除叶酸内化外,叶酸受体已被证明是病毒特别是马尔堡(Marburg)病毒和埃博拉(Ebola)病毒进入细胞的重要辅因子。Chan et al.,2001,Cell 106:117-126。由于这些内化特性,已提出将叶酸受体作为诊断剂和治疗剂的靶标。譬如,诊断剂和治疗剂已与叶酸连接,从而内化至表达叶酸受体的细胞中。参见例如,Leamon,2008,Curr.Opin.Investig.Drugs 9:1277-1286;Paulos et al.,2004,Adv.Drug Del.Rev.56:1205-1217。

[0005] 叶酸受体α(FolRα或FOLR1)是与糖基磷脂酰肌醇连接的细胞表面糖蛋白,其对叶酸具有高亲和性。除了在肾和肺中水平较低,大多数正常组织均不表达FOLR1,但在浆液性和子宫内膜样上皮性卵巢癌、子宫内膜腺癌、腺癌亚型的非小细胞肺癌(NSCLC)、和三阴性乳腺癌(TNBC)中发现了高水平的FOLR1。FOLR1表达在卵巢癌患者的转移灶和复发癌中得以维持,并在上皮性卵巢癌和子宫内膜癌化疗后已观察到FOLR1表达。这些特性以及FOLR1在正常组织上的高度受限的表达,使FOLR1成为癌症治疗极有希望的靶标。因此,叶酸受体为癌症和炎性疾病的诊断和治疗提供了潜在靶标。需要新的抗体来特异性结合并靶向这些叶酸受体。

[0006] 需要改进的方法来调节叶酸受体α(FOLR1)的免疫调节和由叶酸受体α(FOLR1)激活的下游信号传导过程。此外,考虑到叶酸受体α(FOLR1)在癌症和癌转化细胞中的特异性表达以及在非癌组织中的较低表达,需要改进的治疗药物,其可特异性靶向过度表达叶酸受体α(FOLR1)的细胞和组织。针对FOLR1的抗体偶联物可用于将治疗或诊断的有效负载基团部分递送至表达叶酸受体α的靶细胞,从而治疗或诊断此类疾病。

发明摘要

[0007] 本发明提供了选择性结合叶酸受体α(FOLR1)的抗体偶联物。所述抗体偶联物包含与叶酸受体α(FOLR1)结合的抗体,所述抗体连接至一个或多个有效负载基团部分。所述抗体可通过共价键直接连接至所述有效负载,或通过连接体间接连接至所述有效负载。在本发明中详细描述了叶酸受体α(FOLR1)抗体,包括有用的有效负载基团部分和有用的连接体。

[0008] 另一方面,本发明提供了包含所述抗体偶联物的组合物。在一些实施方案,所述组合物是药物组合物。可使用任何合适的药物组合物。在一些实施方案,所述药物组合物是用于肠胃外给药的组合物。另一方面,本发明提供了包含所述抗体偶联物或药物组合物的试剂盒。

[0009] 另一方面,本发明提供了使用所述抗FOLR1抗体偶联物的方法。在一些实施方案,所述方法是将一个或多个有效负载基团部分递送至表达叶酸受体α的靶细胞或组织的方法。在一些实施方案,所述方法是治疗方法。在一些实施方案,所述方法是诊断方法。在一些实施方案,所述方法是分析方法。在一些实施方案,所述抗体偶联物用于治疗疾病或病症。在一些态样中,所述疾病或病症选自癌症、自身免疫性疾病、和感染。

[0010] 在一些实施方案,所述抗体偶联物结合人叶酸受体α。在一些实施方案,所述抗体偶联物还结合人叶酸受体α的同源物。在一些态样中,所述抗体偶联物还结合食蟹猕猴(cynomolgus)和/或小鼠叶酸受体α的同源物。

[0011] 附图简要说明

[0012] 图1提供了CDR-H1的卡巴(Kabat)和柯西亚(Chothia)编号系统的比较。改编自Martin A.C.R.(2010).Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.In R.Kontermann&S.Dübel (Eds.),Antibody Engineering vol.2 (pp.33-51).Springer-Verlag,Berlin Heidelberg。

[0013] 图2-4提供了本发明提供的变体抗体的V_H序列(SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366)的比对。突出示出了根据柯西亚(Chothia)的CDR,并在方框中列出了根据卡巴(Kabat)的CDR。

[0014] 图5提供了本发明提供的变体抗体和曲妥珠单抗(trastuzumab)的V_L序列(SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369)的比对。突出示出了根据柯西亚(Chothia)的CDR,并下划线示出了根据卡巴(Kabat)的CDR。

[0015] 图6是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠体重变化的图表。

[0016] 图7(A、B)是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠在第25天的肿瘤生长曲线和肿瘤尺寸的图表。

[0017] 图8是示出了在用两种不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物单次剂量治疗后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠在第31天的最终肿瘤尺寸的散点图。

[0018] 图9是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠体重变化的图表。

[0019] 图10(A、B)是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠在第21天的肿瘤生长曲线和肿瘤尺寸的图表。

[0020] 图11是示出了在用三种不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物单次剂量治疗后,植入KB宫颈癌细胞的小鼠在第36天的最终肿瘤尺寸的散点图。

[0021] 图12是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠体重变化的图表。

[0022] 图13(A、B)是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠在第24天的肿瘤生长曲线和肿瘤尺寸的图表。

[0023] 图14A是示出了在施用单次剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠中肿瘤生长曲线的图表。

[0024] 图14B是示出了在用不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物单次剂量治疗后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠在第21天的肿瘤尺寸的散点图。

[0025] 图15包括示出了不同FOLR1抗体与稳定表达不同叶酸受体亚型(hFOLR1、hFOLR2)的293T转化细胞结合的图表。

[0026] 图16包括示出了不同FOLR1抗体-药物偶联物对稳定表达不同叶酸受体亚型(hFOLR1、hFOLR2)的293T转化细胞的细胞毒活性的图表。

[0027] 图17是示出了在施用各种剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠体重变化的图表。

[0028] 图18(A、B、C)包括在施用各种剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠在第21天的肿瘤生长曲线与肿瘤尺寸的散点图。

[0029] 图19(A、B、C、D)包括示出了在施用各种剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠中肿瘤尺寸的图表。

[0030] 图20是示出了在施用各种剂量的不同的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物后,植入Igrov1卵巢癌细胞的小鼠中肿瘤生长延迟的图表。

[0031] 图21(A、B、C)包括肿瘤生长图表,示出了在第29天的肿瘤尺寸的散点图,和示出了在施用单次剂量的示例性FOLR1抗体-药物偶联物加或不加卡铂治疗的患有已建立Igrov1肿瘤的动物在第29天的肿瘤生长抑制的图表。

[0032] 图22(A、B)包括示出了患有已建立OVCAR3肿瘤的动物的肿瘤生长图表和在第31天的肿瘤尺寸散点图。

[0033] 图23(A-G)包括施用示例性FOLR1抗体-药物偶联物的各种子宫内膜患者来源的异种移植模型的肿瘤生长曲线。

[0034] 图24(A、B)包括响应于用示例性FOLR1抗体-药物偶联物、阿维鲁单抗(Avelumab)、或两者组合进行治疗的患有MC38 hFOLR1肿瘤的动物的肿瘤生长曲线和肿瘤尺寸散点图。

[0035] 图25(A、B)包括响应于用示例性FOLR1抗体-药物偶联物、阿维鲁单抗(Avelumab)、或两者组合进行治疗的患有MC38-hFOLR1肿瘤的动物的肿瘤生长曲线和Kaplan-Meier生存图。

[0036] 图26是示出了SCID Beige小鼠中不同FOLR1抗体-药物偶联物的药代动力学血浆分布曲线图。

[0037] 图27是在用媒剂或ADC分子1或17处理的小鼠血浆中检测到的小分子LC/MS迹线图。

[0038] 图28包括示出了施用于SCID Beige小鼠的代表性FOLR1抗体-药物偶联物的血浆

稳定性(通过药物-抗体比值或DAR测定)的图表。

[0039] 图29包括示出了在PBS、食蟹猕猴血浆或人血浆中测试的各种FOLR1抗体-药物偶联物的血浆稳定性(通过药物-抗体比值或DAR测定)的图表。

[0040] 图30包括示出了在各自裸抗体作为竞争剂存在下,ADC分子4和ADC分子21对各种细胞的细胞毒活性的图表。

[0041] 图31是示出了对大鼠施用各种剂量的本发明公开的FOLR1抗体-药物偶联物的分解代谢物的大鼠中体重变化的图表。

[0042] 图32是示出了在食蟹猕猴血浆、人血浆和PBS中测试的代表性FOLR1抗体-药物偶联物(ADC)与比较剂ADC相比的稳定性的图表。

[0043] 图33包括示出了在不同PgP水平以及存在特定PgP抑制剂的情况下,本发明公开的代表性FOLR1抗体-药物偶联物(ADC)的分解代谢物与比较剂ADC相比的细胞毒活性的图表。

[0044] 图34是示出了与比较剂ADC在具有已建立Igrov1肿瘤的小鼠中所测定的肿瘤和血浆水平相比,本发明公开的代表性FOLR1抗体-药物偶联物(ADC)的分解代谢物在具有已建立Igrov1肿瘤的小鼠中所测定的肿瘤和血浆水平的图表。

[0045] 图35(A、B)包括示出了不同的如本发明所公开的FOLR1抗体-药物偶联物(ADC)的肿瘤生长曲线和在第21天的肿瘤尺寸散点图。

[0046] 图36是示出了SCID Beige小鼠中不同FOLR1抗体-药物偶联物的药代动力学血浆分布曲线图。

具体实施方式

[0047] 1.定义

[0048] 除非另有定义,本发明使用的所有技术用语、符号说明及其他科学术语是意图具有本发明所属技术领域中具有通常知识者所通常了解的意义。在许多情况下,具有通常了解意义的用语是于本发明定义以供清楚和/或轻易地参照,且在本发明纳入此类定义不应被视为表示与本领域所通常了解者的差异。在本发明中描述或指涉的技术和程序通常为所属技术领域中具有通常知识者所广为理解且经常使用常规方法采用,诸如例如广为使用的Sambrook et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual 2nd ed.(1989)Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,NY中所述的分子克隆方法。当适当时,涉及使用自商业途径获得的试剂盒及试剂的方法通常根据厂商定义的方案和条件/参数进行,除非另有说明。

[0049] 本发明使用的单数形式“一个/种/项”和“所述”包括复数指涉物,除非上下文另外清楚说明。

[0050] 术语“约/大约”表示且涵盖所示值以及此值以上及以下的范围。在某些实施方案,术语“约/大约”表示指定数值±10%、±5%或±1%。在某些实施方案,术语“约/大约”表示指定数值±此数值的一个标准偏差。

[0051] 术语“其组合”包括术语所指的元件的各种可能的组合。例如,表述为“如果α_2为A,那么α_3不为D;α_5不为S;或α_6不为S;或其组合”的句子包括以下组合:当α_2为A时:(1)α_3不为D;(2)α_5不为S;(3)α_6不为S;(4)α_3不为D;α_5不为S;和α_6不为S;(5)α_3不为D,和α_5不为S;(6)α_3不为D,和α_6不为S;和(7)α_5不为S,和α_6不为S。

[0052] 术语“叶酸受体α”和“叶酸受体1”在本发明中可互换使用。叶酸受体α也被同义词称为,包括FOLR1、FolRα、叶酸结合蛋白、FBP、成年叶酸结合蛋白、Folbp1、FR-α、FRα、KB细胞FBP、和卵巢肿瘤相关抗原MOv18等。除非另有说明,否则所述术语包括人天然叶酸受体α的任何变体、亚型和物种同源物,这些变体、亚型和物种同源物由细胞天然表达,或由被叶酸受体α或FOLR1基因转染的细胞表达。叶酸受体α蛋白质包括,例如,人叶酸受体α(SEQ ID NO:1)。在一些实施方案,叶酸受体α蛋白质包括食蟹猕猴叶酸受体α(SEQ ID NO:2)。在一些实施方案,叶酸受体α蛋白质包括鼠(murine)叶酸受体α(SEQ ID NO:3)。

[0053] 术语“免疫球蛋白”是指一类结构相关的蛋白质,所述蛋白质通常包含两对多肽链:一对轻(L)链和一对重(H)链。在“完整免疫球蛋白”中,所有四个这些链通过双硫键互相连接。免疫球蛋白的结构已进行详细表征。参见例如Paul,Fundamental Immunology 7th ed.,Ch.5(2013)Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia,PA。简言之,各重链一般包含重链可变区(V_H)和重链恒定区(C_H)。重链恒定区一般包含三个结构域,缩写为C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}。各轻链一般包含轻链可变区(V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区一般包含一个结构域,缩写为C_L。

[0054] 术语“抗体”描述一种免疫球蛋白分子且在本发明中以其最广泛的意义使用。抗体特别包括完整抗体(例如完整免疫球蛋白)及抗体片段。抗体包含至少一个抗原结合结构域。抗原结合结构域的一个实例是由V_H-V_L二聚体形成的抗原结合结构域。“叶酸受体α抗体”、“抗叶酸受体α抗体”、“叶酸受体αAb”、“叶酸受体α特异性抗体”、“叶酸受体αAb”、“FOLR1抗体”、“FolRα抗体”、“抗FOLR1抗体”、“抗FolRα抗体”、“FOLR1 Ab”、“FolRα Ab”、“FOLR1特异性抗体”、“FolRα特异性抗体”、“抗FolRα Ab”、或“抗FOLR1 Ab”是如本发明所述,与叶酸受体α或FOLR1特异性结合的抗体。在一些实施方案,所述抗体结合叶酸受体α(FOLR1)的细胞外结构域。

[0055] V_H区和V_L区可进一步细分为散布有更保守区域的高变区(“高变区(HVR)”,又称为“互补决定区(CDR)”)。所述更保守区域称为框架区(FR)。各V_H和V_L通常包含以下列顺序排列的三个CDR和四个FR(自N端至C端):FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。CDR参与抗原结合,并影响抗原的特异性和抗体的结合亲和性。参见Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th ed.(1991)Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD,其全文以引用方式并入本发明。

[0056] 任何脊椎动物物种的轻链可根据恒定结构域的序列,可归属于称为κ和λ的两种类型中的一种。

[0057] 任何脊椎动物物种的重链可归属于以下五种不同类型(或同型)中的一种:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。这些类型也分别被命名为α、δ、ε、γ和μ。IgG及IgA类型进一步根据序列差异及功能分成子类。人表达下列子类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。

[0058] CDR的氨基酸序列边界可通过所属技术领域中具有通常知识者使用一些已知编号方案的任一种进行确定,包括Kabat et al.,同上(“卡巴(Kabat)”编号方案);Al-Lazikani et al.,1997,J.Mol.Biol.,273:927-948(“柯西亚(Chothia)”编号方案);MacCallum et al.,1996,J.Mol.Biol.262:732-745(“接触(Contact)”编号方案);Lefranc et al.,Dev.Comp.Immunol.,2003,27:55-77(“IMGT”编号方案);和Honegge and Plückthun,J.Mol.Biol.,2001,309:657-70(“AHo”编号方案)所述的那些进行确定,其各自通过引用其

全文并入本发明。

[0059] 表1提供了通过卡巴(Kabat)及柯西亚(Chothia)方案识别的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的位置。就CDR-H1而言,残基编号使用卡巴及柯西亚两种编号方案提供。

[0060] 表1.根据卡巴和柯西亚编号方案的CDR中残基

[0061]

CDR	卡巴(Kabat)	柯西亚(Chothia)
L1	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97
H1(卡巴编号)	H31-H35B	H26-H32或H34*
H1(柯西亚编号)	H31-H35	H26-H32
H2	H50-H65	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102

[0062] *当使用卡巴编号惯例进行编号时,CDR-H1的C端将视CDR的K度而在H32和H34之间有所不同,如图1所示。

[0063] 除非另行说明,用于识别本发明中特定CDR的编号方案是卡巴(Kabat)/柯西亚(Chothia)编号方案。当这两种编号方案所涵盖的残基分歧(CDR-H1和/或CDR-H2)时,将指明编号方案为卡巴或柯西亚。为了方便起见,CDR-H3在本发明有时称为卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)。然而,这并不意图暗示不存在序列的差异,并且本领域技术人员可通过检查序列容易地确认序列是相同还是不同。

[0064] CDR可以例如使用抗体编号软件例如Abnum来进行归属,所述软件可从www.bioinf.org.uk/abs/abnum/获得,并记载在Abhinandan and Martin,Immunology,2008,45:3832-3839中,其全文通过引用并入本发明。

[0065] 当指称抗体重链恒定区中的残基时,通常使用“EU编号方案”(例如,Kabat et al.,同上所报告)。除非另外说明,EU编号方案是用于指本发明所述的抗体重链恒定区中的残基。

[0066] “抗体片段”包含完整抗体的一部份,诸如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段包括例如Fv片段、Fab片段、$F(ab')_2$片段、Fab′片段、scFv(sFv)片段、和scFv-Fc片段。

[0067] “Fv”片段包含一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的非共价连接的二聚体。

[0068] “Fab”片段除了所述重链和轻链可变结构域以外,包含轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab片段可通过例如木瓜蛋白酶消化全长抗体或重组方法来生成。

[0069] “$F(ab')_2$”片段含有两个在绞链区附近通过双硫键连接的Fab′片段。$F(ab')_2$片段可通过例如胃蛋白酶消化完整抗体或重组方法来生成。F(ab′)片段可通过例如用β-巯乙醇处理进行解离。

[0070] “单链Fv”或“sFv”或“scFv”抗体片段包含在单一多肽链中的V_H结构域和V_L结构域。V_H和V_L通常由肽连接体进行连接。参见Plückthun A.(1994).Antibodies from Escherichia coli.In Rosenberg M.&Moore G.P.(Eds.),The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol.113(pp.269-315).Springer-Verlag,New York,其全文以引

用方式并入本发明。

[0071] “scFv-Fc”片段包含附接至Fc结构域的scFv。例如,Fc结构域可附接至scFv的C端。Fc结构域之后可视scFv中的可变结构域的方向性(即V_H-V_L或V_L-V_H)而为V_H或V_L。可使用任何所属技术领域中已知或本发明所述的合适Fc结构域。在某些情况下,Fc结构域包含IgG1 Fc结构域。在一些实施方案,IgG1 Fc结构域包含SEQ ID NO:370或其一部分。SEQ ID NO:370提供了人IgG1恒定区的C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}的序列。

[0072] 术语“单克隆抗体”是指来自基本上同质抗体的族群的抗体。基本上同质抗体的族群包含实质上类似且与相同表位结合的抗体,不包括在产生单克隆抗体期间正常出现的变体。此类变体通常仅以少量存在。单克隆抗体一般通过包括自多个抗体选择单一抗体的过程而得到。例如,选择过程可为自多个克隆诸如杂交瘤克隆、噬菌体克隆、酵母克隆、细菌克隆或其他重组DNA克隆的集合中选择独特克隆。所选抗体可进一步改变,例如改善对靶标的亲和性(“亲和性成熟)”、将抗体人源化、改善其在细胞培养物中的生成量、和/或减少其在受试者中的免疫原性。

[0073] 术语“嵌合抗体”是指重链和/或轻链的一部分是衍生自特定来源或物种,然而重链和/或轻链的其余部分是衍生自不同来源或物种的抗体。

[0074] 非人抗体的“人源化”形式是指含有最少衍生自非人抗体的序列的嵌合抗体。人源化抗体通常是人免疫球蛋白(接受者抗体),其中一个或多个CDR的残基经非人抗体(供体抗体)的一个或多个CDR的残基置换。供体抗体可为任何合适的非人抗体,诸如具有所需特异性、亲和性或生物效应的小鼠、大鼠、兔、鸡或非人灵长动物抗体。在一些例子中,接受者抗体的所选框架区残基经供体抗体的对应框架区的残基进行置换。人源化抗体亦可包含不存在于接受者抗体或供体抗体的残基。可进行此类修饰以进一步改善抗体功能。进一步细节参见Jones et al.,Nature,1986,321:522-525;Riechmann et al.,Nature,1988,332:323-329;及Presta,Curr.Op.Struct.Biol.,1992,2:593-596,各文献的全文以引用方式并入本发明。

[0075] “人抗体”为具有对应由人或人细胞生成的抗体的氨基酸序列的氨基酸序列、或衍生自利用人抗体贮库或人抗体编码序列(例如获自人来源或重新设计)的非人来源的抗体。人抗体特别排除人源化抗体。

[0076] “分离的抗体”是指已与其天然环境中的组分进行分离和/或自其中回收的抗体。天然环境的组分可包括酶类、激素类及其他蛋白性或非蛋白性物质类。在一些实施方案,分离的抗体经纯化至例如通过使用转杯式定序仪足以获得至少15个N端或内部氨基酸序列残基的程度。在一些实施方案,分离的抗体经纯化至以凝胶电泳(例如,SDS-PAGE)在还原或非还原条件下通过考马斯蓝(Coomassie blue)或银染色检测为均质性。分离的抗体包括在重组细胞内的原位抗体,因为所述抗体的天然环境中的至少一种组分是不存在的。在一些态样中,分离的抗体通过至少一个纯化步骤制备得到。

[0077] 在一些实施方案,分离的抗体经纯化至至少80重量%、85重量%、90重量%、95重量%或99重量%。在一些实施方案,分离的抗体经纯化至至少80%、85%、90%、95%或99%,按体积计。在一些实施方案,分离的抗体是以包含至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%至100重量%的抗体的溶液提供。在一些实施方案,分离的抗体是以包含至少85%、90%、95%、98%、99%至100%(按体积计)的抗体的溶液提供。

[0078] “亲和性”是指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合伙伴(例如抗原)之间非共价相互作用的总和强度。除非另外表明,本发明中所使用的“结合亲和性”是指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间1:1相互作用的固有结合亲和力。分子X对其伙伴Y的亲和性通常可以解离常数(K_D)表示。亲和性可通过本领域已知的常用方法进行测定,包括本发明所述的那些。亲和性可使用例如表面等离子体共振(SPR)技术诸如Biacore®仪器进行测定。在一些实施方案,亲和性是在25℃下测定。

[0079] 关于抗体与靶分子结合,术语“特异性结合”、“与...特异性结合”、“对...具有特异性”、“选择性结合”和“对...具有选择性”特定抗原(例如多肽靶标)或特定抗原的表位意指与非特异性或非选择性交互作用有测定上不同的结合。特异性结合可通过例如测定分子的结合相较于对照分子的结合来测定。特异性结合亦可通过与模拟针对靶标的抗体结合位点的对照分子竞争来测定。在此情况下,如果抗体与靶标的结合被对照分子竞争性抑制,则表明特异性结合。

[0080] 本发明使用的术语“k_d”(sec^{-1})是指特定抗体-抗原交互作用的解离速率常数。此值亦称为$k_{解离}$值。

[0081] 本发明使用的术语“k_a”($M^{-1}\times sec^{-1}$)是指特定抗体-抗原交互作用的缔合速率常数。此值亦称为$k_{缔合}$值。

[0082] 本发明使用的术语“K_D”(M)是指特定抗体-抗原交互作用的解离平衡常数。$K_D=k_d/k_a$。

[0083] 本发明使用的术语“K_A”(M^{-1})是指特定抗体-抗原交互作用的缔合平衡常数。$K_A=k_a/k_d$。

[0084] “亲和性成熟”抗体是指在一个或多个CDR或FR中具有一个或多个改变的抗体,所述一个或多个改变导致所述抗体对其抗原的亲和性相较于不具有改变的亲本抗体增加。在一个实施方案,亲和性成熟抗体对目标抗原具有纳摩尔或皮摩尔的亲和性。亲和性成熟抗体可使用本领域已知的多种方法生成。举例来说,Marks et al.(Bio/Technology,1992,10:779-783,其全文以引用方式并入本发明)描述了由V_H和V_L结构域替换产生的亲和性成熟。CDR和/或框架残基的随机致突变性描述于例如:Barbas et al.(Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.,1994,91:3809-3813);Schier et al.,Gene,1995,169:147-155;Yelton et al.,J.Immunol.,1995,155:1994-2004;Jackson et al.,.J.Immunol.,1995,154:3310-33199;和Hawkins et al,J.Mol.Biol.,1992,226:889-896中,各文献全文均以引用方式并入本发明。

[0085] 在本发明中当在两个或更多个抗体的上下文使用时,术语“竞争(competes with)”或“交叉竞争(cross-competes with)”表示两个或更多个抗体竞争与抗原(例如叶酸受体α、或FOLR1)结合。在一个例示性测定中,将FOLR1包覆在板上且使其结合第一抗体,之后添加经标记的第二抗体。如果第一抗体的存在减少了第二抗体的结合,则所述抗体互相竞争。在另一例示性测定中,将第一抗体包覆在板上并使其结合抗原,然后添加第二抗体。术语“竞争(competes with)”亦包括其中一种抗体减少另一种抗体结合,但当所述抗体以相反顺序添加时则未观察到竞争的抗体的组合。然而在一些实施方案,第一和第二抗体抑制彼此的结合,无论其添加顺序为何。在一些实施方案,一种抗体减少至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或至少90%的另一种抗体与其抗原的结合。

[0086] 术语“表位”意指能够与抗体特异性结合的抗原的一部分。表位经常由表面可触及的氨基酸残基和/或糖侧链组成,并可具有特定三维结构特征以及特定电荷特征。构象及非构象表位的区别在于与前者的结合在变性溶剂存在下消失,而后者则否。表位可包含直接涉及结合的氨基酸残基和其他不直接涉及结合的氨基酸残基。抗体所结合的表位可使用已知的表位测定技术进行测定,诸如例如测试抗体与具有不同点突变的叶酸受体α(FOLR1)变体结合。

[0087] 多肽序列与参考序列之间的“同一性”百分比是定义为在比对序列且若需要引入空位以达成最大序列同一性百分比后,与参考序列中的氨基酸残基完全相同的多肽序列中氨基酸残基的百分比。为达测定氨基酸序列同一性百分比目的的比对可以所属技术领域中各种方式达成,例如使用提供给大众的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、MEGALIGN(DNASTAR)、CLUSTALW、CLUSTAL OMEGA或MUSCLE软件。本领域技术人员可确定比对序列的适当参数,包括要实现比较序列全长的最大比对所需的任何算法。

[0088] “保守置换”或“保守氨基酸置换”是指用化学或功能类似的氨基酸置换氨基酸。保守置换表格提供了本领域广为周知的类似氨基酸。具有此类置换的多肽序列已知为“经保守修饰的变体”。此类经保守修饰的变体为多形性变体、物种间同源物和等位基因的补充且不排除多形性变体、物种间同源物及等位基因。举例说明,表2至4中提供的氨基酸群组,在一些实施方案,被认为是彼此的保守置换。

[0089] 表2.在某些实施方案,被认为是彼此的保守置换的所选氨基酸群组

[0090]

酸性残基	D和E
碱性残基	K、R和H
亲水性不带电残基	S、T、N和Q
亲水性不带电残基	G、A、V、L和I
非极性不带电残基	C、M和P
芳族残基	F、Y和W
含醇基团残基	S和T
脂族残基	I、L、V和M
环烯基相关残基	F、H、W和Y
疏水性残基	A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W和Y
带负电残基	D和E
极性残基	C、D、E、H、K、N、Q、R、S和T
带正电残基	H、K和R
小型残基	A、C、D、G、N、P、S、T和V
非常小型残基	A、G和S
涉及转弯形成的残基	A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、P和T
柔性残基	Q、T、K、S、G、P、D、E和R

[0091] 表3.在某些实施方案,被认为是彼此的保守置换的另一些所选氨基酸群组

[0092]

第1组	A、S和T
第2组	D和E
第3组	N和Q
第4组	R和K

第5组	I、L和M
第6组	F、Y和W

[0093] 表4.在某些实施方案,被认为是彼此的保守置换的进一步所选氨基酸群组

[0094]

A组	A和G

[0095]

B组	D和E
C组	N和Q
D组	R、K和H
E组	I、L、M、V
F组	F、Y和W
G组	S和T
H组	C和M

[0096] 其他保守置换可在例如Creighton,Proteins:Structures and Molecular Properties 2nd ed.(1993)W.H.Freeman&Co.,New York,NY中获悉。通过在亲代抗体中制造一个或多个保守氨基酸残基置换所生成的抗体称为“经保守修饰的变体”。

[0097] 术语“氨基酸”是指二十个常见的天然存在的氨基酸。天然存在的氨基酸包括丙氨酸(Ala;A)、精氨酸(Arg;R)、天冬酰胺(Asn;N)、天冬氨酸(Asp;D)、半胱氨酸(Cys;C);谷氨酸(Glu;E)、谷氨酰胺(Gln;Q)、甘氨酸(Gly;G);组氨酸(His;H)、异亮氨酸(Ile;I)、亮氨酸(Leu;L)、赖氨酸(Lys;K)、蛋氨酸(Met;M)、苯丙氨酸(Phe;F)、脯氨酸(Pro;P)、丝氨酸(Ser;S)、苏氨酸(Thr;T)、色氨酸(Trp;W)、酪氨酸(Tyr;Y)和缬氨酸(Val;V)。

[0098] 天然编码的氨基酸是本领域技术人员已知的蛋白原氨基酸。它们包括20种常见氨基酸(丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、和缬氨酸)和不太常见的吡咯赖氨酸和硒代半胱氨酸。天然编码的氨基酸包括22种天然存在的氨基酸的翻译后变体,例如异戊烯基化氨基酸类,异戊二烯基化氨基酸类,豆蔻酰化氨基酸类,棕榈酰化氨基酸类,N-连接的糖基化氨基酸类,O-连接的糖基化氨基酸类,磷酸化氨基酸类和酰化氨基酸类。

[0099] 术语“非天然氨基酸”是指不为蛋白原氨基酸或其翻译后修饰的变体的氨基酸。特别地,所述术语是指不为20种常见氨基酸之一或吡咯赖氨酸或硒代半胱氨酸或其翻译后修饰变体的氨基酸。

[0100] 术语“偶联物”或“抗体偶联物”是指与一个或多个有效负载基团部分连接的抗体。所述抗体可以是本发明所述的任何抗体。所述有效负载可以是本发明所述的任何有效负载。所述抗体可通过共价键直接连接至有效负载,或者所述抗体可通过连接体间接连接至有效负载。通常,连接体与抗体共价连接,并且还与有效负载共价连接。术语“抗体药物偶联物”或“ADC”是指偶联物,其中至少一个有效负载是治疗性基团部分,例如药物。

[0101] 术语“有效负载”是指可与抗体偶联的分子基团部分。在特定实施方案,有效负载选自由治疗性基团部分和标记基团部分组成的组。

[0102] 术语“连接体”是指能够形成至少两个共价键的分子基团部分。通常,连接体能够与抗体形成至少一个共价键,并且与有效负载形成至少另一个共价键。在某些实施方案,连接体可与抗体形成一个以上的共价键。在某些实施方案,连接体可与有效负载形成一个以

上的共价键,或可与一个以上的有效负载形成共价键。在连接体与抗体或有效负载或两者形成键之后,其余的结构,即是在形成一个或多个共价键之后连接体的残基,在本发明中仍可称为“连接体”。术语“连接体前体”是指具有能够与抗体或有效负载或两者形成共价键的一个或多个活性基团的连接体。在一些实施方案,连接体是可切割的连接体。譬如,可切割的连接体可以是通过生物不稳定功能进行释放,其可被工程化或可不被工程化。在一些实施方案,连接体是不可切割的连接体。譬如,不可切割的连接体可以是在抗体降解后释放的连接体。

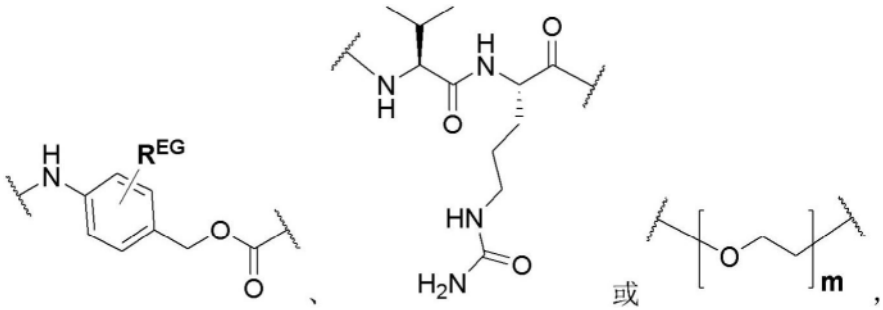
[0103] 在某些实施方案,“治疗/处理”任何疾病或病症是指改善存在于受试者的疾病或病症。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括改善至少一种物理参数,此参数可能无法被所述受试者感知。在又一实施方案,“治疗”或“处理”包括调节所述疾病或病症,不论是物理学上(例如稳定可感知的症状)或生理学上(例如稳定生理参数)或两者兼具。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括推迟或预防所述疾病或病症发作。

[0104] 本发明使用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指当向受试者施用时可有效治疗疾病或病症的抗体或组合物的量。在一些实施方案,治疗有效量或有效量是指当施用于受试者时有效预防或改善疾病或疾病进展或导致症状改善的抗体或组合物的量。

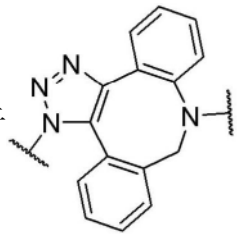
[0105] 本发明使用的术语“抑制生长”(例如,指涉细胞,诸如肿瘤细胞)旨在包括同不与FOLR1抗体接触的相同细胞的生长相比,当与叶酸受体α(FOLR1)抗体接触时细胞生长(例如,肿瘤细胞生长)的任何可测定的减少。在一些实施方案,生长可以被抑制至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%、或100%。细胞生长的减少可通过多种机制发生,包括但不限于抗体内化、细胞凋亡、坏死和/或效应子功能介导的活性。

[0106] 本发明使用的术语“受试者”或“患者”是指哺乳动物受试者或患者。例示性受试者包括但不限于人、猴、犬、猫、小鼠、大鼠、牛、马、骆驼、禽类、山羊和绵羊。在某些实施方案,所述受试者是人。在一些实施方案,所述受试者患有可用本发明提供的抗体进行治疗或诊断的疾病。在一些实施方案,所述疾病是胃癌、结直肠癌、肾细胞癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和/或起源于上皮的癌症。

[0107] 在本发明所示的一些化学结构中,某些取代基、化学基团和原子用曲线/波浪线(例如,)描绘,所述曲线/波浪线与一个或多个键相交以表示通过其来连接所述取代基、化学基团和原子的原子。例如,在某些结构中,例如但不限于



所述曲线/波浪线表示与所示化学实体连接的偶联物或连接体-有效负载结构主链中的原子。在一些结构

中,例如但不限于所述曲线/波浪线表示与所示化学实体连接的抗体或抗体片段中的原子以及与所示化学实体连接的偶联物或连接体-有效负载结构主链中的原子。

[0108] 术语“位点特异性”是指多肽在所述多肽中预定序列位置处的修饰。修饰是在多肽的单个可预测残基上,几乎没有或没有变化。在特定实施方案,将修饰的氨基酸,例如通过重组或合成引入所述序列位置处。类似地,基团部分可“位点特异性”连接至多肽中特定序列位置处的残基。在某些实施方案,多肽可包含一个以上的位点特异性修饰。

[0109] 2.偶联物

[0110] 本发明提供了针对叶酸受体α(FOLR1或FolRα)的抗体的偶联物。所述偶联物包含经由连接体直接或间接共价连接至有效负载的FOLR1的抗体。在某些实施方案,所述抗体与一个有效负载连接。在进一步的实施方案,所述抗体与一个以上有效负载连接。在某些实施方案,所述抗体与2、3、4、5、6、7、8个或更多个有效负载连接。

[0111] 所述有效负载可以是技术人员认为有用的任何有效负载。在某些实施方案,所述有效负载是治疗性基团部分。在某些实施方案,所述有效负载是诊断性基团部分,例如标记。有用的有效负载在以下章节和示例中进行了描述。

[0112] 所述连接体可以是能够与抗体形成至少一个键且与有效负载形成至少一个键的任何连接体。有用的链接体在以下章节和示例中进行了描述。

[0113] 在本发明提供的偶联物中,抗体可以是对叶酸受体α(FOLR1或FolRα)具有结合特异性的任何抗体。FOLR1可以来自任何物种。在某些实施方案,FOLR1是脊椎动物FOLR1。在某些实施方案,FOLR1是哺乳动物FOLR1。在某些实施方案,FOLR1是人FOLR1。在某些实施方案,FOLR1是小鼠FOLR1。在某些实施方案,FOLR1是食蟹猕猴FOLR1。

[0114] 在某些实施方案,针对叶酸受体α(FOLR1或FolRα)的抗体与本发明所述的抗体进行竞争结合。在某些实施方案,针对FOLR1的抗体与本发明所述的抗体结合相同的表位。

[0115] 抗体通常是包含多个多肽链的蛋白质。在某些实施方案,抗体是异源四聚体,其包含两条相同的轻(L)链和两条相同的重(H)链。每条轻链可通过一个共价二硫键与重链连接。每条重链可通过一个或多个共价二硫键与另一条重链连接。每条重链和每条轻链也可具有一个或多个链内二硫键。如本领域技术人员已知的,每条重链通常包含可变结构域(V_H),然后是多个恒定结构域。每条轻链通常在一个末端包含可变结构域(V_L)以及包含恒定域结构域。如本领域技术人员已知的,抗体通常对其靶分子即抗原具有选择性亲和性。

[0116] 本发明提供的抗体可具有本领域技术人员已知的任何抗体形式。它们可以是全长,也可以是片段。示例性全长抗体包括IgA、IgA1、IgA2、IgD、IgE、IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM等。示例性片段包括Fv、Fab、Fc、scFv、scFv-Fc等。

[0117] 在某些实施方案,所述偶联物的抗体包含1、2、3、4、5或6个本发明所述的CDR序列。在某些实施方案,所述偶联物的抗体包含本发明所述的重链可变结构域(V_H)。在某些实施方案,所述偶联物的抗体包含本发明所述的轻链可变结构域(V_L)。在某些实施方案,所述偶

联物的抗体包含本发明所述的重链可变结构域(V_H)和本发明所述的轻链可变结构域(V_L)。在某些实施方案,所述偶联物的抗体包含本发明所述的成对的重链可变结构域和轻链可变结构域(V_H-V_L对)。

[0118] 在某些实施方案,所述抗体偶联物可由包含一个或多个活性/反应性基团(reactive groups)的抗体形成。在某些实施方案,所述抗体偶联物可由包含所有天然编码的氨基酸的抗体形成。本领域技术人员将认识到,几种天然编码的氨基酸包括能够与有效负载偶联或与连接体偶联的活性基团。所述这些活性基团包括半胱氨酸侧链、赖氨酸侧链和氨基末端基团。在这些实施方案中,所述抗体偶联物可包含与抗体活性基团的残基连接的有效负载或连接体。在这些实施方案中,所述有效负载前体或连接体前体包含能够与抗体活性基团形成键的活性基团。典型的活性基团包括马来酰亚胺类基团,活化的碳酸酯类(包括但不限于对硝基苯酯),活化的酯类(包括但不限于N-羟基琥珀酰亚胺、对硝基苯酯、和醛类)。特别有用的活性基团包括马来酰亚胺和琥珀酰亚胺,例如N-羟基琥珀酰亚胺,其用于形成与半胱氨酸和赖氨酸侧链连接的键。其他活性基团在以下章节和示例中进行描述。

[0119] 在进一步的实施方案,所述抗体包含具有活性基团的一个或多个经修饰的氨基酸,如本发明所述。通常,经修饰的氨基酸不为天然编码的氨基酸。所述这些经修饰的氨基酸可包含用于与连接体前体或有效负载前体形成共价键的活性基团。本领域技术人员可使用活性基团将多肽连接至能够与经修饰的氨基酸形成共价键的任何分子实体。因此,本发明提供了包含抗体的偶联物,所述抗体包含经修饰的氨基酸残基,所述经修饰的氨基酸残基经由连接体直接或间接连接至有效负载。示例性经修饰的氨基酸在以下章节中进行描述。通常,经修饰的氨基酸具有能够与具有互补活性基团的连接体或有效负载形成键的活性基团。

[0120] 非天然氨基酸位于抗体的多肽链中的选定位置。所述这些位置被识别为提供非天然氨基酸置换的最佳位点。每个位点均能够携带具有最佳结构、功能和/或生成抗体的方法的非天然氨基酸。

[0121] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了稳定的抗体。可通过本领域技术人员显而易见的任何技术来测定稳定性。

[0122] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了具有最佳功能特性的抗体。例如,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体对其靶抗原的结合亲和性几乎没有或没有损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的结合。

[0123] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了可被有利制得的抗体。例如,在某些实施方案,抗体在其合成方法中显示出有利的性质,如下所述。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体在生成产量上几乎没有损失或没有损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出提高的生成产量。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出几乎没有或没有tRNA抑制的损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体在生成中可显示出增强的tRNA抑制。

[0124] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了具有有利溶解性的抗体。在

某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体的溶解度几乎没有损失或没有损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的溶解度。

[0125] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了具有有利表达的抗体。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出几乎没有或没有表达损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的表达。

[0126] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了具有有利折叠性的抗体。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体在适当折叠中几乎没有损失或没有损失。在某些实施方案,与不具有位点特异性非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的折叠性。

[0127] 在某些实施方案,用于置换的位点特异性位置提供了能够有利地偶联的抗体。如下所述,几种非天然氨基酸具有侧链或官能团,其可直接或间接经由连接体促进抗体与第二药物偶联。在某些实施方案,与在其他位置不具有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的偶联效率。在某些实施方案,与在其他位置不具有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的偶联产率。在某些实施方案,与在其他位置不具有相同或其他非天然氨基酸的抗体相比,所述抗体可显示出增强的偶联特异性。

[0128] 一个或多个非天然氨基酸位于抗体的至少一条多肽链中的选定位点特异性位置。多肽链可以是抗体的任何多肽链,没有限制,包括轻链或重链。位点特异性位置可在抗体的任何结构域中,包括任何可变结构域和任何恒定结构域。

[0129] 在某些实施方案,本发明提供的抗体在位点特异性位置处包含一个非天然氨基酸。在某些实施方案,本发明提供的抗体在位点特异性位置处包含两个非天然氨基酸。在某些实施方案,本发明提供的抗体在位点特异性位置处包含三个非天然氨基酸。在某些实施方案,本发明提供的抗体在位点特异性位置处包含三个以上的非天然氨基酸。

[0130] 在某些实施方案,本发明提供的抗体包含一个或多个非天然氨基酸,其各自位于选自由以下重链残基或轻链残基组成的组的位置处:HC-F404、HC-K121、HC-Y180、HC-F241、HC-221、LC-T22、LC-S7、LC-N152、LC-K42、LC-E161、LC-D170、HC-S136、HC-S25、HC-A40、HC-S119、HC-S190、HC-K222、HC-R19、HC-Y52、或HC-S70,(根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)或EU编号方案),或其翻译后经修饰的变体。在这些指定名称中,HC表示重链残基,和LC表示轻链残基。

[0131] 在某些实施方案,本发明提供了式(C1)或(C2)所示的偶联物:



(C1)

[0132]



(C2)

[0133] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体、区域异构体、或互变异构体,其中:

[0134] COMP是抗FOLR1抗体的残基;

[0135] PAY是有效负载基团部分；

[0136] W^1、W^2、W^3、W^4和W^5各自独立地为单键，或各自独立地不存在，或各自独立地为二价连接基团；

[0137] EG不存在，或EG为消除基团；

[0138] 各RT是在式(C1)或(C2)的结构骨架中的释放引发基团或与EG连接的释放引发基团，其中各RT是可选的；

[0139] HP是单键，或HP不存在，或HP是二价亲水基团；

[0140] SG是单键，或SG不存在，或SG是二价间隔基团；和

[0141] R是氢、末端偶联基团、或末端偶联基团的二价残基。

[0142] 在一些实施方案，式(C1)或(C2)所示偶联物包含n个PAY基团部分，其中n是从1至8的整数。在一些实施方案，n是2。在一些实施方案，n是3。在一些实施方案，n是4。在一些实施方案，n是5。在一些实施方案，n是6。在一些实施方案，n是7。在一些实施方案，n是8。

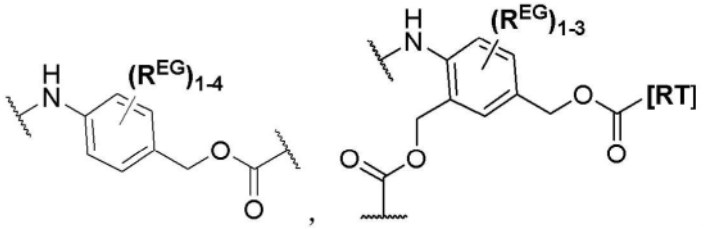
[0143] 连接基团

[0144] 连接基团有助于将消除基团、释放引发基团、疏水基团、间隔基团和/或偶联基团结合到化合物上。有用的连接基团是本领域技术人员已知的并且对本领域技术人员而言是显而易见的。本发明提供了有用的连接基团的实例。在某些实施方案，连接基团指称为W^1、W^2、W^3、W^4或W^5。在某些实施方案，连接基团可包含二价酮、二价酯、二价醚、二价酰胺、二价胺、亚烷基、亚芳基、硫化物、二硫化物、亚羰基、或其组合。在某些实施方案，连接基团可包含-C(O)-、-O-、-C(O)NH-、-C(O)NH-烷基-、-OC(O)NH-、-SC(O)NH-、-NH-、-NH-烷基-、-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)-、-S-、-S-S-、-OCH_2CH_2O-、或其反向基团(例如-NHC(O)-)、或其组合。

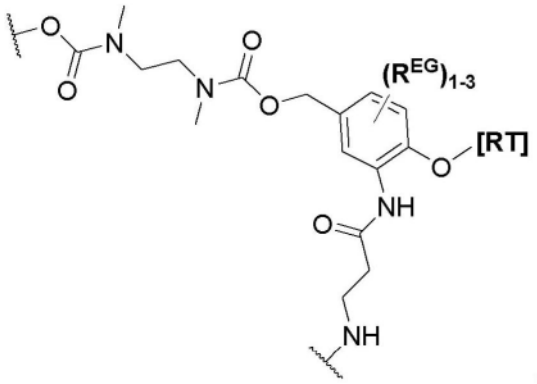
[0145] 消除基团

[0146] 消除基团有助于体内和/或体外将本发明所述的化合物或偶联物的生物学活性部分与所述化合物或偶联物的其余部分分离开来。消除基团还可连同释放引发基团一起促进本发明所述化合物或偶联物的生物学活性部分的分离。例如，消除基团和释放引发基团可在释放反应中反应，以在体内和/或体外从所述化合物或偶联物中释放本发明所述的化合物或偶联物的生物学活性部分。通过释放引发基团引发释放反应后，消除基团切割生物活性基团部分或生物活性基团部分的前药形式，并形成稳定的无毒实体，所述实体对此生物活性基团部分的活性没有进一步影响。

[0147] 在某些实施方案，所述消除基团在本发明中指称为EG。有用的消除基团包括本发明所述的那些。在某些实施方案，所述消除基团是：

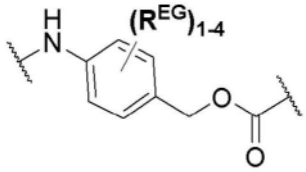


，或



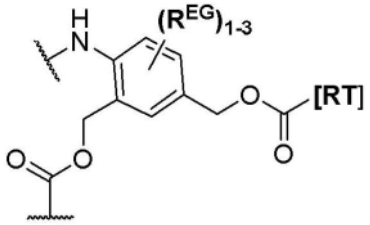
;

[0148] 其中R^{EG}是选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、-NO_2、-CN、氟、溴、氯、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-、和二烷基氨基-C(O)-。在各个结构中,苯环可与1、2、3个、或在某些情况下4个R^{EG}基团连接。在第二和第三结构中,本领域技术人员将认识到,EG与RT连接,所述RT如上式(C1)的上述说明所示,不在式(C1)的主链内。在一些实施方案,R^{EG}是选自由以下组成的组:氢、烷基、联苯基、-CF_3、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-、和二烷基氨基-C(O)-。在进一步的实施方案,R^{EG}是选自由氢、-NO_2、-CN、氟、溴和氯组成的组。在某些实施方案,所述消除基团是



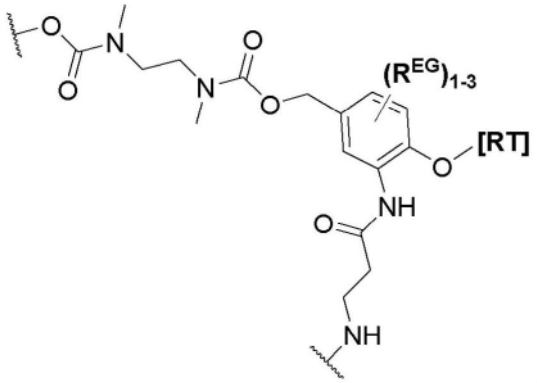
在某些实施方案,所述消除基团是

。

[0149] 

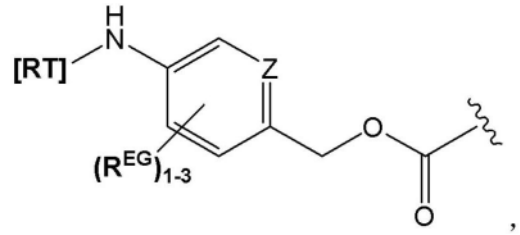
在某些实施方案,所述消除基团是

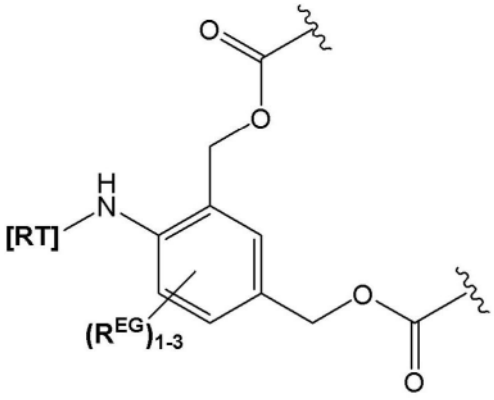
。

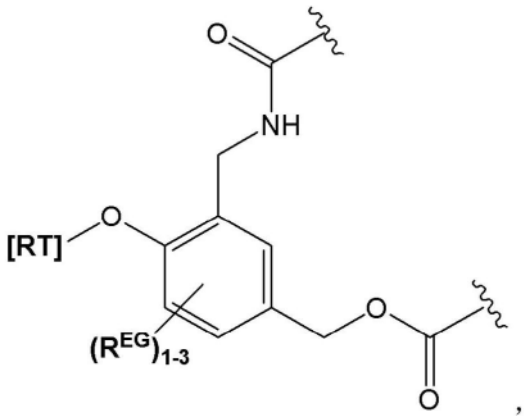
[0150] 

。

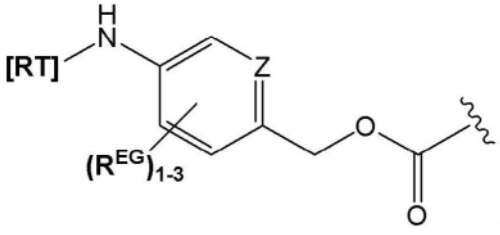
[0151] 在一些实施方案,所述消除基团是:



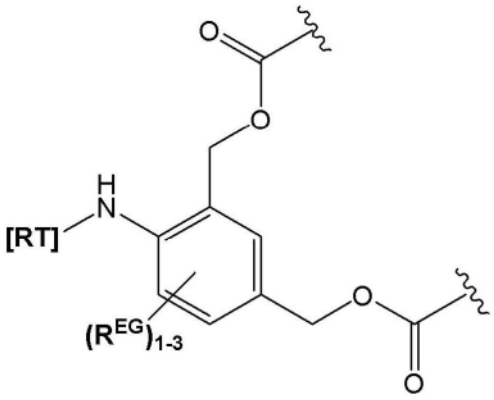
[0152] ，或

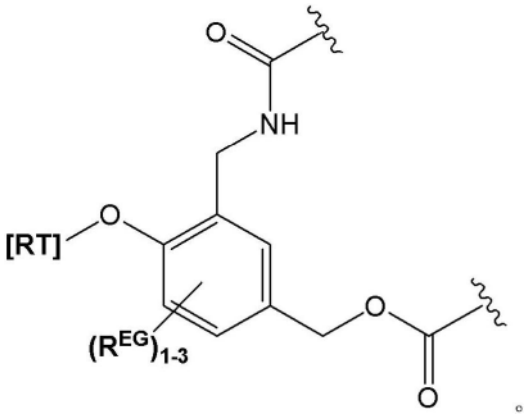


[0153] 其中Z可以是CH或N，R^{EG}是选自由以下组成的组：氢、烷基、联苯基、-CF_3、-NO_2、-CN、氟、溴、氯、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-、和二烷基氨基-C(O)-。在各个结构中，苯环可与1、2、3个、或在某些情况下4个R^{EG}基团连接。在第二和第三结构中，本领域技术人员将认识到，EG与RT连接，所述RT如上式(C1)的上述说明所示，不在式(C1)的主链内。在一些实施方案，R^{EG}是选自由以下组成的组：氢、烷基、联苯基、-CF_3、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基-C(O)O-、烷基氨基-C(O)-、和二烷基氨基-C(O)-。在进一步的实施方案，R^{EG}是选自由氢、-NO_2、-CN、氟、溴和氯组成的组。在一些实施方案，所述EG中的每个R^{EG}是氢。在某些实施方案，所述消除基团是

[0154] 在某些实施方案，所述消除基团是

。

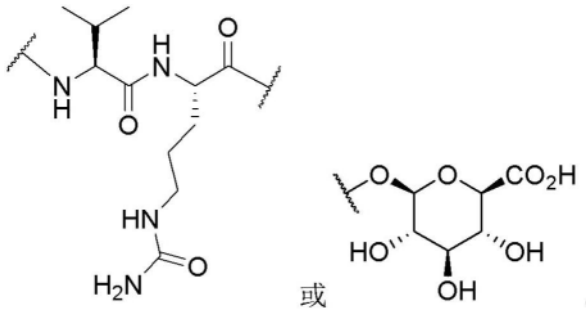
[0155]  在某些实施方案,所述消除基团是

[0156] 

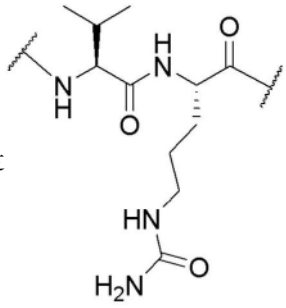
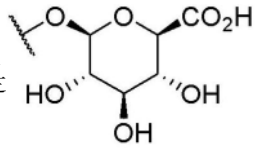
[0157] 释放引发基团

[0158] 释放引发基团促进体内和/或体外将本发明所述的化合物或偶联物的生物学活性部分与所述化合物或偶联物的其余部分分离开来。释放引发基团还可连同消除基团一起促进本发明所述化合物或偶联物的生物学活性部分的分离。例如,消除基团和释放引发基团可在释放反应中反应,以在体内和/或体外从所述化合物或偶联物中释放本发明所述的化合物或偶联物的生物学活性部分。在某些实施方案,释放引发基团可通过具有高的肿瘤:非肿瘤特异性的生物驱动反应来起作用,例如在肿瘤环境中过表达的酶的蛋白水解作用。

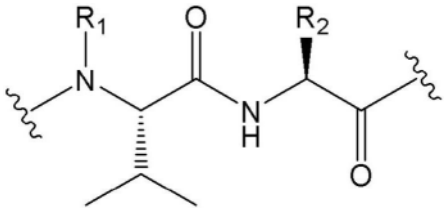
[0159] 在某些实施方案,所述释放引发基团在本发明中指称为RT。在某些实施方案,RT是二价的且连接在式(C1)的主链内。在其他实施方案,RT是一价的且如上所述连接至EG。有用的释放引发基团包括本发明所述的那些。在某些实施方案,所述释放引发基团包含天然或非天然氨基酸的残基或糖环的残基。在某些实施方案,所述释放引发基团是:

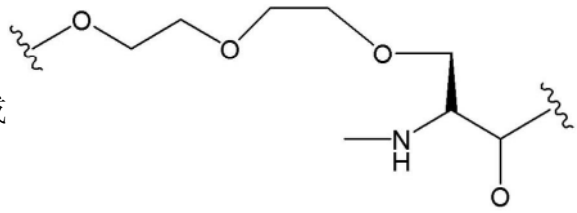
[0160] 

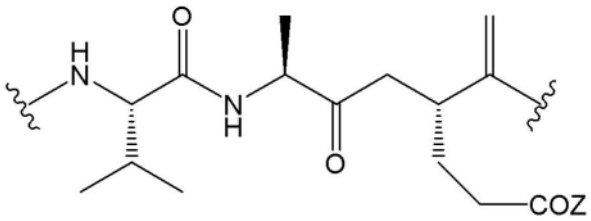
[0161] 本领域技术人员将认识到,第一结构是二价的且可连接在式(C1)的主链内或如式(C2)所示在其主链内,和第二结构是一价的且可与上述式(C1)所示的EG连接。

[0162] 在某些实施方案,所述释放引发基团是  在某些实施方案,所述释放引发基团是 。

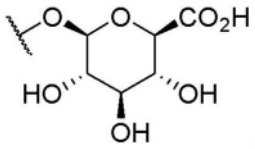
[0163] 在一些实施方案,所述释放引发基团是具有以下结构的蛋白酶可切割的R_1-Val-X肽:

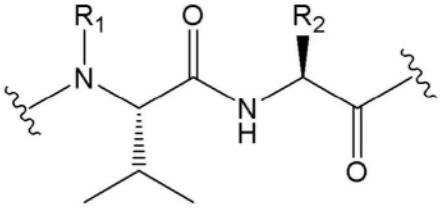
[0164] 

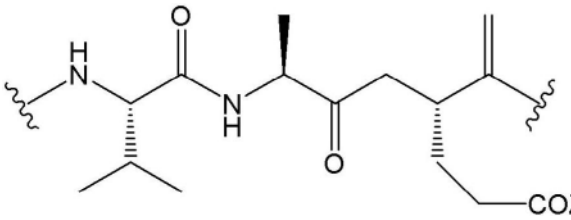
[0165] 其中R_1是H或 ,和R_2是CH_3、$CH_2CH_2CO_2H$、或$(CH_2)_3NHCONH_2$;具有以下结构的豆荚蛋白(legumain)可切割的Ala-Ala-Asn或Ala-Ala-Asp肽:

[0166] 

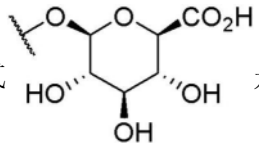
[0167] 其中Z是OH或NH_2;或具有以下结构的β-葡萄糖醛酸酶可切割的β-葡糖苷酸:

[0168] 。

[0169] 本领域技术人员将认识到,  和



均为二价结构且可连接在式(C1)的主链内或如式(C2)所示在其主链内。结构式

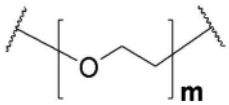


是一价的且可与上述式(C1)所示的EG连接。

[0170] 亲水基团

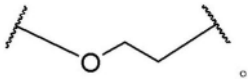
[0171] 亲水基团有助于增加本发明所述化合物的亲水性。据信增加的亲水性使得在水溶液(例如在生物系统中存在的水溶液)中具有更大的溶解度。亲水基团也可用作间隔基团,其在本发明中将进一步详细描述。

[0172] 在某些实施方案,所述亲水基团在本发明中指称为HP。有用的亲水基团包括本发明所述的那些。在某些实施方案,所述亲水基团是二价聚(乙二醇)。在某些实施方案,所述亲水基团是下式所示的二价聚(乙二醇):

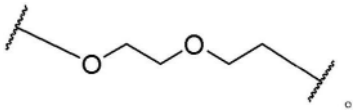
[0173] ;

[0174] 其中m是从1至13的整数,任选地为1至4的整数,任选地为2至4的整数,任选地为4至8的整数。

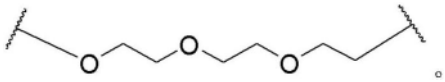
[0175] 在一些实施方案,所述亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

[0176] 。

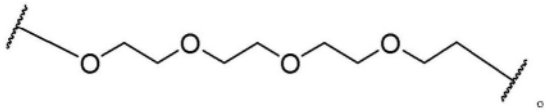
[0177] 在一些其他实施方案,所述亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

[0178] 。

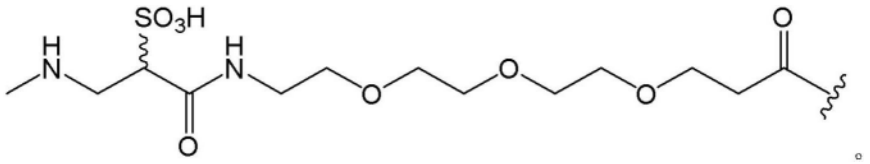
[0179] 在其他实施方案,所述亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

[0180] 。

[0181] 在其他实施方案,所述亲水基团是具有下式的二价聚(乙二醇):

[0182] 。

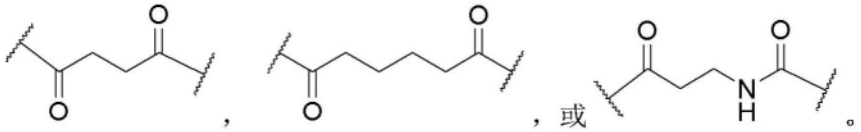
[0183] 在一些实施方案,所述亲水基团可带有具有下式的链表示的磺酸:

[0184] 。

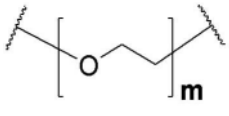
[0185] 间隔基团

[0186] 间隔基团有助于使偶联基团与本发明所述化合物的其他基团间隔开来。所述间隔可导致本发明所述化合物与第二化合物的更有效偶联以及活性分解代谢物的更有效切割/裂解。所述间隔基团还可稳定所述偶联基团,并导致改善的总体抗体-药物偶联物性质。

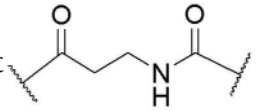
[0187] 在某些实施方案,所述间隔基团在本发明中指称为SP。有用的间隔基团包括本发明所述的那些。在某些实施方案,所述间隔基团是:

[0188] 

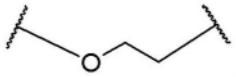
[0189] 在某些实施方案,所述间隔基团W^4与所述亲水基团组合以形成下式所示的聚(乙二醇):

[0190] 

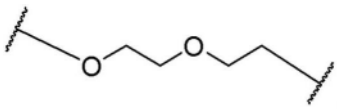
[0191] 其中m是从1至13的整数,任选地为1至4的整数,任选地为2至4的整数,或任选地为4至8的整数。

[0192] 在一些实施方案,所述SP是

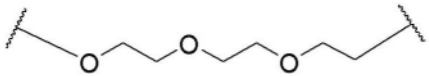
[0193] 在一些实施方案,所述二价聚(乙二醇)具有下式所示结构:

[0194] 

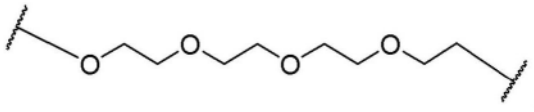
[0195] 在一些其他实施方案,所述二价聚(乙二醇)具有下式所示结构:

[0196] 

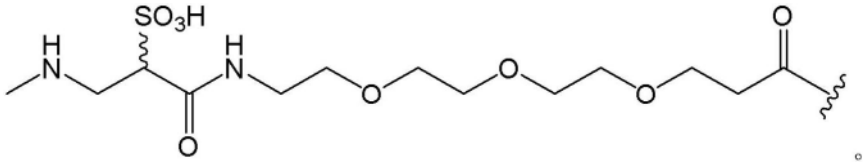
[0197] 在其他实施方案,所述二价聚(乙二醇)具有下式所示结构:

[0198] 

[0199] 在其他实施方案,所述二价聚(乙二醇)具有下式所示结构:

[0200] 

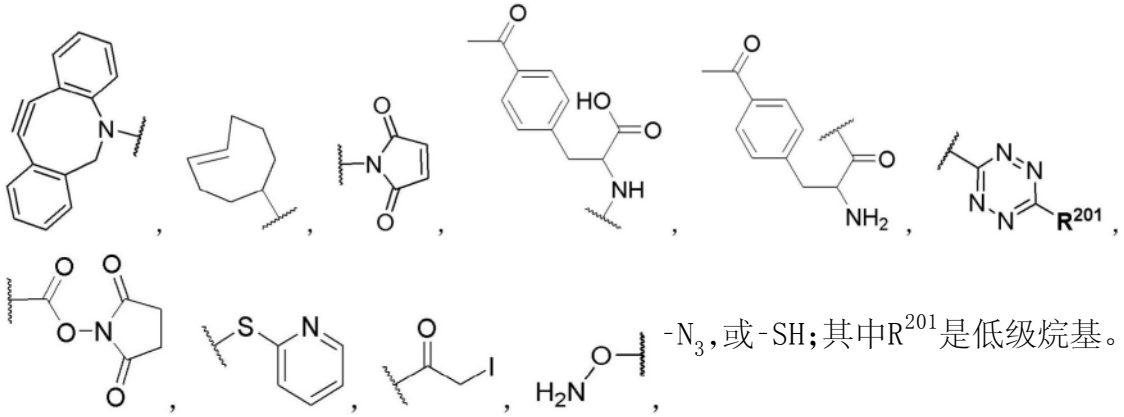
[0201] 在一些实施方案,所述亲水基团可带有具有下式的链表示的磺酸:

[0202] 

[0203] 偶联基团及其残基

[0204] 偶联基团促进本发明所述有效负载与第二化合物(例如,本发明所述的抗体)偶联。在某些实施方案,所述偶联基团在本发明中指称为R。偶联基团可通过本领域技术人员已知的任何合适的反应机理进行反应。在某些实施方案,如本发明详细描述的,偶联基团通

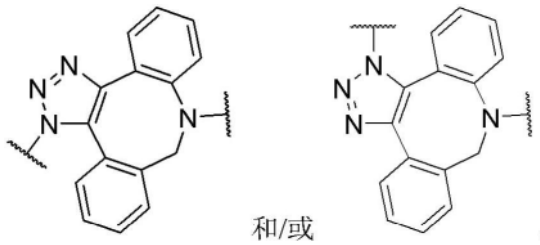
过[3+2]炔-叠氮化物环加成反应、反电子需求Diels-Alder连接反应、硫醇-亲电反应、或羰基-氧胺反应进行反应。在某些实施方案,所述偶联基团包含炔、应变炔、四嗪、硫醇、对乙酰基-苯丙氨酸残基、氧胺、马来酰亚胺、或叠氮化物。在某些实施方案,所述偶联基团是:

[0205] 

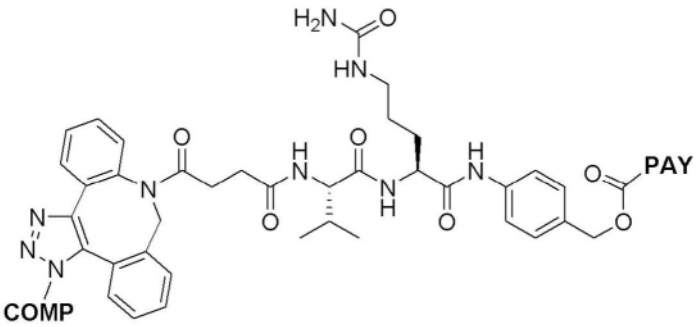
$-N_3$,或-SH;其中R^{201}是低级烷基。在实施方案中,R^{201}是甲基、乙基、或丙基。在实施方案中,R^{201}是甲基。其他偶联基团记载在,例如,美国专利公开号2014/0356385、美国专利公开号2013/0189287、美国专利公开号2013/0251783、美国专利号8,703,936、美国专利号9,145,361、美国专利号9,222,940、和美国专利号8,431,558。

[0206] 偶联之后,形成偶联基团的二价残基并连接至第二化合物的残基。二价残基的结构由用于形成偶联物的偶联反应的类型来确定。

[0207] 在某些实施方案,当通过[3+2]炔-叠氮化物环加成反应形成偶联物时,所述偶联基团的二价残基包含三唑环或含三唑环的稠合环状基团。在某些实施方案,当通过应变促进的[3+2]炔-叠氮化物环加成(SPAAC)反应形成偶联物时,所述偶联基团的二价残基是:

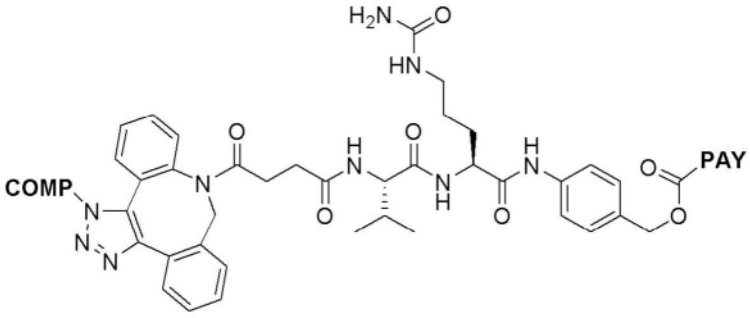
[0208] 

[0209] 在实施方案中,本发明提供了式101a至104b任一所示的偶联物,其中COMP表示抗FOLR1抗体的残基,而PAY表示有效负载基团部分:

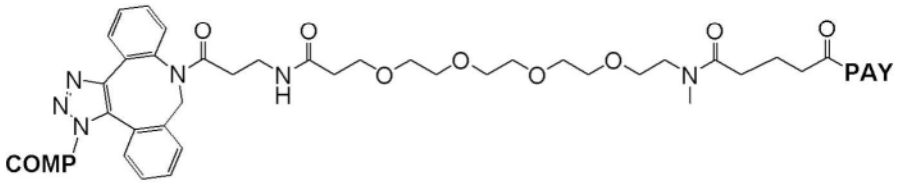


(101a)

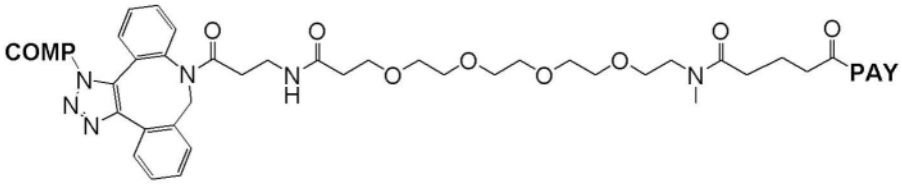
[0210]



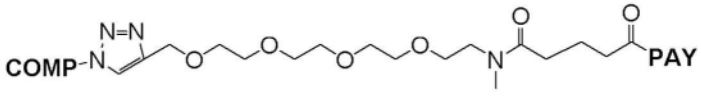
(101b)



(102a)

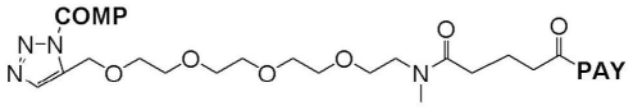


(102b)

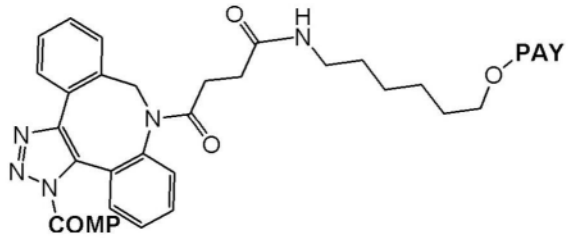


(103a)

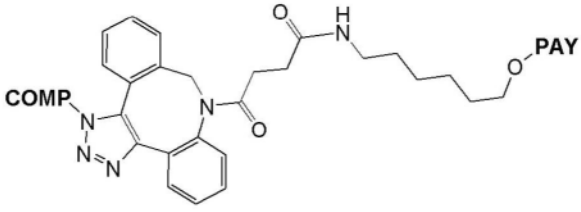
[0211]



(103b)



(104a)



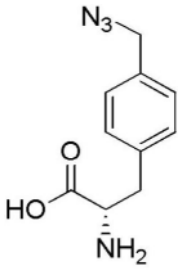
(104b)。

[0212] 在任一前述实施方案中,所述偶联物包含n个数目的PAY基团部分,其中n是从1至8的整数。在一些实施方案,n是2。在一些实施方案,n是3。在一些实施方案,n是4。在一些实施方案,n是5。在一些实施方案,n是6。在一些实施方案,n是7。在一些实施方案,n是8。

[0213] 在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置404处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任

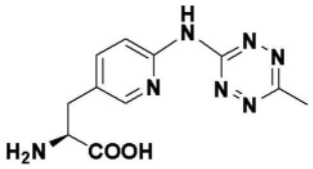
一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置180处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置241处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置222处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置7处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(30)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置42处。在某些实施方案,PAY选自由以下组成的组:美登素(maytansine)、哈米特林(hemiasterlin)、鹅膏毒素(amanitin)、一甲基奥瑞他汀F(MMAF)、和一甲基奥瑞他汀E(MMAE)。在某些实施方案,所述PAY是美登素(maytansine)。在某些实施方案,所述PAY是哈米特林(hemiasterlin)。在某些实施方案,PAY是鹅膏毒素(amanitin)。在某些实施方案,PAY是MMAF。在某些实施方案,PAY是MMAE。

[0214]



(30)

[0215] 在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置404处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置180处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置241处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据EU编号系统的重链位置222处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置7处。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示以下式(56)所示的非天然氨基酸的残基,其位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置42处。在某些实施方案,PAY选自由以下组成的组:美登素(maytansine)、哈米特林(hemiasterlin)、鹅膏毒素(amanitin)、MMAF、和MMAE。在某些实施方案,所述PAY是美登素(maytansine)。在某些实施方案,所述PAY是哈米特林(hemiasterlin)。在某些实施方案,PAY是鹅膏毒素(amanitin)。在某些实施方案,PAY是MMAF。在某些实施方案,PAY是MMAE。

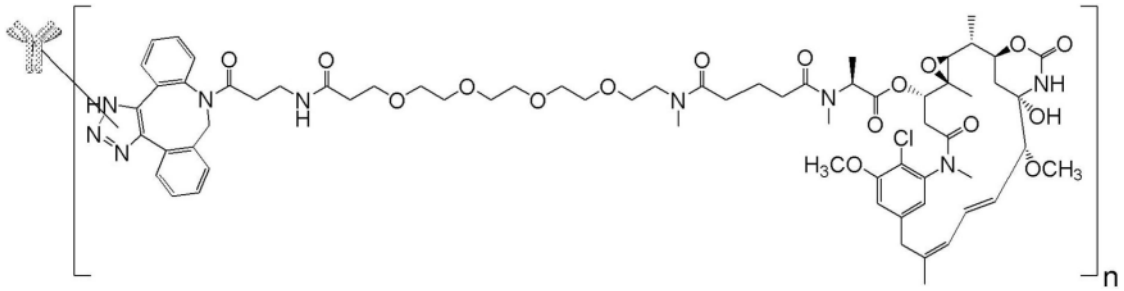
[0216] 

(56)

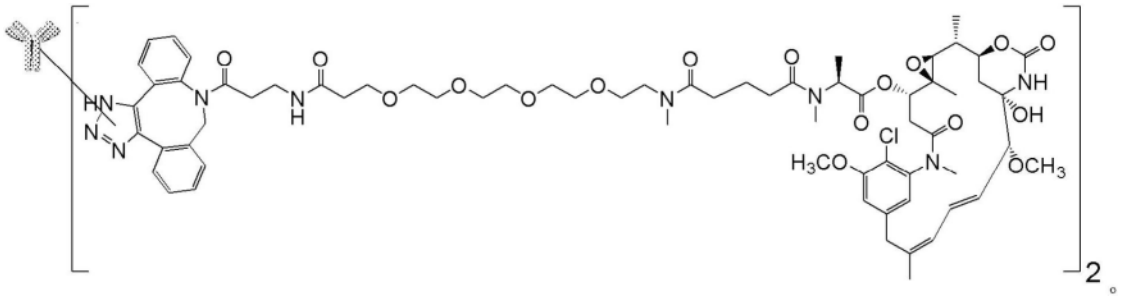
[0217] 在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据EU编号系统的重链位置404处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据EU编号系统的重链位置180处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据EU编号系统的重链位置241处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据EU编号系统的重链位置222处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置7处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在特定实施方案,本发明提供了式101a至104b任一所示的抗FOLR1偶联物,其中COMP表示位于根据卡巴(Kabat)或柯西亚(Chothia)编号系统的轻链位置42处的对叠氮基-L-苯丙氨酸的非天然氨基酸残基。在某些实施方案,PAY选自由以下组成的组:美登素(maytansine)、哈米特林(hemiasterlin)、鹅膏毒素(amanitin)、MMAF、和MMAE。在某些实施方案,所述PAY是美登素(maytansine)。在某些实施方案,所述PAY是哈米特林(hemiasterlin)。在某些实施方案,PAY是鹅膏毒素(amanitin)。在某些实施方案,PAY是MMAF。在某些实施方案,PAY是MMAE。

[0218] 在一些实施方案,本发明提供了例如在PCT公开号WO 2016/123582中描述的包含经修饰的哈米特林(hemiasterlin)和连接体的抗FOLR1偶联物。例如,如PCT公开号WO 2016/123582中所述,偶联物可具有包含式1000-1000b、1001-1001b、1002-1002b、和I-XIXb-2、101-111b或1-8b中的任一个的结构。下文提供了包含经修饰的哈米特林(hemiasterlin)和连接体的偶联物的实例。

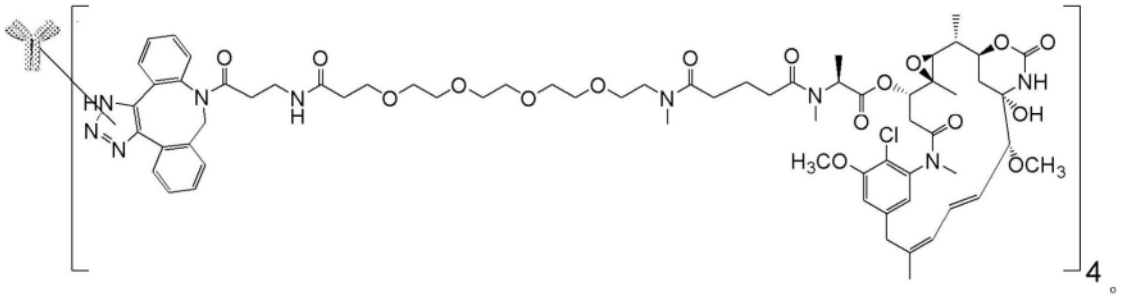
[0219] 在一些实施方案,本发明提供了具有偶联物M所示结构的抗FOLR1偶联物:

[0220] 

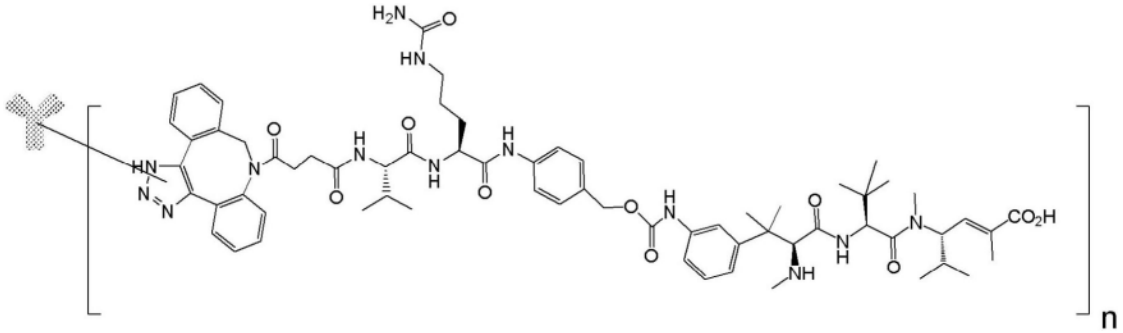
[0221] 其中n是从1至6的整数。在一些实施方案,n是从1至4的整数。在一些实施方案,n是2。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0222] 

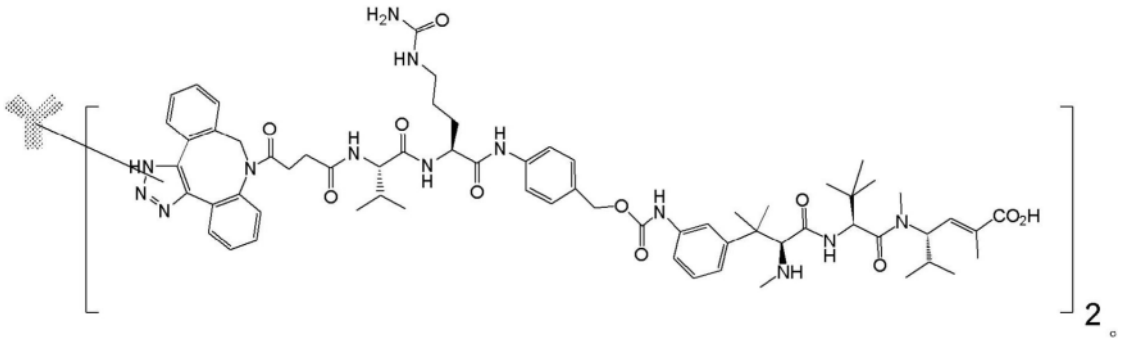
[0223] 在一些实施方案,n是4。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0224] 

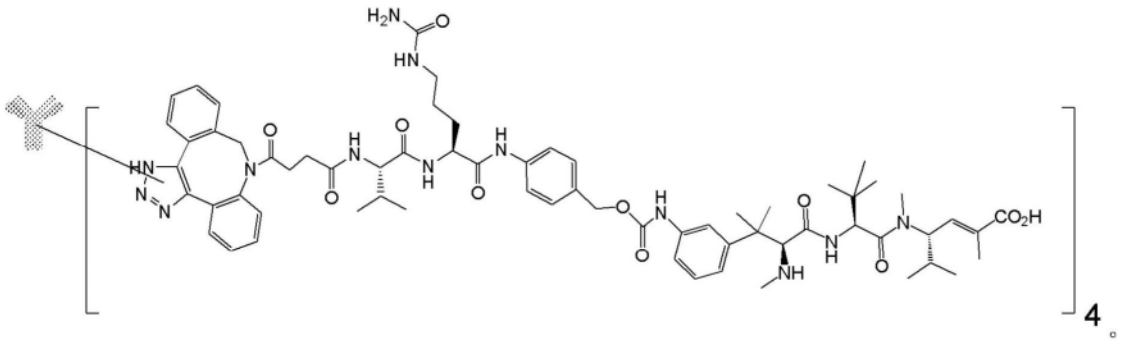
[0225] 在一些实施方案,本发明提供了具有偶联物P所示结构的抗FOLR1偶联物:

[0226] 

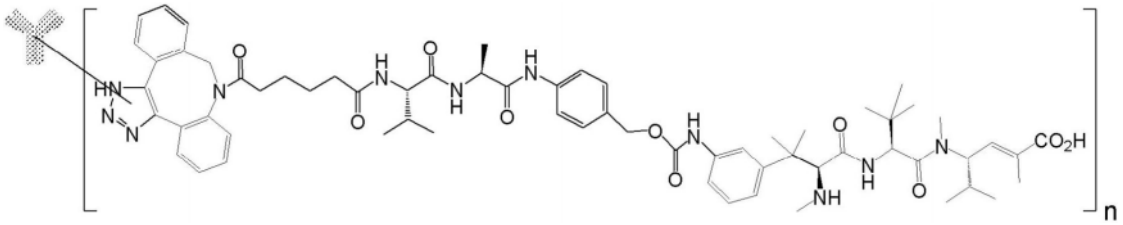
[0227] 其中n是从1至6的整数。在一些实施方案,n是从1至4的整数。在一些实施方案,n是2。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0228] 

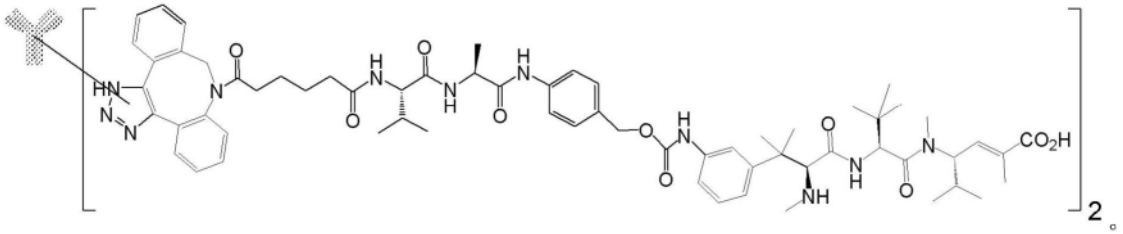
[0229] 在一些实施方案,n是4。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0230] 

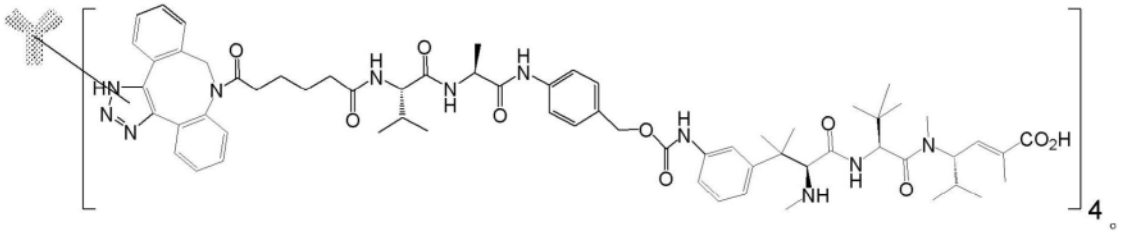
[0231] 在一些实施方案,本发明提供了具有偶联物Q所示结构的抗FOLR1偶联物:

[0232] 

[0233] 其中n是从1至6的整数。在一些实施方案,n是从1至4的整数。在一些实施方案,n是2。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0234] 

[0235] 在一些实施方案,n是4。例如,在一些实施方案,所述抗FOLR1偶联物具有以下结构:

[0236] 

[0237] 在任一上述实施方案中,其中抗FOLR1偶联物具有偶联物M、偶联物P或偶联物Q所示结构,所述带括号的结构可与所述抗体的一个或多个非天然氨基酸共价连接,其中所述一个或多个非天然氨基酸位于选自由以下组成的组的位点处:根据卡巴(Kabat)或卡巴(Kabat)的EP编号方案的HC-F404、HC-Y180、和LC-K42。在一些实施方案,所述带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-F404处的一个或多个非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,所述带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-Y180处的一个或多个非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,所述带括号的结构与位于所述抗体的位点LC-K42处的一个或多个非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,所述带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-F404和HC-Y180处的一个或多个非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,至少一个带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-F404处的非天然氨基酸共价连接,和至少一个带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-Y180处的非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,所述带括号

的结构与位于所述抗体的位点HC-Y180和LC-K42处的一个或多个非天然氨基酸共价连接。在一些实施方案,至少一个带括号的结构与位于所述抗体的位点HC-Y180处的非天然氨基酸共价连接,和至少一个带括号的结构与位于所述抗体的位点LC-K32处的非天然氨基酸共价连接。

[0238] 3.有效负载

[0239] 除上述有效负载外,分子有效负载可以是本领域技术人员可能希望偶联至多肽的任何分子实体。在某些实施方案,所述有效负载是治疗性基团部分。在此类实施方案中,所述抗体偶联物可用于将治疗性基团部分靶向其分子靶标。在某些实施方案,所述有效负载是标记基团部分。在此类实施方案中,所述抗体偶联物可用于检测多肽与其靶标的结合。在某些实施方案,所述有效负载是细胞毒性基团部分。在此类实施方案中,可使用所述抗体偶联物将细胞毒性基团部分靶向患病细胞,例如癌细胞,从而引发细胞的破坏或消除。包含对本领域技术人员显而易见的其他分子有效负载的偶联物包含在本发明所述偶联物的范围内。

[0240] 在某些实施方案,所述抗体偶联物可具有选自由以下组成的组的有效负载:标记,染料,聚合物,水溶性聚合物,聚乙二醇,聚乙二醇的衍生物,光交联剂,细胞毒性化合物,放射性核素,药物,亲和性标记,光亲和性标记,活性化合物,树脂,第二蛋白质或多肽或多肽类似物,抗体或抗体片段,金属螯合剂,辅因子,脂肪酸,碳水化合物,多核苷酸,DNA,RNA,反义多核苷酸,肽,水溶性树状聚合物,环糊精,抑制性核糖核酸,生物材料,纳米粒子,自旋标记物,荧光团,含金属的基团部分,放别性基团部分,新型官能团,与其他分子共价相互作用或非共价相互作用的基团,光笼蔽基团部分,可光异构的基团部分,生物素,生物素衍生物,生物素类似物,掺入重原子的基团部分,化学可切割的基团,光可切割的基团,细长的侧链,碳连接的糖,氧化还原活性剂,氨基硫代酸,毒性基团部分,同位素标记的基团部分,生物物理探针,磷光基团,化学发光基团,电子致密基团,磁性基团,插入(intercalating)基团,生色团,能量转移剂,生物活性剂,可检测标记,小分子,或其任何组合。在实施方案中,所述有效负载是标记,染料,聚合物,细胞毒性化合物,放射性核素,药物,亲和性标记,树脂,蛋白质,多肽,多肽类似物,抗体,抗体片段,金属螯合剂,辅因子,脂肪酸,碳水化合物,多核苷酸,DNA,RNA,肽,荧光团,或碳连接的糖。在另一实施方案,所述有效负载是标记,染料,聚合物,药物,抗体,抗体片段,DNA,RNA,或肽。

[0241] 4.连接体

[0242] 在某些实施方案,所述抗体可通过能够与抗体氨基酸和有效负载基团反应的一个或多个连接体,与有效负载进行连接。所述一个或多个连接体可以是本领域技术人员显而易见的任何连接体。

[0243] 术语“连接体”在本发明中用于指通常由于化学反应而形成的基团或键,并且通常是共价键。

[0244] 有用的连接体包括本发明所述的那些。在某些实施方案,所述连接体是本领域技术人员已知的任何二价或多价连接体。有用的二价连接体包括亚烷基、取代的亚烷基、亚杂烷基、取代的亚杂烷基、亚芳基、取代的亚芳基、亚杂芳基、和取代的亚杂芳基。在某些实施方案,所述连接体是C_{1-10}亚烷基或C_{1-10}亚杂烷基。在一些实施方案,所述C_{1-10}亚杂烷基是PEG。

[0245] 在某些实施方案,所述连接体是水解稳定的。水解稳定的键是指所述键在水中基本稳定,并且在有用的pH值下不与水反应,包括但不限于在生理条件下长时间(甚至无限期)地不与水反应。在某些实施方案,所述连接体是水解不稳定的。水解不稳定或可降解的键是指所述键在水或水溶液(包括例如血液)中可降解。酶不稳定或可降解的键是指所述键可被一种或多种酶降解。

[0246] 如本领域所理解的,PEG和相关聚合物均可在聚合物主链中或在聚合物主链与聚合物分子的一个或多个末端官能团之间的连接体基团中包括可降解的键。例如,由PEG羧酸或活化的PEG羧酸与生物活性剂上的醇基团反应所形成的酯键通常在生理条件下水解以释放所述药剂/药物。

[0247] 其他可水解降解的键包括但不限于碳酸酯/盐键;胺和醛反应产生的亚胺键;醇与磷酸基团反应形成的磷酸酯键;酰肼与醛的反应产物腙键;醛和醇的反应产物缩醛键;甲酸酯和醇的反应产物原酸酯键;由胺基团(包括但不限于位于聚合物如PEG的末端的胺基团)与肽的羧基形成的肽键;和由亚磷酰胺基团(包括但不限于位于聚合物末端的亚磷酰胺基团)与寡核苷酸的5′-羟基形成的寡核苷酸键。

[0248] 许多不同的可切割连接体是本领域技术人员已知的。参见美国专利号4,618,492、4,542,225和4,625,014。从这些连接体基团释放药物的机理包括例如光不稳定键的辐照和酸催化的水解。美国专利号4,671,958,例如,包括对包含连接体的免疫偶联物的描述,所述连接体在体内被患者补体系统的蛋白水解酶在靶位点进行切割。可根据多肽和与其连接的分子之间所需的空间关系来预定或选择连接体的长度。鉴于已报道了将多种放射诊断性化合物、放射治疗性化合物、药物、毒素、和其他药物附接至多肽上的大量方法,本领域技术人员将能够确定用于将给定药物附接至多肽的合适方法。

[0249] 连接体可具有宽范围的分子量或分子长度。分子量较大或较小的连接体可用于在多肽和连接的实体之间提供所需的空间关系或构象。具有较长或较短分子长度的连接体也可用于在多肽和连接的实体之间提供所需的空间或柔性。类似地,在多肽到达其靶标之前或之后,可利用具有特定形状或构象的连接体为多肽或连接的实体赋予特定形状或构象。可选择存在于连接体每个末端上的官能团,以在所需条件下调节多肽或有效负载的释放。多肽和连接的实体之间的空间关系的此种优化可为分子提供新的、经调节的或所需的性质。

[0250] 在一些实施方案,本发明提供的水溶性双功能连接体具有哑铃结构,其包括:a)叠氮化物、炔、肼、酰肼、羟胺、或位于聚合物主链的至少第一端上的含羰基的基团部分;和b)位于聚合物主链的第二端上的至少第二官能团。所述第二官能团可与所述第一官能团相同或不同。在一些实施方案,所述第二官能团不与所述第一官能团反应。在一些实施方案,提供了包含支链分子结构的至少一个臂的水溶性化合物。例如,所述支链分子结构可以是树枝状结构。

[0251] 在一些实施方案,所述连接体衍生自选自由以下组成的组的连接体前体:N-琥珀酰亚胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP),N-琥珀酰亚胺基4-(2-吡啶基二硫代)戊酸酯(SPP),N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)丁酸酯(SPDB),N-琥珀酰亚胺基-4-(2-吡啶基二硫代)-2-磺基-丁酸酯(磺基SPDB),N-琥珀酰亚胺基碘乙酸酯(SIA),N-琥珀酰亚胺基(4-碘乙酰基)氨基苯甲酸酯(SIAB),马来酰亚胺PEG NHS,N-琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚

胺基甲基)环己烷羧酸酯(SMCC),N-磺基琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺基甲基)环己烷羧酸酯(磺基-SMCC),或2,5-二氧吡咯烷-1-基17-(2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-5,8,11,14-四氧-4,7,10,13-四氮杂十七烷-1-酸酯(CX1-1)。在具体实施方案中,所述连接体衍生自连接体前体N-琥珀酰亚胺基4-(马来酰亚胺基甲基)环已烷羧酸酯(SMCC)。

[0252] 在一些实施方案,所述连接体衍生自选自由以下组成的组的连接体前体:二肽类、三肽类、四肽类和五肽类。在此类实施方案中,所述连接体可由蛋白酶进行切割。示例性二肽类包括但不限于缬氨酸-瓜氨酸(vc或val-cit),丙氨酸-苯丙氨酸(af或ala-phe);苯丙氨酸-赖氨酸(fk或phe-lys);苯丙氨酸-高赖氨酸(phe-homolys);和N-甲基缬氨酸-瓜氨酸(Me-val-cit)。示例性三肽类包括但不限于甘氨酸-缬氨酸-瓜氨酸(gly-val-cit),甘氨酸-甘氨酸-甘氨酸(gly-gly-gly),和甘氨酸.(甲氧基乙氧基乙基)丝氨酸.缬氨酸(gly-val-citalanine OMESerValAla)。

[0253] 在一些实施方案,连接体包含自降解(self-immolative)间隔基团。在某些实施方案,所述自降解(self-immolative)间隔基团包含对氨基苄基。在一些实施方案,对氨基苄醇经由酰胺键连接至氨基酸单元,并且在苄醇与有效负载之间形成氨基甲酸酯、甲基氨基甲酸酯、或碳酸酯(Hamann et al.(2005)Expert Opin.Ther.Patents(2005)15:1087-1103)。在一些实施方案,所述连接体包含对氨基苄氧基羰基(PAB)。自降解(self-immolative)间隔基团的其他实例包括但不限于电子上与PAB基团相似的芳族化合物,例如2-氨基咪唑-5-甲醇衍生物类(美国专利号7,375,078;Hay et al.(1999)Bioorg.Med.Chem.Lett.9:2237)和邻氨基-或对氨基-苄基缩醛类。在一些实施方案,可使用在酰胺键水解后经历环化的间隔基团,例如取代的和未取代的4-氨基丁酸酰胺类(Rodrigues et al.(1995)Chemistry Biology 2:223),适当取代的双环[2.2.1]和双环[2.2.2]环体系(Storm et al.(1972)J.Amer.Chem.Soc.94:5815),和2-氨基苯基丙酸酰胺类(Amsberry,et al.(1990)J.Org.Chem.55:5867)。药物与甘氨酸残基的α-碳的连接键是可用于偶联物的自降解(self-immolative)间隔基团的另一实例(Kingsbury et al.(1984)J.Med.Chem.27:1447)。

[0254] 在某些实施方案,可将连接体前体组合以形成更大的连接体。例如,在某些实施方案,连接体包含二肽缬氨酸-瓜氨酸和对氨基苄氧基羰基。所述这些也称为citValCit-PAB连接体。

[0255] 在某些实施方案,所述有效负载可通过能够与抗体氨基酸基团反应的一个或多个连接体基团连接至所述连接体,在本发明中称为连接体-有效负载。所述一个或多个连接体可以是本领域技术人员显而易见的任何连接体或本发明所阐述的那些连接体。

[0256] 本发明公开了其他连接体,例如下文所述的连接体前体(A)-(L)。

[0257] 5.抗体特异性

[0258] 所述偶联物包含选择性结合人叶酸受体α的抗体。在一些态样中,所述抗体选择性结合人叶酸受体α(人FOLR1)的细胞外结构域。

[0259] 在一些实施方案,所述抗体与人FOLR1的同源物结合。在一些态样中,所述抗体与选自猴、小鼠、犬、猫、大鼠、牛、马、山羊和绵羊的物种的人FOLR1的同源物结合。在一些态样中,所述同源物是食蟹猕猴同源物。在一些态样中,所述同源物是小鼠或鼠类似物。

[0260] 在一些实施方案,所述抗体包含由本发明提供的共有序列定义的至少一个CDR序

列。在一些实施方案,所述抗体包含在本发明中提供的示例性CDR、V_H或V_L序列或其变体。在一些态样中,所述变体是具有保守氨基酸置换的变体。

[0261] 在一些实施方案,就氨基酸残基的数目而言,所述抗体具有一个或多个具有特定长度的CDR。在一些实施方案,所述抗体的柯西亚(Chothia)CDR-H1长度为6、7或8个残基。在一些实施方案,所述抗体的卡巴(Kabat)CDR-H1长度为4、5或6个残基。在一些实施方案,所述抗体的柯西亚(Chothia)CDR-H2长度为5、6或7个残基。在一些实施方案,所述抗体的卡巴(Kabat)CDR-H2长度为16、17或18个残基。在一些实施方案,所述抗体的卡巴(Kabat)/柯西亚(Chothia)CDR-H3长度为13、14、15、16或17个残基。

[0262] 在一些态样中,所述抗体的卡巴(Kabat)/柯西亚(Chothia)CDR-L1长度为11、12、13、14、15、16、17或18个残基。在一些态样中,所述抗体的卡巴(Kabat)/柯西亚(Chothia)CDR-L2长度为6、7或8个残基。在一些态样中,所述抗体的卡巴(Kabat)/柯西亚(Chothia)CDR-L3长度为8、9或10个残基。

[0263] 在一些实施方案,所述抗体包含轻链。在一些态样中,所述轻链是κ轻链。在一些态样中,所述轻链是λ轻链。

[0264] 在一些实施方案,所述抗体包含重链。在一些态样中,所述重链是IgA。在一些态样中,所述重链是IgD。在一些态样中,所述重链是IgE。在一些态样中,所述重链是IgG。在一些态样中,所述重链是IgM。在一些态样中,所述重链是IgG1。在一些态样中,所述重链是IgG2。在一些态样中,所述重链是IgG3。在一些态样中,所述重链是IgG4。在一些态样中,所述重链是IgA1。在一些态样中,所述重链是IgA2。

[0265] 在一些实施方案,所述抗体是抗体片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fv片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fab片段。在一些态样中,所述抗体片段是$F(ab')_2$片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fab′片段。在一些态样中,所述抗体片段是scFv(sFv)片段。在一些态样中,所述抗体片段是scFv-Fc片段。

[0266] 在一些实施方案,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案,所述抗体是多克隆抗体。

[0267] 在一些实施方案,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案,所述抗体是人抗体。

[0268] 在一些实施方案,所述抗体是亲和性成熟抗体。在一些态样中,所述抗体是衍生自本发明提供的例示性序列的亲和性成熟抗体。

[0269] 本发明提供的抗体可用于治疗多种疾病和病症,包括癌症。在一些实施方案,本发明提供的抗体可用于治疗实体肿瘤的癌症。例如,本发明提供的抗体可用于治疗结直肠癌。

[0270] 5.1 CDR-H3序列

[0271] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的CDR-H3序列。在一些态样中,所述CDR-H3序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的CDR-H3序列。

[0272] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:255。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组

成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:294。

[0273] 5.2包含示例性CDR的V_H序列

[0274] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含一个或多个CDR-H序列,所述一个或多个CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性CDR-H序列、和其变体。在一些实施方案,所述CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:在选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的V_H序列中提供的一个或多个CDR-H序列。

[0275] 5.2.1.包含示例性卡巴(Kabat)CDR的V_H序列

[0276] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含一个或多个卡巴(Kabat)CDR-H序列,所述一个或多个卡巴(Kabat)CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性卡巴CDR-H序列、和其变体。

[0277] 5.2.1.1.卡巴(Kabat)CDR-H3

[0278] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴(Kabat)CDR-H3序列,其中所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H3序列。在一些态样中,所述卡巴(Kabat)CDR-H3序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H3序列。

[0279] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:255。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:294。

[0280] 5.2.1.2.卡巴(Kabat)CDR-H2

[0281] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴(Kabat)CDR-H2序列,其中所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H2序列。在一些态样中,所述卡巴(Kabat)CDR-H2序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H2序列。

[0282] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:196。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:235。

[0283] 5.2.1.3.卡巴(Kabat)CDR-H1

[0284] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴(Kabat)CDR-H1序列,其中所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H1序列。在一些态样中,所述卡巴(Kabat)CDR-H1序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的卡巴(Kabat)CDR-H1序列。

[0285] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列,所述卡

巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:78。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:117。

[0286] 5.2.1.4.卡巴(Kabat)CDR-H3+卡巴(Kabat)CDR-H2

[0287] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H3序列和卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列和所述卡巴CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H3和卡巴CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0288] 5.2.1.5.卡巴(Kabat)CDR-H3+卡巴(Kabat)CDR-H1

[0289] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H3序列和卡巴CDR-H1序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列和所述卡巴CDR-H1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H3和卡巴CDR-H1两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0290] 5.2.1.6.卡巴(Kabat)CDR-H1+卡巴(Kabat)CDR-H2

[0291] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列和卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列和所述卡巴CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H1和卡巴CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0292] 5.2.1.7.卡巴(Kabat)CDR-H1+卡巴(Kabat)CDR-H2+卡巴(Kabat)CDR-H3

[0293] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列、卡巴CDR-H2序列和卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239的序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列、卡巴CDR-H2序列和卡巴CDR-H3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H1、卡巴CDR-H2和卡巴CDR-H3全部皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0294] 5.2.2.包含示例性柯西亚(Chothia)CDR的V_H序列

[0295] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含一个或多个柯西亚(Chothia)CDR-H序列,所述一个或多个柯西亚(Chothia)CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个示例性柯西亚(Chothia)CDR-H序列、和其变体。

[0296] 5.2.2.1.柯西亚(Chothia)CDR-H3

[0297] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含CDR-H3序列,其中所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-H3序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-H3序列。

[0298] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H3序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H3序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ IDNO:255。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H3序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:294。

[0299] 5.2.2.2.柯西亚(Chothia)CDR-H2

[0300] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含CDR-H2序列,其中所述CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列。

[0301] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H2序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H2序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:137。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H2序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:176。

[0302] 5.2.2.3.柯西亚(Chothia)CDR-H1

[0303] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含CDR-H1序列,其中所述CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-H1序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列是SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列的柯西亚(Chothia)CDR-HI序列。

[0304] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H1序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H1序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:19。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H1序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基

本上由下列组成:SEQ ID NO:58。

[0305] 5.2.2.4.柯西亚(Chothia)CDR-H3+柯西亚(Chothia)CDR-H2

[0306] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H3序列和柯西亚(Chothia)CDR-H2序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180的序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列和所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3和柯西亚(Chothia)CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0307] 5.2.2.5.柯西亚(Chothia)CDR-H3+柯西亚(Chothia)CDR-H1

[0308] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H3序列和柯西亚(Chothia)CDR-H1序列,所述柯西亚(Chotha)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62的序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列和所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3和柯西亚(Chothia)CDR-H1两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0309] 5.2.2.6.柯西亚(Chothia)CDR-H1+柯西亚(Chothia)CDR-H2

[0310] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H1序列和柯西亚(Chothia)CDR-H2序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62的序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180的序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列和所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1和柯西亚(Chothia)CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0311] 5.2.2.7.柯西亚(Chothia)CDR-H1+柯西亚(Chothia)CDR-H2+柯西亚(Chothia)CDR-H3

[0312] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚(Chothia)CDR-H1序列、柯西亚(Chothia)CDR-H2序列和柯西亚(Chothia)CDR-H3序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62的序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180的序列,所述柯西亚(Chothia)CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298的序列。在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1序列、柯西亚(Chothia)CDR-H2序列和柯西亚(Chothia)CDR-H3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性V_H序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚(Chothia)CDR-H1、柯西亚(Chothia)CDR-H2和柯西亚(Chothia)CDR-H3全部皆来自选自SEQ

ID NO:308至SEQ ID NO:366的单一例示性V_H序列。

[0313] 5.3.V_H序列

[0314] 在一些实施方案,所述抗体包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中提供的V_H序列。

[0315] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:323。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:362。

[0316] 5.3.1.V_H序列前变体

[0317] 在一些实施方案,本发明提供的V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_H序列的变体。

[0318] 在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_H序列的变体。在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_H序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%同一性的序列。

[0319] 在一些实施方案,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_H序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0320] 5.4.CDR-L3序列

[0321] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_L序列的CDR-L3序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369中提供的V_L序列的CDR-L3序列。

[0322] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307的序列。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:305。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:306。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:307。

[0323] 5.5.包含示例性CDR的V_L序列

[0324] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含一个或多个CDR-L序列,所述一个或多个CDR-L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性CDR-L序列、和其变体。

[0325] 5.5.1.CDR-L3

[0326] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_L序列的CDR-L3序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369中提供的

V_L序列的CDR-L3序列。

[0327] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:305。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:306。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:307。

[0328] 5.5.2.CDR-L2

[0329] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_L序列的CDR-L2序列。在一些态样中,所述CDR-L2序列是SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369中提供的V_L序列的CDR-L2序列。

[0330] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:302。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:303。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L2序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:304。

[0331] 5.5.3.CDR-L1

[0332] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的示例性抗体或V_L序列的CDR-L1序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列是SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369中提供的V_L序列的CDR-L1序列。

[0333] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:299。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:300。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:301。

[0334] 5.5.4.CDR-L3+CDR-L2

[0335] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列和CDR-L2序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列和所述CDR-L2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_L序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L3和CDR-L2两者皆来自选自SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369的单一例示性V_L序列。

[0336] 5.5.5.CDR-L3+CDR-L1

[0337] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列和CDR-L1序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307的序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列和所述CDR-L1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_L序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L3和CDR-L1两者皆来自选自SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369的单一例示性V_L序列。

[0338] 5.5.6.CDR-L1+CDR-L2

[0339] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列和CDR-L2序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304的序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列和所述CDR-L2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性V_L序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L1及CDR-L2两者皆来自选自SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369的单一例示性V_L序列。

[0340] 5.5.7.CDR-L1+CDR-L2+CDR-L3

[0341] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列、CDR-L2序列和CDR-L3序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304的序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307的序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列、CDR-L2序列和CDR-L3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性V_L序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3全部皆来自选自SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369的单一例示性V_L序列。

[0342] 5.6.V_L序列

[0343] 在一些实施方案,所述抗体包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369中提供的的V_L序列。

[0344] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:367。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:368。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:369。

[0345] 5.6.1.V_L序列的变体

[0346] 在一些实施方案,本发明提供的V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_L序列的变体。

[0347] 在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_L序列的变体。在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_L序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%同一性的序列。

[0348] 在一些实施方案,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_L序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0349] 5.7.成对

[0350] 5.7.1.CDR-H3-CDR-L3对

[0351] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H3序列和CDR-L3序列。在一些态样中,所述CDR-H3序列是V_H的一部分,和所述CDR-L3序列是V_L的一部分。

[0352] 在一些态样中,所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298,和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0353] 在一些态样中,所述CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:305和SEQ ID NO:255;以及SEQ ID NO:305和SEQ ID NO:294。

[0354] 在一些态样中,所述CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:306和SEQ ID NO:255;以及SEQ ID NO:306和SEQ ID NO:294。

[0355] 在一些态样中,所述CDR-H3-CDR-L3对选自SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:255;以及SEQ ID NO:307和SEQ ID NO:294。

[0356] 5.7.2.CDR-H1-CDR-L1对

[0357] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H1序列和CDR-L1序列。在一些态样中,所述CDR-H1序列是V_H的一部分,和所述CDR-L1序列是V_L的一部分。

[0358] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H1序列:SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62,和所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301。

[0359] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kaba)CDR-H1序列:SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121,和所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301。

[0360] 5.7.3.CDR-H2-CDR-L2对

[0361] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H2序列和CDR-L2序列。在一些态样中,所述CDR-H2序列是V_H的一部分,和所述CDR-L2序列是V_L的一部分。

[0362] 在一些态样中,所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列:SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180,和所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304。

[0363] 在一些态样中,所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H2序列:SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239,和所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304。

[0364] 5.7.4.V_H-V_L对

[0365] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列和V_L序列。

[0366] 在一些态样中,所述V_H序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的V_H序

列:SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366,和所述V_L序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的V_L序列:SEQ ID NO:367至SEQ ID NO:369。

[0367] 在一些态样中,所述V_H-V_L对选自SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:323;以及SEQ ID NO:367和SEQ ID NO:362。

[0368] 在一些态样中,所述V_H-V_L对选自SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:323;以及SEQ ID NO:368和SEQ ID NO:362。

[0369] 在一些态样中,所述V_H-V_L对选自SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:323;以及SEQ ID NO:369和SEQ ID NO:362。

[0370] 5.7.4.1.V_H-V_L对的变体

[0371] 在一些实施方案,本发明提供的V_H-V_L对包含本发明提供的例示性V_H和/或V_L序列的变体。

[0372] 在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_H序列的变体。在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_H序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.1%同一性的序列。

[0373] 在一些实施方案,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_H序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0374] 在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_L序列的变体。在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_L序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%同一性的序列。

[0375] 在一些实施方案,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_L序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0376] 5.8.包含全部六个CDR的抗体

[0377] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H1序列、CDR-H2序列、CDR-H3序列、CDR-L1序列、和CDR-L3序列。在一些态样中,所述CDR序列是V_H(对于CDR-H)或V_L(对于CDR-L)的一部分。

[0378] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H1序列:SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:62;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列:SEQ ID NO:122至SEQ ID NO:180;所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:298;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下

列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0379] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯曲亚(Chothia)CDR-H1序列:SEQ ID NO:19;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列:SEQ ID NO:137;所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:255;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0380] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H1序列:SEQ ID NO:58;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的柯西亚(Chothia)CDR-H2序列:SEQ ID NO:176;所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:294;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0381] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H1序列:SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:121;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H2序列:SEQ ID NO:181至SEQ ID NO:239;所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:240至SEQ ID NO:289;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0382] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H1序列:SEQ ID NO:78;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H2序列:SEQ ID NO:196;所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:255;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0383] 在一些态样中,所述CDR-H1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H1序列:SEQ ID NO:117;所述CDR-H2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的卡巴(Kabat)CDR-H2序列:SEQ ID NO:235;所述CDR-H3序列是包含下列、

由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:294;所述CDR-L1序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L1序列:SEQ ID NO:299至SEQ ID NO:301;所述CDR-L2序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L2序列:SEQ ID NO:302至SEQ ID NO:304;和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-L3序列:SEQ ID NO:305至SEQ ID NO:307。

[0384] 6.种系

[0385] 在一些实施方案,特异性结合叶酸受体α的抗体是包含由特定种系基因或其变体编码的可变区的抗体。本发明提供的示例性抗体包含由重链可变区种系基因VH1-18、VH3-33、VH2-5、VH2-70、和VH4-30-4、或其变体编码的可变区;以及由轻链可变区种系基因Vκ1-5、Vκ3-11、Vκ2-20、Vκ1-33、和Vκ1-16、或其变体编码的可变区。

[0386] 本领域技术人员将认识到,当与由其他可变区种系基因或其变体编码的可变区组合时,则本发明提供的CDR序列也可能是有用的。特别是,当与由可变区种系基因或其变体编码的可变区组合时,所述可变区种系基因或其变体在结构上类似于上述可变区种系基因,则本发明提供的CDR序列可能是有用的。例如,在一些实施方案,本发明提供的CDR-H序列可与由选自V_H 1、V_H 2、V_H3或V_H 4家族的可变区种系基因或其变体编码的可变区组合。在一些实施方案,本发明提供的CDR-L序列可与由选自Vκ1、Vκ2或Vκ3的可变区种系基因或其变体编码的可变区组合。

[0387] 7.亲和性

[0388] 在一些实施方案,抗体对叶酸受体α的亲和性由K_D表示,为小于约10^{-5}M、小于约10^{-6}M、小于约10^{-7}M、小于约10^{-8}M、小于约10^{-9}M、小于约10^{-10}M、小于约10^{-11}M、或小于约10^{-12}M。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-7}M和10^{-11}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-7}M和10^{-10}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-7}M和10^{-9}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-7}M和10^{-8}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-8}M和10^{-11}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-8}M和10^{-10}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-9}M和10^{-11}M之间。在一些实施方案,抗体的亲和性在约10^{-9}M和10^{-10}M之间。

[0389] 在一些实施方案,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定并且由K_D表示,抗体对人叶酸受体α的亲和性为约0.36×10^{-9}M至约2.21×10^{-9}M。在一些实施方案,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定并且由K_D表示,抗体对人叶酸受体α的亲和性为约8.55×10^{-10}M至约1.70×10^{-8}M。在一些实施方案,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定并且由K_D表示,抗体对人叶酸受体α的亲和性为约5.71×10^{-10}M至约2.58×10^{-8}M。在一些实施方案,抗体对人叶酸受体α的亲和性为约在下文实施例中报道的对人叶酸受体α的任何K_D值。

[0390] 在一些实施方案,抗体的k_a为至少约$10^4M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为至少约$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为至少约$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为至少约$10^7M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为至少约$10^8M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为至少约$10^9M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,抗体的$k_a$为约$10^4M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^{10}M^{-1}\times sec^{-1}$之间。在一些实施方案,抗体的$k_a$为约$10^5M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^{10}M^{-1}\times sec^{-1}$之间。在一些实施方案,抗体的$k_a$为约$10^6M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^{10}M^{-1}\times sec^{-1}$之间。在一些实施方案,抗体的$k_a$为约$10^7M^{-1}\times sec^{-1}$和约$10^{10}M^{-1}\times sec^{-1}$之间。

[0391] 在一些实施方案,当与人叶酸受体α缔合时,在25℃下通过表面等离子体共振技术

测定,抗体的k_a为约$4.44\times10^5M^{-1}\times sec^{-1}$至约$1.61\times10^5M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,当与人叶酸受体α缔合时,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定,抗体的k_a为约$2.90\times10^5M^{-1}\times sec^{-1}$至约$9.64\times10^9M^{-1}\times sec^{-1}$。在一些实施方案,当与人叶酸受体α缔合时,抗体的$k_a$为约下文实施例中报道的对人叶酸受体α的任何$k_a$值。

[0392] 在一些实施方案,抗体的k_d为约$10^{-5}sec^{-1}$或更少。在一些实施方案,抗体的k_d为约$10^{-4}sec^{-1}$或更少。在一些实施方案,抗体的k_d为约$10^{-3}sec^{-1}$或更少。在一些实施方案,抗体的k_d在约$10^{-2}sec^{-1}$和约$10^{-5}sec^{-1}$之间。在一些实施方案,抗体的k_d在约$10^{-2}sec^{-1}$和约$10^{-4}sec^{-1}$之间。在一些实施方案,抗体的k_d在约$10^{-3}sec^{-1}$和约$10^{-5}sec^{-1}$之间。

[0393] 在一些实施方案,当与人叶酸受体α解离时,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定,抗体的k_d为约$8.66\times10^{-4}sec^{-1}$至约$1.08\times10^{-2}sec^{-1}$。在一些实施方案,当与人叶酸受体α解离时,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定,抗体的k_d为约$2.28\times10^{-4}sec^{-1}$至约$4.82\times10^{1}sec^{-1}$。在一些实施方案,当与人叶酸受体α解离时,抗体的$k_d$为约下文实施例中报道的对人叶酸受体α的任何$k_d$值。

[0394] 在一些实施方案,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定并且由K_D表示,抗体对食蟹猕猴叶酸受体α的亲和性为约$0.19\times10^{-9}M$至约$2.84\times10^{-9}M$。在一些实施方案,抗体对食蟹猕猴叶酸受体α的亲和性为约在下文实施例中报道的对人叶酸受体α的任何K_D值。

[0395] 在一些实施方案,在25℃下通过表面等离子体共振技术测定并且由K_D表示,抗体对小鼠叶酸受体α的亲和性为约$0.5\times10^{-9}M$至约$9.07\times10^{-8}M$。在一些实施方案,抗体对小鼠叶酸受体α的亲和性为约在下文实施例中报道的对人叶酸受体α的任何K_D值。

[0396] 在一些态样中,所述K_D、k_a和k_d均在25℃下进行测定。在一些实施方案,所述K_D、k_a和k_d均通过表面等离子体共振技术进行测定。在一些实施方案,所述K_D、k_a和k_d均根据本发明提供的实施例中所述方法进行测定。

[0397] 8.表位仓(EPITOPE BINS)

[0398] 在一些实施方案,所述抗体与包含SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中的任一个的抗体结合相同的表位。在一些实施方案,所述抗体与包含上述任何V_H-V_L对的抗体结合相同的表位。在一些实施方案,所述抗体与包含SEQ ID NO:308至SEQ ID NO:366中的任一个的抗体竞争表位结合。在一些实施方案,所述抗体与包含上述任何V_H-V_L对的抗体竞争表位结合。

[0399] 9.糖基化变体

[0400] 在某些实施方案,抗体可经改变以增加、降低或消除其糖基化的程度。多肽的糖基化通常不是“N-连接”就是“O-连接”。

[0401] “N-连接”糖基化是指碳水化合物基团部分连接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸均为供碳水化合物基团部分与天冬酰胺侧链进行酶连接的识别序列,其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸。因此,多肽中有任何此类三肽序列的存在即产生可能的糖基化位置。

[0402] “O-连接”糖基化是指将糖类N-乙酰半乳糖胺、半乳糖、或木糖中的一个连接至羟基氨基酸,最常见为丝氨酸或苏氨酸,尽管5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸亦可被使用。

[0403] 在抗体中添加或删除N-连接糖基化位置可通过改变氨基酸序列以产生或移除一或多个上述三肽序列而完成。添加或删除O-连接糖基化位点可通过添加、删除或置换抗体

序列中的一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基(视情况而定)完成。

[0404] 10.FC变体

[0405] 在某些实施方案,可将氨基酸修饰引入本发明提供的抗体的Fc区以生成Fc区变体。在某些实施方案,Fc区变体拥有一些但非全部的效应子功能。此类抗体可用于例如对抗体的体内半衰期重要、但某些效应子功能不必要或有害的应用。效应子功能的实例包括补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体导向的补体介导的细胞毒性(ADCC)。许多具有改变的效应子功能的置换或替代或删除是所属技术领域中已知的。

[0406] 在一些实施方案,Fc在至少一个C_H3序列中包含一个或多个修饰。在一些实施方案,Fc在至少一个C_H2序列中包含一个或多个修饰。例如,Fc可包括选自由以下组成的组的一个或多个修饰:V262E、V262D、V262K、V262R、V262S、V264S、V303R、和V305R。在一些实施方案,Fc是单个多肽。在一些实施方案,Fc是多个肽,例如两个多肽。Fc区的示例性修饰描述于例如2017年6月14日提交的国际专利申请号PCT/US2017/037545中。

[0407] CDC和/或ADCC活性的改变可使用体外和/或体内测定法进行证实。例如,可进行Fc受体(FcR)结合测定法以测定Fcγ R结合。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fcγ RIII,然而单核细胞表达Fcγ RI、Fcγ RII和Fcγ RIII。造血细胞上的FcR表达概述于Ravetch and Kinet,Ann.Rev.Immunol.,1991,9:457-492中,通过引用其全文并入本发明。

[0408] 评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例提供于美国专利号5,500,362和5,821,337;Hellstrom et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1986,83:7059-7063;Hellstrom et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1985,82:1499-1502;和Bruggemann et al.,J.Exp.Med.,1987,166:1351-1361中;其各自通过引用其全文并入本发明。可用于此类测定试验的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。选择性地或另外地,目的分子的ADCC活性可使用动物模型进行体内评估,诸如Clynes et al.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1998,95:652-656中所披露的动物模型,此文献通过引用其全文并入本发明。

[0409] 亦可进行C1q结合测定试验以证实抗体无法与C1q结合,因此缺乏CDC活性。C1q结合测定试验的实例包括WO 2006/029879及WO 2005/100402中所述的那些,其各自通过引用其全文并入本发明。

[0410] 补体激活测定试验包括例如以下文献所述的那些:Gazzano-Santoro et al.,J.Immunol.Methods,1996,202:163-171;Cragg et al.,Blood,2003,101:1045-1052;和Cragg and Glennie,Blood,2004,103:2738-2743;其各自通过引用其全文并入本发明。

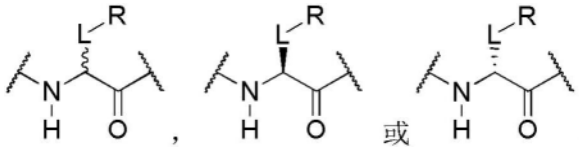
[0411] 亦可使用例如使用Petkova et al.,Intl.Immunol.,2006,18:1759-1769中所述的方法来测定FcRn结合和体内清除率(半衰期测定),此文献通过引用其全文并入本发明。

[0412] 11.经修饰的氨基酸

[0413] 当所述抗体偶联物包含经修饰的氨基酸时,所述经修饰的氨基酸可以是从业者认为合适的任何经修饰的氨基酸。在特定实施方案,所述经修饰的氨基酸包含活性基团,所述活性基团可用于形成与连接体前体或与有效负载前体连接的共价键。在某些实施方案,所述经修饰的氨基酸是非天然氨基酸。在某些实施方案,所述活性基团选自由氨基、羧基、乙酰基、肼基、酰肼基、脲氨基(semicarbazido)、磺酰基、叠氮基和炔基组成的组。经修饰的氨基酸还描述于例如WO 2013/185115和WO 2015/006555中,其各自通过引用其全文并入本发

明。

[0414] 在某些实施方案,所述氨基酸残基具有以下通式之一所示结构:

[0415] 

[0416] 本领域技术人员将认识到抗体通常由L-氨基酸组成。但是,对于非天然氨基酸,本发明方法和组合物为从业者提供了在位点特异性位置处使用L-、D-或外消旋非天然氨基酸的能力。在某些实施方案,本发明所述的非天然氨基酸包括天然氨基酸的D-形式和天然氨基酸的外消旋形式。

[0417] 在上述通式中,波浪线表示连接至抗体的多肽链其余部分的键。可将这些非天然氨基酸掺入多肽链中,就如同将天然氨基酸掺入相同多肽链中一样。在某些实施方案,所述非天然氨基酸如通式中所示通过酰胺键掺入多肽链中。

[0418] 在上述通式中,R表示没有限制的任何官能团,只要氨基酸残基与天然氨基酸残基不同即可。在某些实施方案,R可以是疏水基团、亲水基团、极性基团、酸性基团、碱性基团、螯合基团、活性基团、治疗性基团部分或标记基团部分。在某些实施方案,R是选自由$R^1NR^2R^3$、$R^1C(=O)R^2$、$R^1C(=O)OR^2$、R^1N_3、$R^1C(\equiv CH)$组成的组。在所述这些实施方案中,R^1选自由键、亚烷基、亚杂烷基、亚芳基、亚杂芳基组成的组。R^2和R^3各自独立地选自由氢、烷基和杂烷基组成的组。

[0419] 在一些实施方案,所述非天然编码的氨基酸包括侧链官能团,其与20种常见氨基酸中不存在的官能团(包括但不限于叠氮基、酮、醛、和氨氧基团)有效且选择性地反应以形成稳定偶联物。例如,可使包含含有叠氮基官能团的非天然编码的氨基酸的抗原结合多肽与聚合物(包括但不限于,聚(乙二醇))反应,或者与含有炔基团部分的第二多肽反应,以形成稳定偶联物,即通过叠氮化物和炔官能团的选择性反应,从而形成Huisgen[3+2]环加成产物。

[0420] 适用于本发明并且可用于与水溶性聚合物反应的示例性非天然编码的氨基酸包括但不限于,与羰基、氨氧基、肼、酰肼、氨基脲、叠氮化物和炔类活性基团反应的那些。在一些实施方案,非天然编码的氨基酸包含糖基团部分。此类氨基酸的实例包括N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基(glucosaminyl)-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基半乳糖基(galactosaminyl)-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-苏氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-天冬酰胺,和O-氨基甘露糖基(mannosaminyl)-L-丝氨酸。此类氨基酸的实例还包括氨基酸和糖之间天然存在的N-或O-连接键被自然界不常见的共价键(包括但不限于烯烃、肟、硫醚、酰胺等)所替代的实例。此类氨基酸的实例还包括天然存在的蛋白质中不常见的糖类,例如2-脱氧葡萄糖、2-脱氧半乳糖等。

[0421] 本发明提供的许多非天然编码的氨基酸是可商购得到的,例如购自Sigma-Aldrich(圣路易斯(St.Louis),密苏里州(Mo.),USA)、Novabiochem(EMD Biosciences的子公司,达姆施塔特(Darmstadt),德国)或Peptech(伯灵顿(Burlington),马萨诸塞州(Mass),美国)。可如本发明提供的或使用本领域技术人员已知的标准方法任选地合成不能商购的那些。有关有机合成技术,参见例如,Fessendon与Fessendon撰写的“Organic Chemistry”(1982,Second Edition,Willard Grant Press,Boston Mass.);March撰写的

“Advanced Organic Chemistry”(Third Edition,1985,Wiley and Sons,New York);和Carey与Sundberg撰写的“Advanced Organic Chemistry”(Third Edition,Parts A and B,1990,Plenum Press,New York)。还可参见美国专利申请公开号2003/0082575和2003/0108885,其通过引用并入本发明。

[0422] 许多非天然氨基酸是基于天然氨基酸(例如酪氨酸、谷氨酰胺、苯丙氨酸等),并且适合用于本发明。酪氨酸类似物包括但不限于对位取代的酪氨酸类、邻位取代的酪氨酸类、和间位取代的酪氨酸类,其中所述取代的酪氨酸包含,包括但不限于酮基团(包括但不限于乙酰基)、苯甲酰基、氨基、肼、羟胺、巯基、羧基、异丙基、甲基、C_6-C_{20}直链或支链烃、饱和或不饱和烃、O-甲基、聚醚基团、硝基、炔基等。此外,也可考虑多取代的芳基环。可适用于本发明的谷氨酰胺类似物包括但不限于α-羟基衍生物类、γ-取代的衍生物类、环状衍生物类、和酰胺取代的谷氨酰胺衍生物类。可适用于本发明的示例苯丙氨酸类似物包括但不限于对位取代的苯丙氨酸类、邻位取代的苯丙氨酸类、和间位取代的苯丙氨酸类,其中所述取代基包含,包括但不限于羟基、甲氧基、甲基、烯丙基、醛、叠氮基、碘、溴、酮基团(包括但不限于乙酰基)、苯甲酰基、炔基等。可适用于本发明的非天然氨基酸的具体实例包括但不限于,对乙酰基-L-苯丙氨酸,O-甲基-L-酪氨酸,L-3-(2-萘基)丙氨酸,3-甲基-苯丙氨酸,O-4-烯丙基-L-酪氨酸,4-丙基-L-酪氨酸,三-O-乙酰基-GlcNAcβ-丝氨酸,L-多巴(Dopa),氟化苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸,对酰基-L-苯丙氨酸,对苯甲酰基-L-苯丙氨酸,L-磷酸丝氨酸,膦酰丝氨酸(phosphonoserine),膦酰酪氨酸,对碘-苯丙氨酸,对溴苯丙氨酸,对氨基-L-苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,和对炔丙基氧基-苯丙氨酸等。例如,发明名称为“In vivo incorporation of unnatural amino acids”的WO 2002/085923中提供了可适用于本发明的多种非天然氨基酸的结构的实例。还可参见Kiick et al.,(2002)Incorporation of azides into recombinant proteins for chemoselective modification by the Staudinger ligation,PNAS 99:19-24,用于其他蛋氨酸类似物。

[0423] 许多适用于本发明的非天然氨基酸是可商购的,例如购自Sigma(美国)或Aldrich(密尔沃基(Milwaukee),威斯康星州(Wis.),美国)。如本发明所提供或在各种出版物中所提供的,或使用本领域技术人员已知的标准方法,任选地合成那些不能商购的化合物。有关有机合成技术,参见例如,Fessendon与Fessendon撰写的“Organic Chemistry”(1982,Second Edition,Willard Grant Press,Boston Mass.);March撰写的“Advanced Organic Chemistry”(Third Edition,1985,Wiley and Sons,New York);和Carey与Sundberg撰写的“Advanced Organic Chemistry”(Third Edition,Parts A and B,1990,Plenum Press,New York)。描述非天然氨基酸合成的其他出版物包括,例如发明名称为“In vivo incorporation of Unnatural Amino Acids”的WO 2002/085923;Matsoukas et al.,(1995)J.Med.Chem.,38,4660-4669;King,F.E.&Kidd,D.A.A.(1949)A New Synthesis ofGlutamine and of γ-Dipeptides of Glutamic Acid from Phthylated Intermediates.J.Chem.Soc.,3315-3319;Friedman,O.M.&Chatterrji,R.(1959)Synthesis of Derivatives of Glutamine as Model Substrates for Anti-Tumor Agents.J.Am.Chem.Soc.81,3750-3752;Craig,J.C.et al.(1988)Absolute Configuration of the Enantiomers of 7-Chloro-4[[4-(diethylamino)-1-

methylbutyl]amino]qninoline(Chloroquine).J.Org.Chem.53,1167-1170;Azoulay,M.,Vilmont,M.&Frappier,F.(1991)Glutamine analogues as Potential Antimalarials,Eur.J.Med.Chem.26,201-5;Koskinen,A.M.P.&Rapoport,H.(1989)Synthesis of 4-Substituted Prolines as Conformationally Constrained Amino Acid Analogues.J.Org.Chem.54,1859-1866;Christie,B.D.&Rapoport,H.(1985)Synthesis of Optically Pure Pipecolates from L-Asparagine.Application to the Total Synthesis of (+)-Apovineamine through Amino Acid Decarbonylation and Iminium Ion Cyclization.J.Org.Chem.1989:1859-1866;Barton et al.,(1987)Synthesis of Novel a-Amino-Acids and Derivatives Using Radical Chemistry:Synthesis of L-and D-a-Amino-Adipic Acids,L-a-aminopimelic Acid and Appropriate Unsaturated Derivatives.Tetrahedron Lett.43:4297-4308;和Subasinghe et al.,(1992)Quisqualic acid analogues:synthesis of beta-heterocyclic 2-aminopropanoic acid derivatives and their activity at a novel quisqualate-sensitized site.J.Med.Chem.35:4602-7。还可参见于2003年12月22日提交的发明名称为“Protein Arrays”,序列号为10/744,899和于2002年12月22日提交的序列号为60/435,821的美国专利申请。

[0424] 有用的非天然氨基酸的具体实例包括但不限于,对乙酰基-L-苯丙氨酸,O-甲基-L-酪氨酸,L-3-(2-萘基)丙氨酸,3-甲基-苯丙氨酸,O-4-烯丙基-L-酪氨酸,4-丙基-L-酪氨酸,三-O-乙酰基-GlcNAcβ-丝氨酸,L-多巴(Dopa),氟化苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-甲基-L-苯丙氨酸,对叠氮基-L-苯丙氨酸,对酰基-L-苯丙氨酸,对苯甲酰基-L-苯丙氨酸,L-磷酸丝氨酸,膦酰丝氨酸,膦酰酪氨酸,对碘-苯丙氨酸,对溴苯丙氨酸,对氨基-L-苯丙氨酸,异丙基-L-苯丙氨酸,和对炔丙基氧基-苯丙氨酸。其他有用的实例包括N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基半乳糖基-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-苏氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-天冬酰胺,和O-氨基甘露糖基-L-丝氨酸。

[0425] 在特定实施方案,所述非天然氨基酸选自对乙酰基-苯丙氨酸,对乙炔基-苯丙氨酸,对炔丙基氧基苯丙氨酸,对叠氮基-甲基-苯丙氨酸,和对叠氮基-苯丙氨酸。一种特别有用的非天然氨基酸是对叠氮基苯丙氨酸。此氨基酸残基是本领域技术人员已知的,用于促进例如与带有炔基的化合物的Huisgen[3+2]环加成反应(所谓的“点击”化学反应)。此反应使本领域技术人员能够在非天然氨基酸的位点特异性位置处容易且快速地与抗体偶联。

[0426] 在某些实施方案,第一活性基团是炔基部分(包括但不限于,在非天然氨基酸对炔丙基氧基苯基丙氨酸中,其中所述炔丙基基团有时也称为乙炔基团部分),和第二活性基团是叠氮基部分,可使用[3+2]环加成化学。在某些实施方案,第一活性基团是叠氮基部分(包括但不限于,在非天然氨基酸对叠氮基-L-苯丙氨酸中),和第二活性基团是炔基部分。

[0427] 在上述通式中,各L表示二价连接体。所述二价连接体可以是本领域技术人员已知的任何二价连接体。通常,所述二价连接体能够与功能基团部分R以及非天然氨基酸的同源活性基团(例如α碳)形成共价键。有用的二价连接体是键、亚烷基、取代的亚烷基、亚杂烷基、取代的亚杂烷基、亚芳基、取代的亚芳基、亚杂芳基、和取代的亚杂芳基。在某些实施方案,L是C_{1-10}亚烷基或C_{1-10}亚杂烷基。

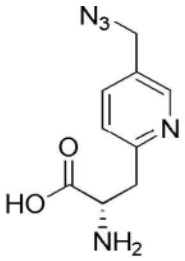
[0428] 用于本发明所述方法和组合物中的非天然氨基酸具有以下四种性质中的至少一

种:(1)非天然氨基酸侧链上的至少一个官能团具有与20种常见的基因编码氨基酸(即丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸)的化学反应性正交的至少一种特征和/或活性和/或反应性,或至少与存在于包括非天然氨基酸的多肽中的天然氨基酸的化学反应性正交;(2)引入的非天然氨基酸对20种常见的基因编码氨基酸基本上是化学惰性的;(3)非天然氨基酸可稳定地掺入多肽中,优选具有与天然存在氨基酸相当的稳定性的多肽,或在典型的生理条件下,进一步优选,此种掺入可通过体内系统进行;和(4)非天然氨基酸包括肟官能团或可通过与试剂反应而转化为肟基的官能团,优选在不破坏包括非天然氨基酸的多肽的生物学特性的条件下(除非此种生物学特性的破坏是修饰/转化的目的)进行,或其中所述转化可在pH为约4至约8的水性条件下进行,或其中非天然氨基酸上的反应性位点是亲电性位点。可将任何数目的非天然氨基酸引入多肽。非天然氨基酸还可包括经保护或经掩蔽的肟或经保护或经掩蔽的基团,其在所述经保护的基团脱保护或所述经掩蔽的基团脱掩蔽之后可转化成肟基团。非天然氨基酸还可包括经保护或经掩蔽的羰基或二羰基基团,其可在所述经保护的基团脱保护或所述经掩蔽的基团脱掩蔽之后转化为羰基或二羰基,从而可与羟胺类化合物或肟类化合物反应形成肟基团。

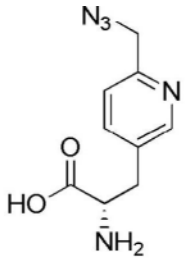
[0429] 在进一步的实施方案,可用于本发明所述方法和组合物中的非天然氨基酸包括但不限于,含可光活化的交联剂的氨基酸类,自旋标记的氨基酸类,荧光氨基酸类,金属结合氨基酸类,含金属的氨基酸类,放射性氨基酸类,具有新型官能团的氨基酸类,与其他分子共价相互作用或非共价相互作用的氨基酸类,光笼蔽和/或可光异构的氨基酸类,含生物素或生物素类似物的氨基酸类,糖基化氨基酸类(例如糖取代的丝氨酸),其他碳水化合物修饰的氨基酸类,含酮的氨基酸类,含醛的氨基酸类,含聚乙二醇或其他聚醚的氨基酸类,重原子取代的氨基酸类,化学可切割和/或光可切割的氨基酸类,与天然氨基酸类相比具有细长侧链的氨基酸类(包括但不限于聚醚类或长链烃类,包括但不限于大于约5个或大于约10个碳原子),碳连接的含糖氨基酸类,氧化还原活性氨基酸类,含氨基硫代酸的氨基酸类,和含一个或多个毒性基团部分的氨基酸类。

[0430] 在一些实施方案,非天然氨基酸包含糖基团部分。此类氨基酸的实例包括N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基半乳糖基-L-丝氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-苏氨酸,N-乙酰基-L-氨基葡萄糖基-L-天冬酰胺,和O-氨基甘露糖基-L-丝氨酸。此类氨基酸的实例还包括氨基酸和糖类之间天然存在的N-或O-连接键被自然界不常见的共价键(包括但不限于烯烃、肟、硫醚、酰胺等)所替代的实例。此类氨基酸的实例还包括天然存在的蛋白质中不常见的糖类,例如2-脱氧葡萄糖、2-脱氧半乳糖等。

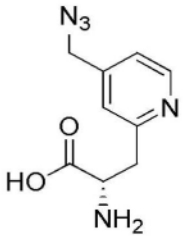
[0431] 在特定实施方案,所述非天然氨基酸选自由以下组成的组:



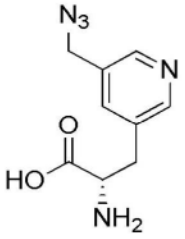
(1)



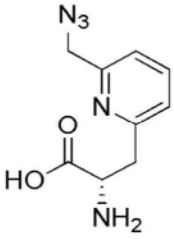
(2)



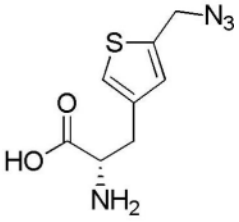
(3)



(4)

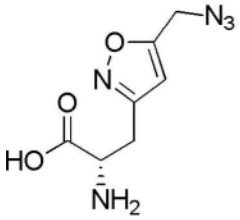


(5)

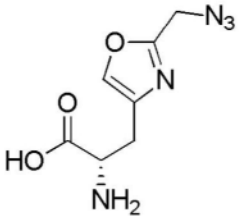


(6)

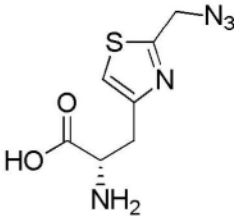
[0432]



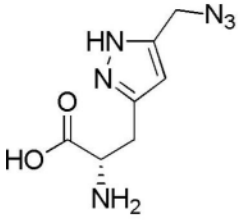
(7)



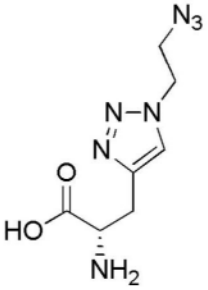
(8)



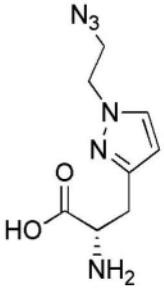
(9)



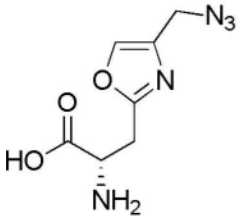
(10)



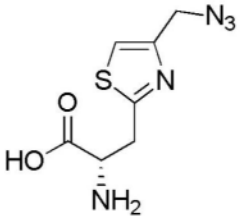
(11)



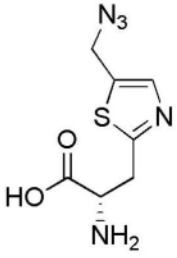
(12)



(13)

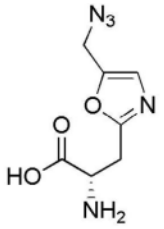


(14)

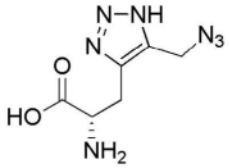


(15)

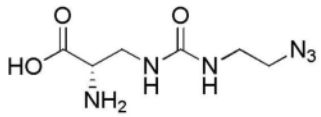
[0433]



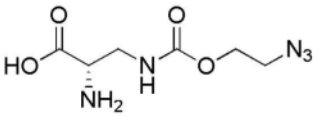
(16)



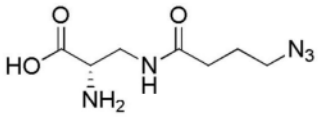
(17)



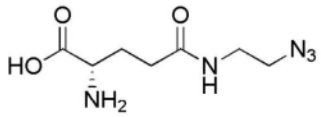
(18)



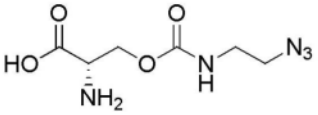
(19)



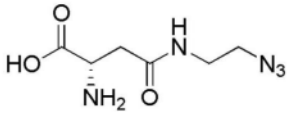
(20)



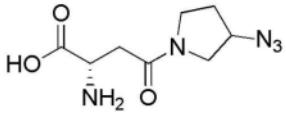
(21)



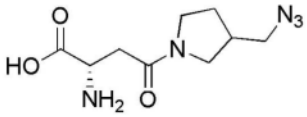
(22)



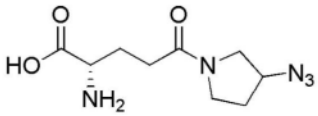
(23)



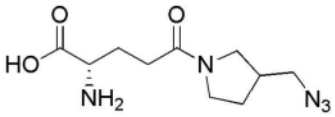
(24)



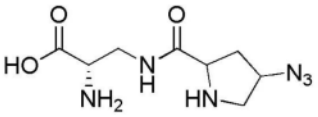
(25)



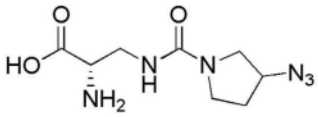
(26)



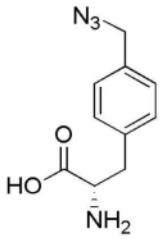
(27)



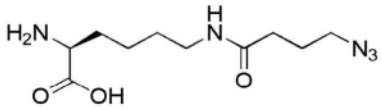
(28)



(29)



(30);

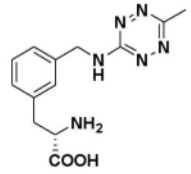


(40);

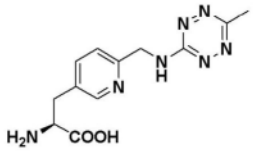
和

[0434] 或其盐。此类非天然氨基酸可以是盐的形式,或者可以掺入非天然氨基酸多肽、聚合物、多糖、或多核苷酸中,并且任选地进行翻译后修饰。

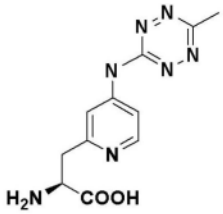
[0435] 在某些实施方案,所述经修饰的氨基酸具有式51-62任一所示结构:



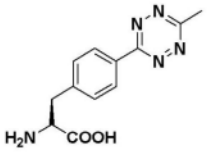
(51)



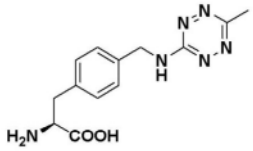
(52)



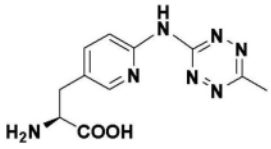
(53)



(54)

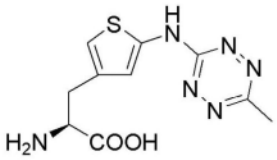


(55)

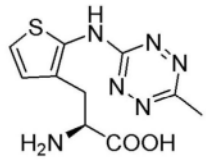


(56)

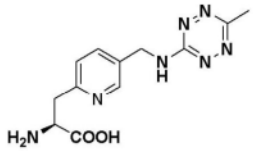
[0436]



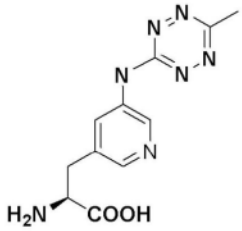
(57)



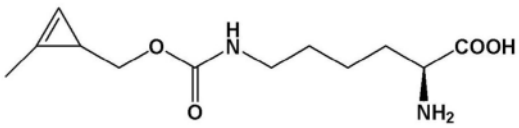
(58)



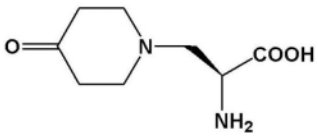
(59)



(60)



(61)



(62)

[0437] 或其盐。

[0438] 在某些实施方案,所述非天然氨基酸选自由以上化合物30、53、56、59、60、61和62组成的组。在某些实施方案,所述非天然氨基酸是化合物30。在某些实施方案,所述非天然氨基酸是化合物56。在一些实施方案,所述非天然氨基酸是化合物61。在一些实施方案,所述非天然氨基酸是化合物62。

[0439] 12.抗体偶联物的制备

[0440] 12.1.抗原制备

[0441] 用于分离抗体的FOLR1蛋白质可以是完整的FOLR1或FOLR1的片段。完整的FOLR1蛋白质或FOLR1片段可以是分离的蛋白质或细胞表达的蛋白质形式。可用于生成抗体的其他形式的FOLR1对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0442] 12.2.单克隆抗体

[0443] 单克隆抗体可例如使用最先由Kohler et al.,Nature,1975,256:495-497(通过引用其全文并入本发明)描述的杂交瘤方法获得,和/或通过重组DNA方法(参见例如美国专

利号4,816,567,通过引用其全文并入本发明)获得。单克隆抗体亦可例如使用基于噬菌体或酵母的文库获得。参见例如美国专利号8,258,082和8,691,730,其各自通过引用其全文并入本发明。

[0444] 在杂交瘤方法中,小鼠或其他适当的宿主动物经免疫以诱发生成或能够生成抗体的淋巴细胞,所述抗体将与用于免疫的蛋白质特异性结合。或者,淋巴细胞可于体外进行免疫。然后淋巴细胞与骨髓瘤细胞使用合适融合剂诸如聚乙二醇进行融合,以形成杂交瘤细胞。参见Goding J.W.,Monoclonal Antibodies:Principles and Practice 3rd ed.(1986) Academic Press,San Diego,CA,其通过引用其全文并入本发明。

[0445] 将杂交瘤细胞接种并于含有一或多种抑制未融合、亲代骨髓瘤细胞生长或存活的物质的合适培养基中生长。例如,如果亲代骨髓瘤细胞缺乏酶次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT或HPRT),则杂交瘤的培养基一般将包括次黄嘌呤、氨喋呤及胸苷(HAT培养基),此类物质预防HGPRT缺乏性细胞的生长。

[0446] 有用的骨髓瘤细胞为有效融合、支持所选抗体生成细胞稳定大量生成抗体且对诸如HAT培养基的存在或不存在的培养基条件敏感的骨髓瘤细胞。其中,较佳的骨髓瘤细胞系是鼠骨髓瘤细胞系,诸如衍生自MOP-21和MC-11小鼠肿瘤的那些(可得自Salk Institute Cell Distribution Center,San Diego,CA),以及SP-2或X63-Ag8-653细胞(可得自美国菌种保存中心(American Type Culture Collection),Rockville,MD)。人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞亦曾描述用于生成人单克隆抗体。参见例如Kozbor,J.Immunol.,1984,133:3001,其通过引用其全文并入本发明。

[0447] 在识别生成所需特异性、亲和性和/或生物活性的抗体的杂交瘤细胞之后,可将所选克隆通过限制稀释程序进行亚克隆并通过标准方法使其生长。参见Goding,同上。适用此目的的合适培养基包括例如,D-MEM或RPMI-1640培养基。此外,杂交瘤细胞可以动物的腹水肿瘤的形式于体内生长。

[0448] 编码单克隆抗体的DNA可利用常规方法轻易地进行分离及测序(例如通过使用能与编码所述单克隆抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。因此,杂交瘤细胞可作为编码具有所需性质抗体的DNA的有用来源。一经分离后,可将DNA置于表达载体中,接着将表达载体转染至本来不生成抗体的宿主细胞诸如细菌(例如,大肠杆菌(E.coli))、酵母(例如,酵母属(Saccharomyces)或毕赤酵母属(Pichia sp.))、COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、或骨髓瘤细胞,以生成单克隆抗体。

[0449] 12.3.人源化抗体

[0450] 人源化抗体可通过将非人单克隆抗体的大部分或所有结构部分置换为对应的人抗体序列来生成。因此,生成其中只有抗原特异性可变基团或CDR的杂交分子是由非人序列构成的杂交分子。得到人源化抗体的方法包括例如在下列中描述的那些方法:Winter and Milstein,Nature,1991,349:293-299;Rader et al.,Proc.Nat.Acad.Sci.U.S.A.,1998,95:8910-8915;Steinberger et al.,J.Biol.Chem.,2000,275:36073-36078;Queen et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1989,86:10029-10033;及美国专利号5,585,089、5,693,761、5,693,762及6,180,370;其各自通过引用其全文并入本发明。

[0451] 12.4.人抗体

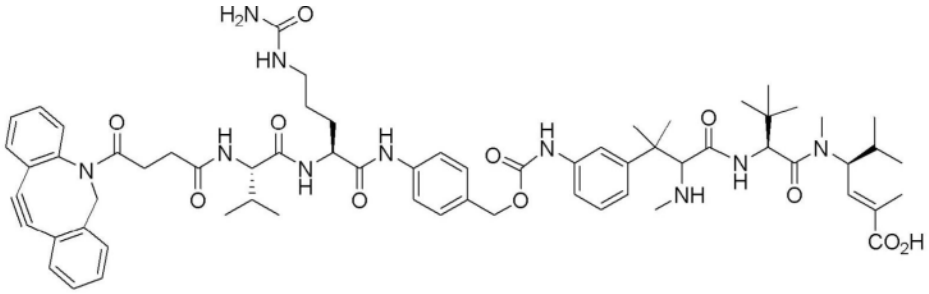
[0452] 人抗体可通过多种所属技术领域中已知技术生成得到,例如使用转基因动物(例

如,人源化小鼠)。参见例如Jakobovits et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1993,90:2551;Jakobovits et al.,Nature,1993,362:255-258;Bruggermann et al.,Year in Immuno.,1993,7:33;及美国专利号5,591,669、5,589,369和5,545,807;其各自通过引用其全文并入本发明。人抗体亦可衍生自噬菌体展示库(参见例如Hoogenboom et al.,J.Mol.Biol.,1991,227:381-388;Marks et al.,J.Mol.Biol.,1991,222:581-597;及美国专利号5,565,332和5,573,905;其各自通过引用其全文并入本发明)。人抗体亦可由体外经激活的B细胞生成(参见例如美国专利号5,567,610和5,229,275,其各自通过引用其全文并入本发明)。人抗体亦可衍生自基于酵母的文库(参见例如美国专利号8,691,730,通过引用其全文并入本发明)。

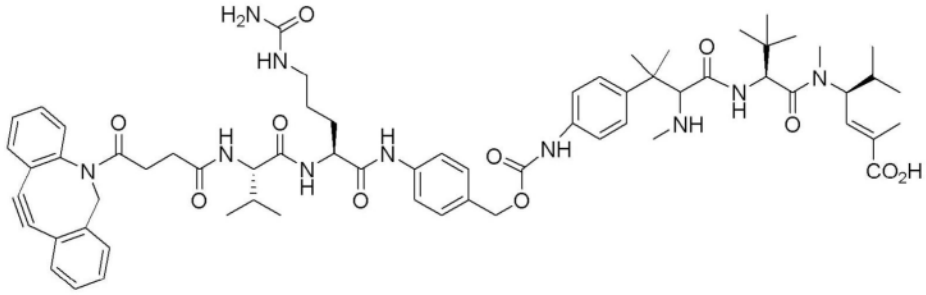
[0453] 12.5.偶联物

[0454] 所述抗体偶联物可通过标准技术制备得到。在某些实施方案,在适于由抗体与有效负载形成键的条件下,使抗体与有效负载前体接触,以形成抗体-有效负载偶联物。在某些实施方案,在适于由抗体与连接体形成键的条件下,使抗体与连接体前体接触。在适于由抗体-连接体与有效负载形成键的条件下,使所得抗体-连接体与有效负载前体接触,以形成抗体-连接体-有效负载偶联物。在某些实施方案,在适于由有效负载与连接体形成键的条件下,使有效负载前体与连接体前体接触。在适于由有效负载-连接体与抗体形成键的条件下,使所得有效负载-连接体与抗体接触,以形成抗体-连接体-有效负载偶联物。本发明公开了用于制备抗体偶联物的合适连接体,并且在下文实施例中描述了用于偶联的示例性条件。

[0455] 在一些实施方案,通过使如本发明公开的抗FOLR1抗体与具有(A)-(L)任一所示结构的连接体前体接触来制备抗FOLR1偶联物:

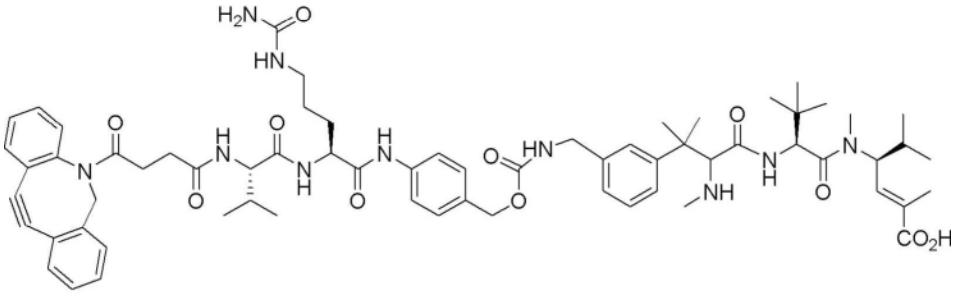


(A)

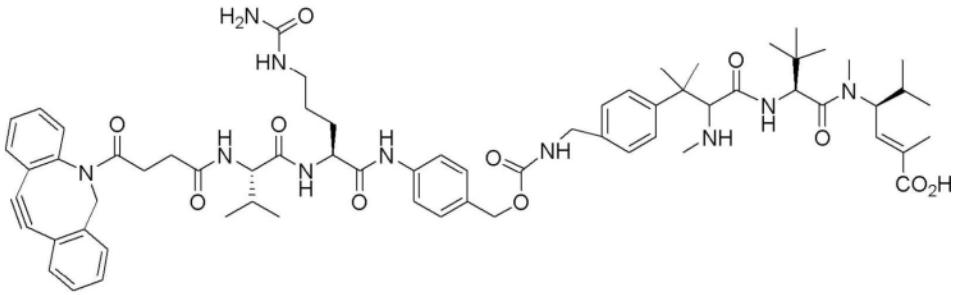


(B)

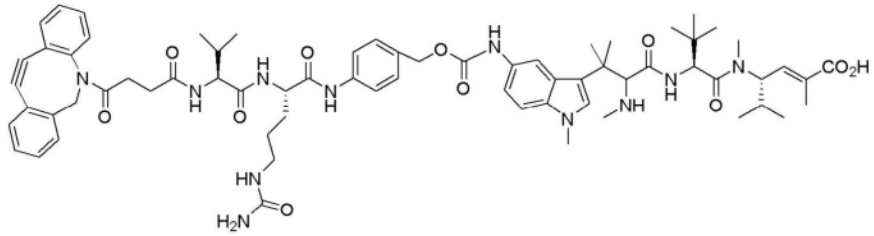
[0456]



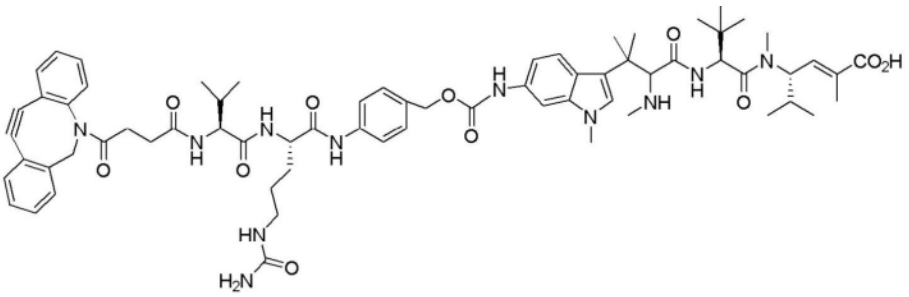
(C)



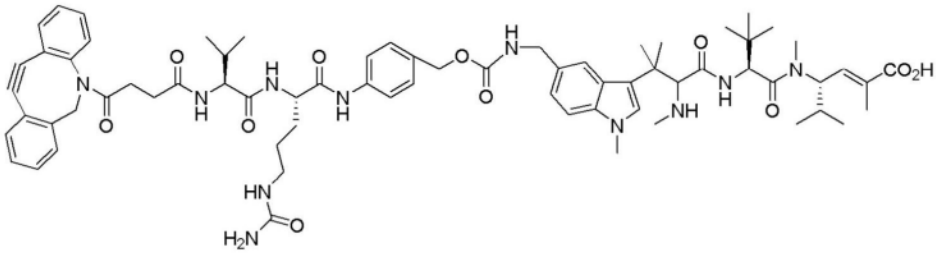
(D)



(E)

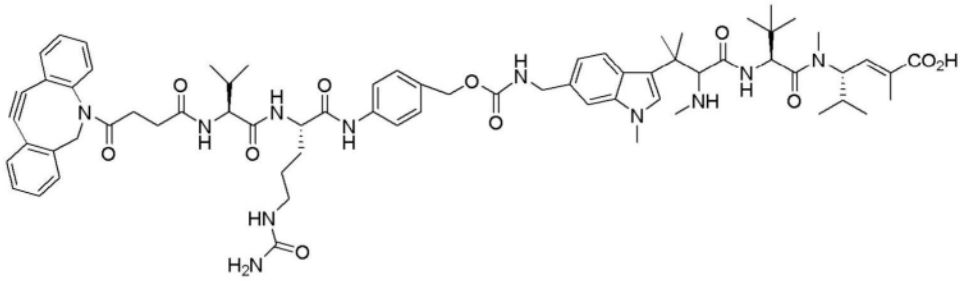


(F)

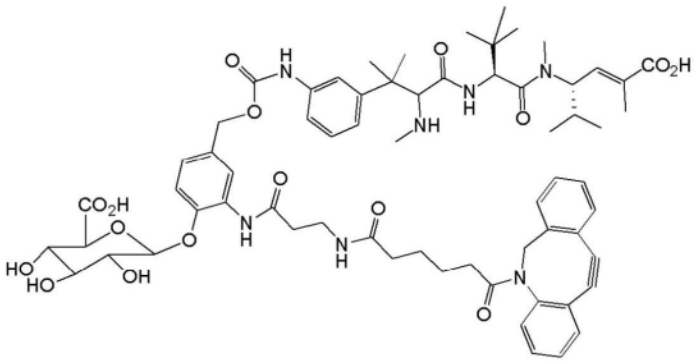


(G)

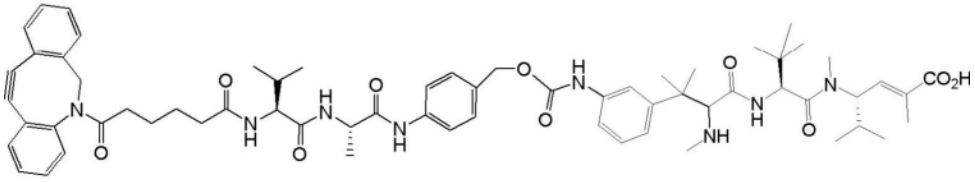
[0457]



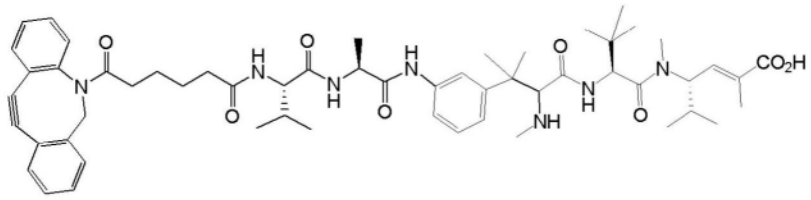
(H)



(I)

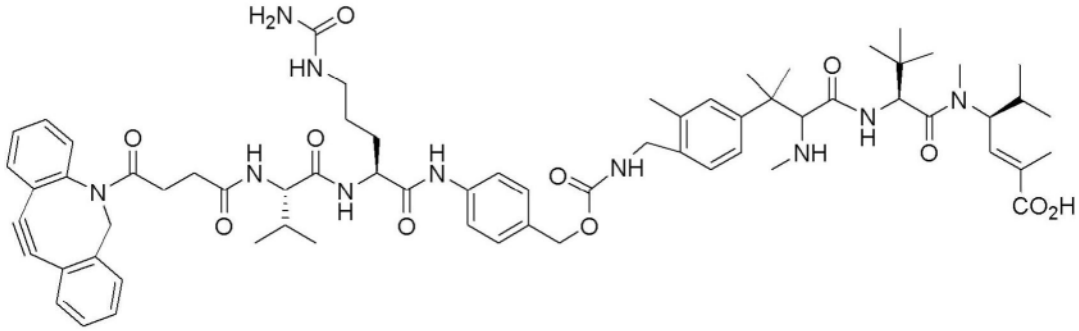


(J)



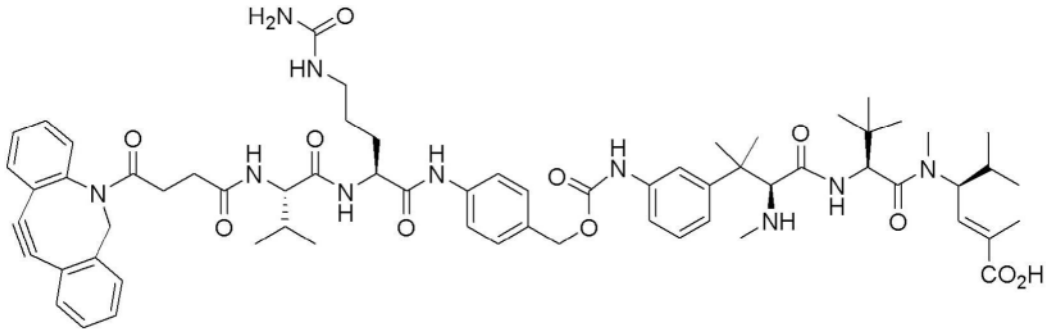
(K)

[0458]



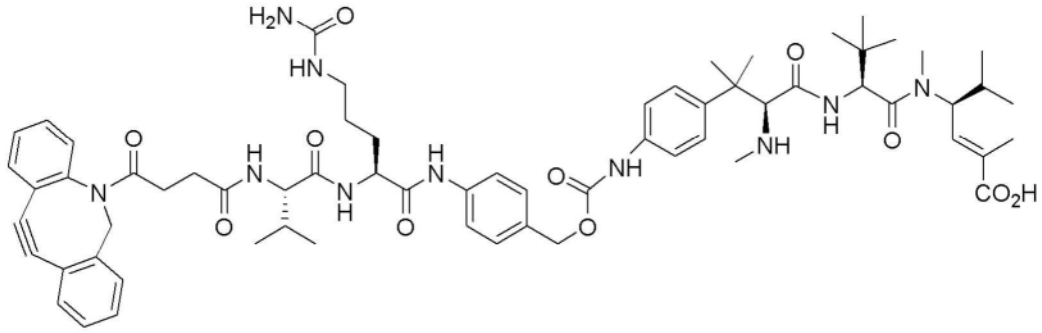
(L)。

[0459] 在一些实施方案,如以下式(A1)-(L1)和(A2)-(L2)中所示,从左到右,对于每个手性中心,被标识为(A)-(L)的连接体前体的立体化学用R和S符号进行标识:

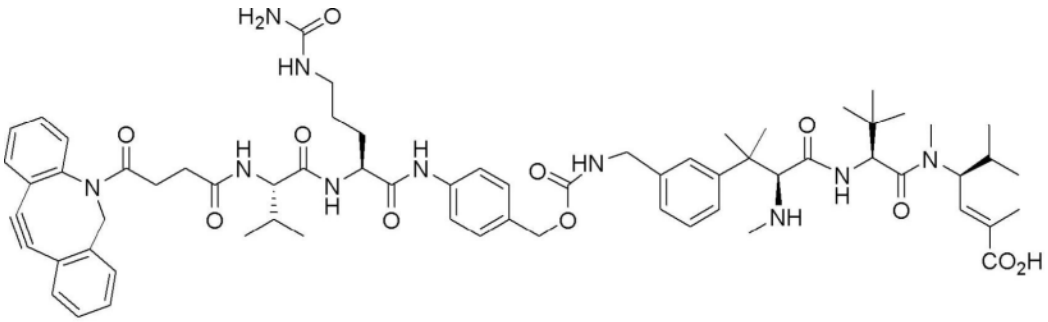


(a1)

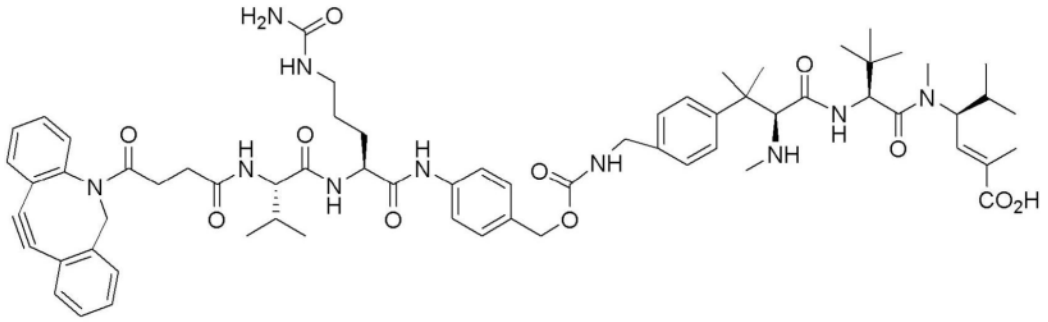
[0460]



(B1)

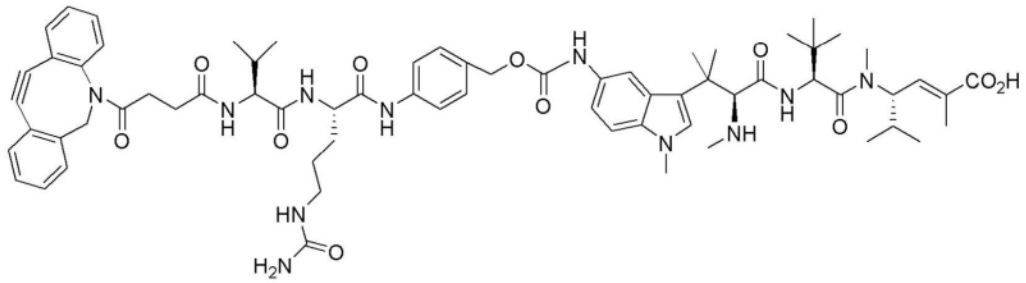


(C1)

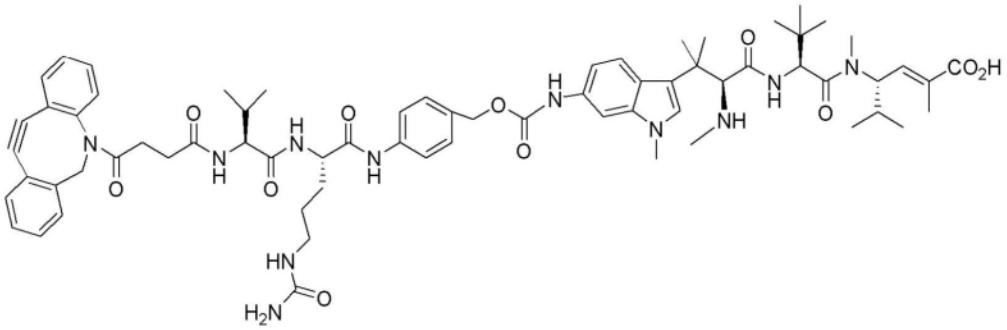


(D1)

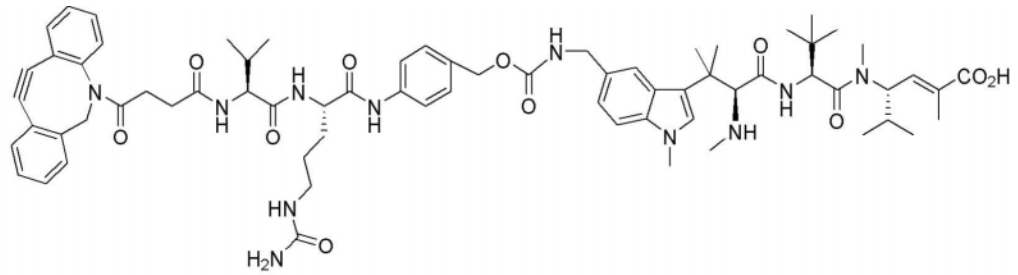
[0461]



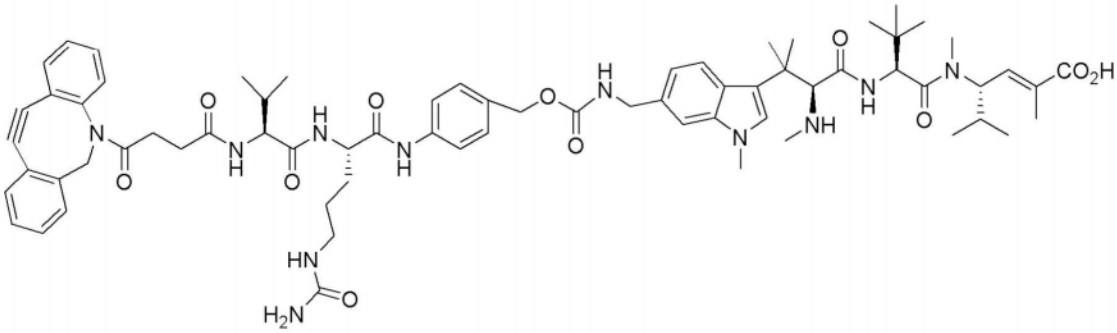
(E1)



(F1)

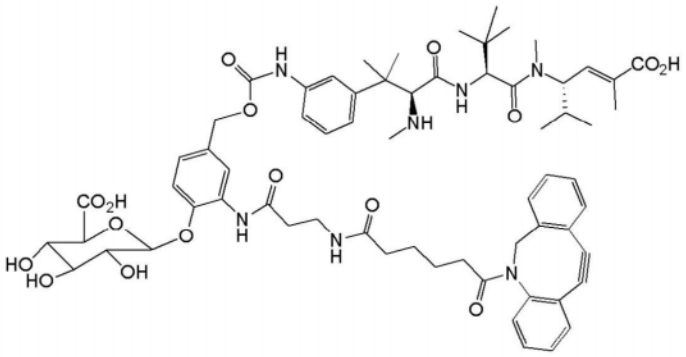


(G1)

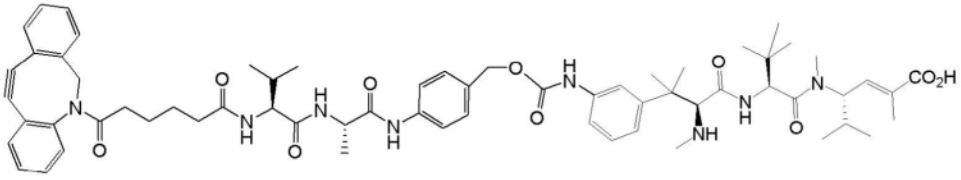


(h1)

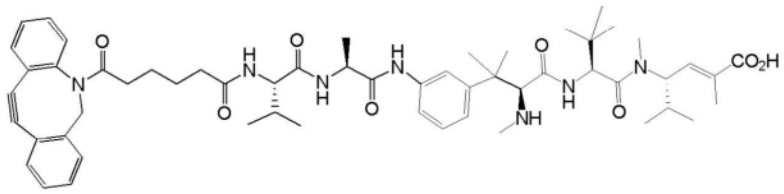
[0462]



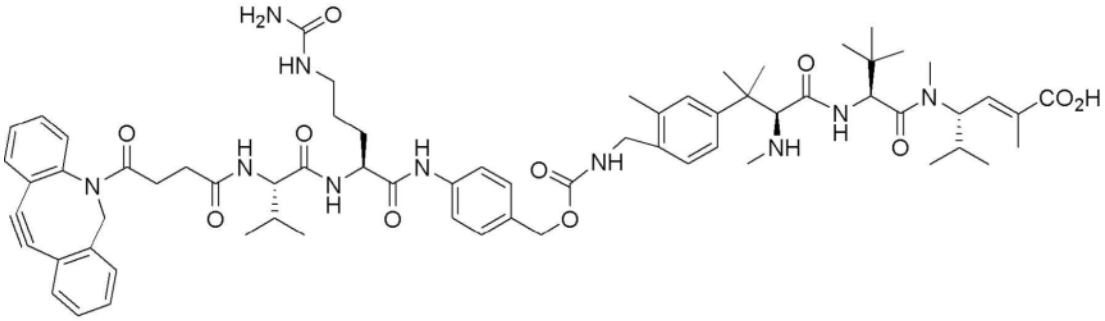
(i1)



(j1)

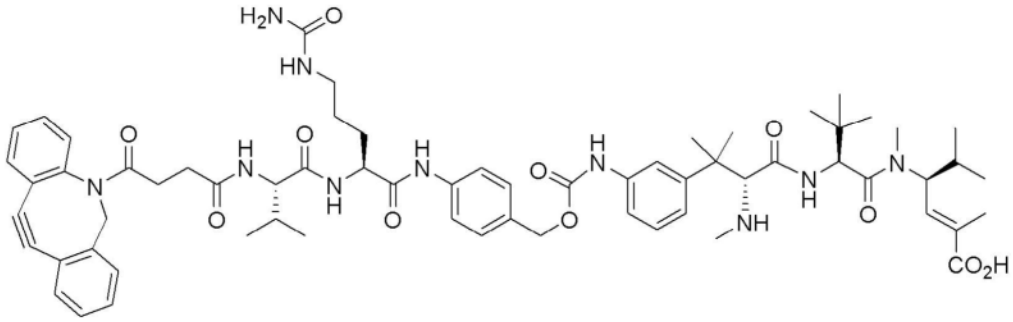


(k1)

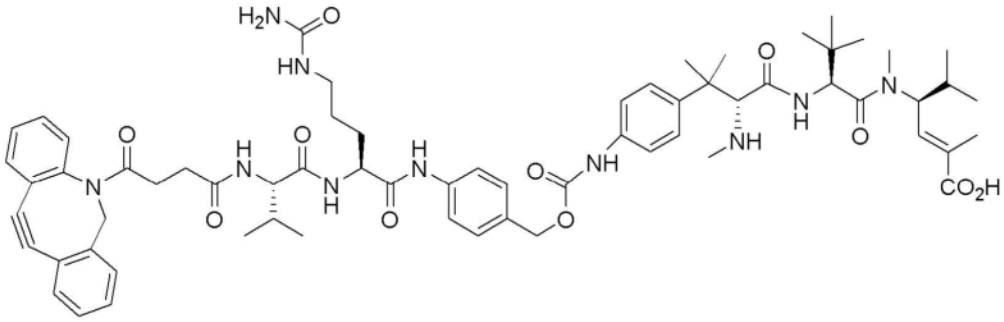


(L1)

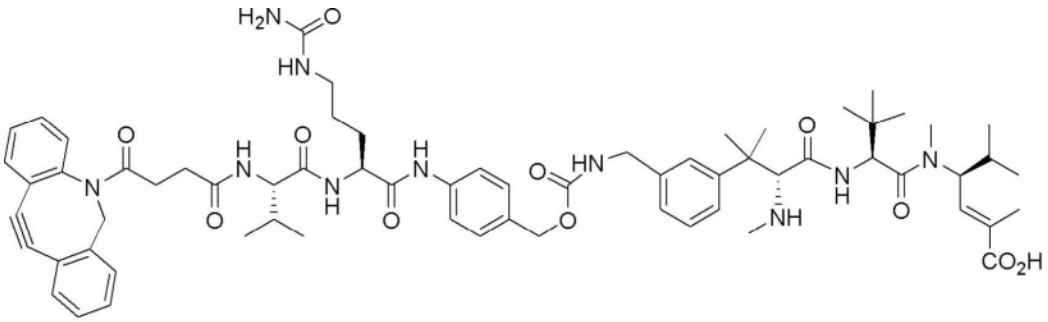
[0463]



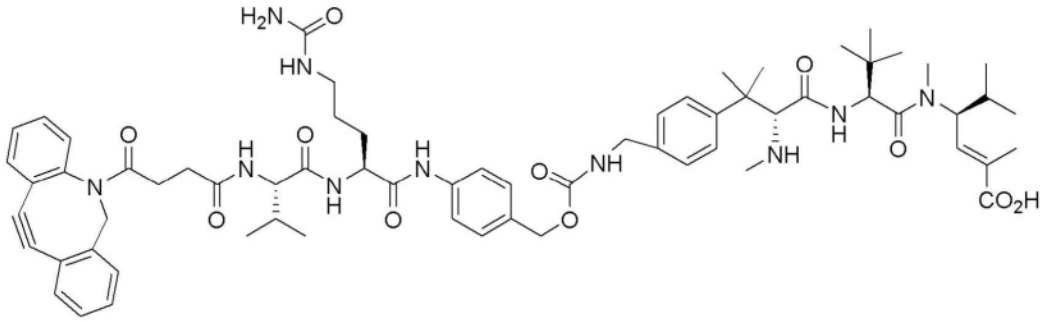
(A2)



(B2)

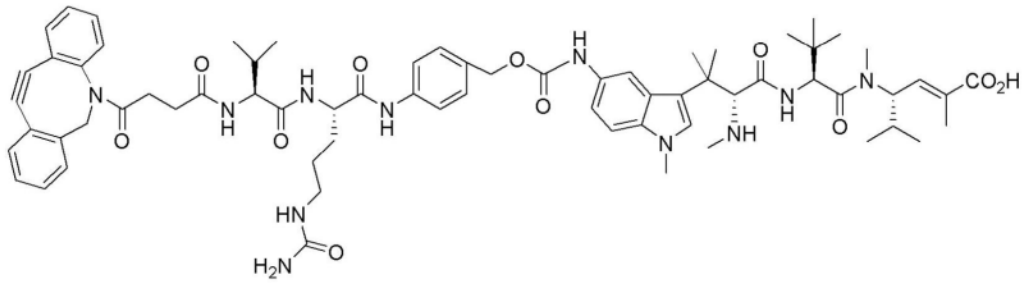


(C2)

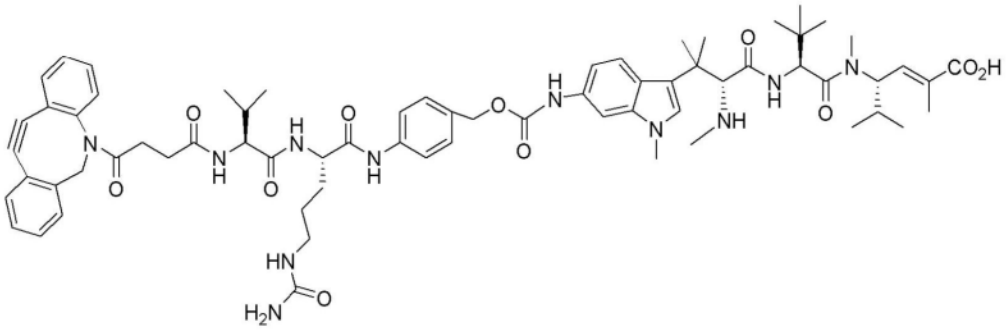


(D2)

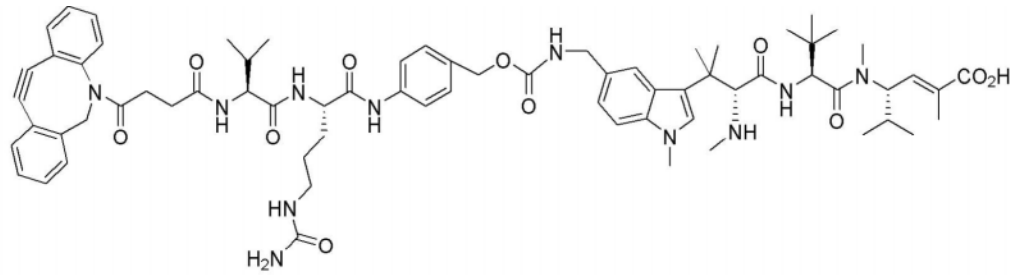
[0464]



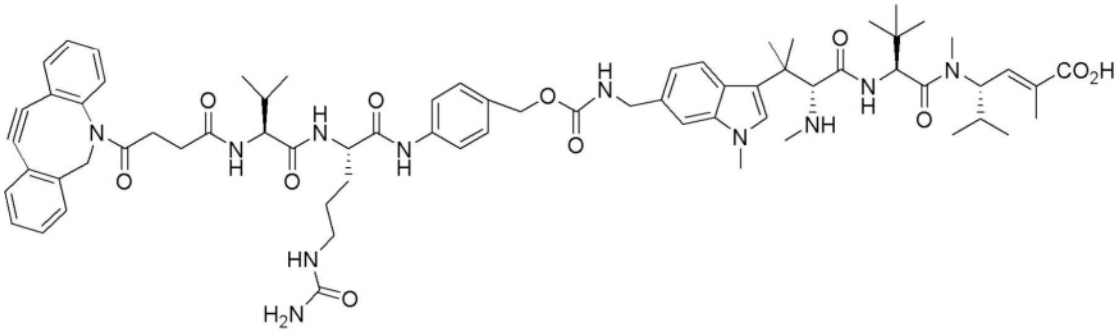
(E2)



(F2)

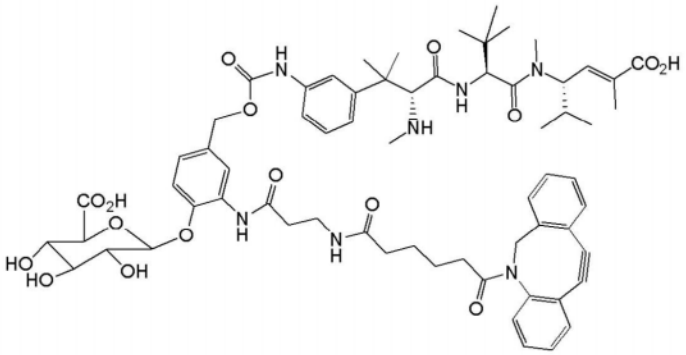


(G2)

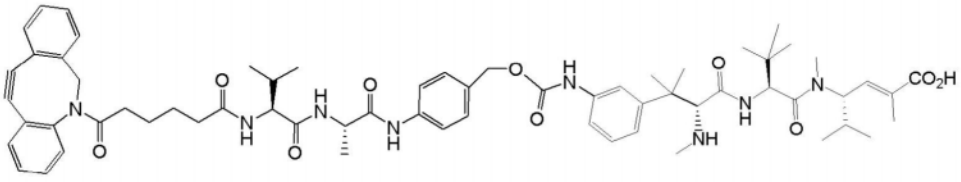


(H2)

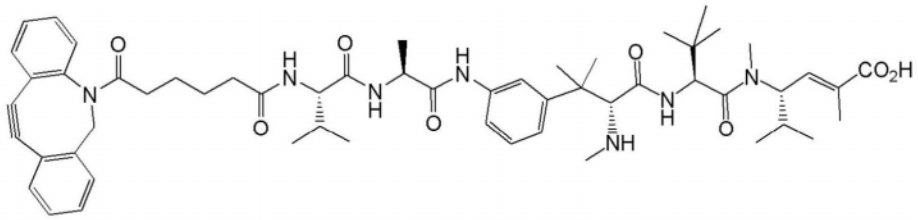
[0465]



(I2)

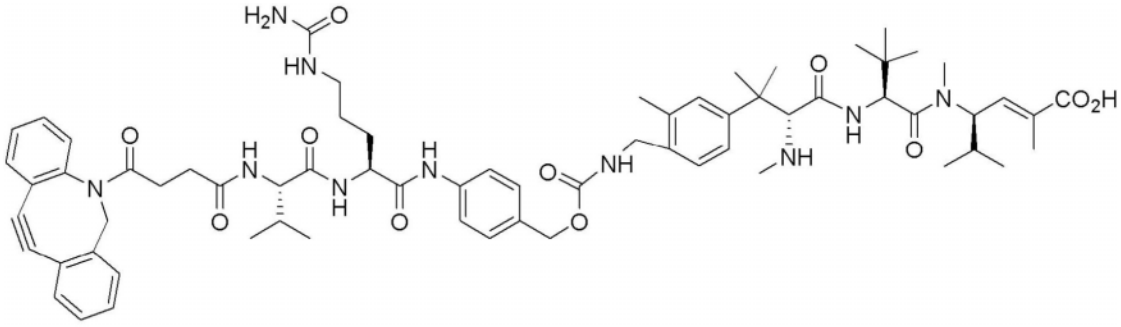


(J2)



(K2)

[0466]



(L2)。

[0467] 13.载体、宿主细胞和重组方法

[0468] 实施方案还涉及提供编码抗FOLR1抗体的分离的核酸,包含所述核酸的载体和宿主细胞,以及用于生成所述抗体的重组技术。

[0469] 为了重组生成抗体,编码所述抗体的核酸可经分离且插入可复制载体以进行进一步克隆(即扩增DNA)或表达。在一些态样中,所述核酸可通过同源重组生成,例如美国专利号5,204,244中所述,其通过引用其全文并入本发明。

[0470] 许多不同载体是本领域已知的。载体组分通常包括但不限于下列一个或多个:信号序列、复制起点、一或多个标记基因、增强子元件、启动子、转录终止序列,例如美国专利号5,534,615中所述,其通过引用其全文并入本发明。

[0471] 合适宿主细胞的示例性实例提供于下。这些宿主细胞并无限制之意。

[0472] 合适宿主细胞包括任何原核(例如,细菌性)、低等真核(例如,酵母)、或高等真核(例如,哺乳动物)细胞。合适原核细胞包括真细菌(eubacteria),诸如革兰氏阴性或革兰氏阳性有机体,例如肠杆菌科(Enterobacteriaceae)诸如埃希氏杆菌属(Escherichia)(大肠杆菌(E.coli))、肠杆菌属(Enterobacter)、欧文氏菌属(Erwinia)、克雷伯氏菌属(Klebsiella)、变形杆菌属(Proteus)、沙门氏菌属(Salmonella)(鼠伤寒沙门氏菌(S.typhimurium))、沙雷氏菌属(Serratia)(黏质沙雷氏菌(S.marcescans))、志贺氏菌属(Shigella)、芽孢杆菌属(Bacilli)(枯草杆菌(B.subtilis)和地衣芽孢杆菌(B.licheniformis))、假单胞菌属(Pseudomonas)(绿脓杆菌(P.aeruginosa))、和链霉菌属(Streptomyces)。一个有用的大肠杆菌克隆宿主是大肠杆菌294,尽管其他菌株诸如大肠杆菌B、大肠杆菌X1776和大肠杆菌W3110亦是适合的。

[0473] 除了原核细胞之外,真核微生物诸如丝状真菌或酵母菌亦为抗FOLR1抗体编码载体的合适克隆或表达宿主。酿酒酵母(Saccharomyces cerevisiae)或俗称面包酵母是经常使用的低等真核宿主微生物。然而,一些其他属、种和株为可得且可用,诸如草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda(例如SF9))、粟酒裂殖酵母(Schizosaccharomyces pombe)、克鲁

维酵母属(Kluyveromyces)(乳酸克鲁维酵母菌(K.lactis)、脆壁克鲁维酵母菌(K.fragilis)、保加利亚克鲁维酵母菌(K.bulgaricus)、魏氏克鲁维酵母菌(K.wickeramii)、瓦特克鲁维酵母菌(K.waltii)、果蝇克鲁维酵母菌(K.drosophilarum)、耐热克鲁维酵母菌(K.thermotolerans)及马克斯克鲁维酵母菌(K.marxianus))、耶氏酵母属(Yarrowia)、巴斯德毕赤酵母(Pichiapastoris)、假丝酵母属(Candida)(白色念珠菌(C.albicans))、里氏木霉(Trichoderma reesia)、粗糙链孢霉(Neurospora crassa)、许旺酵母属(Schwanniomyces)(西方许旺酵母(S.occidentalis)),和丝状真菌诸如例如青霉菌属(Penicillium)、弯颈霉属(Tolypocladium)、和曲霉属(Aspergillus)(小巢状曲菌(A.nidulans)和黑色曲菌(A.niger))。

[0474] 可用的哺乳动物宿主细胞包括COS-7细胞、HEK293细胞;幼仓鼠肾(BHK)细胞;中国仓鼠卵巢(CHO);小鼠赛托利(sertoli)细胞;非洲绿猴肾细胞(VERO-76)等。

[0475] 用于生成本发明的抗FOLR1抗体的宿主细胞可在多种培养基中进行培养。市售培养基诸如例如Ham's F10、最低必需培养基(MEM)、RPMI-1640和达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium,DMEM)适合用于培养所述宿主细胞。此外,可使用Ham et al.,Meth.Enz.,1979,58:44;Barnes et al.,Anal.Biochem,1980,102:255;和美国专利号4,767,704、4,657,866、4,927,762、4,560,655和5,122,469或WO 90/03430以及WO 87/00195中描述的任何培养基。其各自通过引用其全文并入本发明。

[0476] 必要时任何这些培养基皆可补充激素类和/或其他生长因子类(诸如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐类(诸如氯化钠、钙、镁及磷酸盐)、缓冲剂类(诸如HEPES)、核苷酸类(诸如腺苷和胸苷)、抗生素类、微量元素类(定义为通常以微摩尔范围的最终浓度存在的无机化合物)、以及葡萄糖或等效能量来源。亦可包括本领域技术人员所知的适当浓度的任何其他必要补充剂。

[0477] 培养条件诸如温度、pH值等均为选用于表达宿主细胞先前所使用的培养条件,且对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。

[0478] 使用重组技术时,抗体可于细胞内、细胞周质间隙(periplasmic space)中生成,或直接分泌至培养基中。若抗体是在细胞内生成,则第一步骤是将颗粒碎片(不论是宿主细胞或经细胞溶解的片段)通过例如离心或超滤去除。例如,Carter et al.(Bio/Technology,1992,10:163-167)描述了将分泌至大肠杆菌细胞周质间隙的抗体进行分离的程序。简言之,使细胞糊状物在乙酸钠(pH 3.5)、EDTA和苯甲基磺酰氟(PMSF)存在下解冻约30分钟。细胞碎片可通过离心去除。

[0479] 在一些实施方案,抗体是于无细胞系统中生成。在一些态样中,无细胞系统如Yin et al.,mAbs,2012,4:217-225中所述的体外转录和转译系统,其原文以引用方式并入本发明。在一些态样中,无细胞系统利用来自真核细胞或来自原核细胞的无细胞萃取物。在一些态样中,原核细胞是大肠杆菌(E.coli)。抗体的无细胞表达可能是有用的,例如在抗体以不溶性聚集体形式在细胞中累积或细胞周质表达的产量较低的情况下。在无细胞体系中生成的抗体可能是非糖基化的,具体取决于细胞的来源。

[0480] 抗体经分泌至培养基中时,首先利用商用蛋白质浓缩过滤器例如Amicon®或Millipore® Pellcon®超过滤装置,将取自此表达系统的上清液大致浓缩。上述任何步骤可包括蛋白酶抑制剂诸如PMSF以抑制蛋白质水解,并可包括抗生素以防止伺机污染物生长。

[0481] 自细胞制备的抗体组合物可利用例如羟磷灰石层析、胶体电泳、透析及亲和层析进行纯化,其中以亲和层析为特别有用的纯化技术。蛋白质A作为亲和性配体的适当性取决于抗体中存在的任何免疫球蛋白Fc结构域的物种和同种型。蛋白质A可用来纯化基于人γ1、γ2或γ4重链的抗体(Lindmark et al.,J.Immunol.Meth.,1983,62:1-13,通过引用其全文并入本发明)。蛋白质G可用于所有小鼠同种型和人γ3(Guss et al.,EMBO J.,1986,5:1567-1575,通过引用其全文并入本发明)。

[0482] 最常用于附着此亲和性配体的基质为琼脂糖,但亦可使用其他基质。使用机械稳定性基质诸如可控孔径玻璃或聚(苯乙烯二乙烯)苯可达成比琼脂糖更快的流速以及更短的处理时间。当抗体包含C_{H3}结构域时,可使用BakerBond ABX®树脂来纯化。

[0483] 亦可使用其他蛋白质纯化技术诸如离子交换管柱分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶层析法、肝素Sepharose®层析法、层析聚焦、SDS-PAGE、和硫酸铵沉淀,且这些技术可由本领域技术人员施用。

[0484] 在经过任何初步纯化步骤之后,包含所述目的抗体及污染物的混合物可经低pH疏水交互作用层析法处理,使用pH介于约2.5至约4.5的洗脱缓冲液,通常在低盐浓度(例如约0至约0.25M的盐)下进行。

[0485] 14.药物组合物和给药方法

[0486] 可使用本领域可获得的方法和本发明公开的那些方法将本发明提供的抗体偶联物配制成药物组合物。本发明提供的任何抗体偶联物均可提供于合适的药物组合物中,并通过合适的给药途径进行给药。

[0487] 本发明提供的方法包括施用包含至少一种本发明提供的抗体偶联物以及一种或多种相容的并且药学上可接受的载体的药物组合物。在此种情况下,术语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准或在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物,尤其是人类的那些。术语“载体”包括与治疗剂一起施用的稀释剂、佐剂(例如弗氏(Freund's)佐剂(完全和不完全))、辅料或媒剂。此类药物载体可以是无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油类,例如花生油、人豆油、矿物油、芝麻油等。当所述药物组合物静脉内施用时,水可用作载体。盐溶液以及葡萄糖水溶液和甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药用载体的实例描述于Martin,E.W.,Remington's Pharmaceutical Sciences中。

[0488] 在临床实践中,本发明提供的药物组合物或抗体偶联物可通过本领域已知的任何途径进行施用。示例性给药途径包括但不限于吸入、动脉内、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、经鼻、肠胃外、肺部、和皮下途径。在一些实施方案,将本发明提供的药物组合物或抗体偶联物进行肠胃外施用/给药。

[0489] 用于肠胃外施用的组合物可以是乳剂或无菌溶液。肠胃外组合物可包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油类、和可注射的有机酯类(例如油酸乙酯)。所述这些组合物还可包含润湿剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。灭菌可以几种方式进行,例如使用细菌过滤器、通过辐照或通过加热。肠胃外组合物也可以无菌固体组合物的形式制得,其可在使用时在无菌水或任何其他可注射无菌介质中溶解。

[0490] 在一些实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防性或治疗性抗

体偶联物。

[0491] 所述药物组合物可包含一种或多种药用辅料。可使用任何合适的药用辅料,并且本领域普通技术人员能够选择合适的药用辅料。合适辅料的非限制性实例包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。特定辅料是否适合掺入药物组合物或剂型中取决于本领域众所周知的多种因素,包括但不限于将剂型施用于受试者的方式以及剂型中的特异性抗体。如果需要,所述组合物或单一单位剂型还可包含少量湿润剂或乳化剂、或pH缓冲剂。因此,以下提供的药用辅料仅是示例性的,并无限制之意。其他药用辅料包括,例如,于Handbook of Pharmaceutical Excipients,Rowe et al.(Eds.)6th Ed.(2009)中所述的那些,其全文以引用方式并入本发明。

[0492] 在一些实施方案,所述药物组合物包含消泡剂。可使用任何合适的消泡剂。在一些态样中,消泡剂选自醇、醚、油、蜡、聚硅氧烷、表面活性剂、和其组合。在一些态样中,消泡剂选自矿物油、植物油、乙烯基双硬脂酰胺、石蜡、酯蜡、脂肪醇蜡、长链脂肪醇、脂肪酸皂、脂肪酸酯、硅二醇、氟硅氧烷、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物、聚二甲基硅氧烷-二氧化硅、醚、辛醇、癸酰醇、去水山梨醇三油酸酯、乙醇、2-乙基-己醇、二甲聚硅氧烷(dimethicone)、油醇、二甲基硅油(simethicone)、和其组合。

[0493] 在一些实施方案,所述药物组合物包含助溶剂。助溶剂的例示实例包括乙醇、聚乙二醇(poly(ethylene)glycol)、丁二醇、二甲基乙酰胺、甘油、和丙二醇。

[0494] 在一些实施方案,所述药物组合物包含缓冲剂。缓冲剂的例示实例包括乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、氢氧化物、二乙醇胺、单乙醇胺、甘胺酸、甲硫氨酸、瓜尔豆胶、和谷氨酸一钠。

[0495] 在一些实施方案,所述药物组合物包含载体或填料。载体或填料的例示实例包括乳糖、麦芽糊精、甘露醇、山梨醇、几丁聚糖、硬脂酸、黄原胶、和瓜尔豆胶。

[0496] 在一些实施方案,所述药物组合物包含表面活性剂。表面活性剂的例示实例包括d-α生育酚、苯扎氯铵、苄索氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、多库酯钠、二十二烷酸甘油酯、单油酸甘油酯、月桂酸、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(macrogol 15 hydroxystearate)、肉豆蔻醇、磷脂质类、聚氧乙烯烷基醚类、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧甘油酯类、月桂基硫酸钠、去水山梨醇酯、和维生素E聚乙烯(乙二醇)琥珀酸酯。

[0497] 在一些实施方案,所述药物组合物包含防结块剂。防结块剂的例示实例包括磷酸钙(三价)、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、和氧化镁。

[0498] 可与药物组合物一起使用的其他辅料包括例如,白蛋白、抗氧化剂类、抗菌剂类、抗真菌剂类、生物可吸收聚合物类、螯合剂类、控释剂类、稀释剂类、分散剂类、溶解增强剂类、乳化剂类、胶凝剂类、软膏基质类、渗透促进剂类、防腐剂类、增溶剂类、溶剂类、稳定剂类、和糖类。此类药剂中的每一种的具体实例描述于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients,Rowe et al.(Eds)6th Ed.(2009),The Pharmaceutical Press中,其全文以引用方式并入本发明。

[0499] 在一些实施方案,所述药物组合物包含溶剂。在一些态样中,溶剂是盐水溶液,诸如无菌等渗盐水溶液或右旋糖溶液。在一些态样中,溶剂是注射用水。

[0500] 在一些实施方案,所述药物组合物呈颗粒形式,诸如微粒或纳米粒子。微粒和纳米

粒子可由任何合适的材料(诸如聚合物或脂质)形成。在一些态样中,微粒或纳米粒子是胶束、脂质体或聚合物囊泡。

[0501] 本发明进一步提供了包含抗体偶联物的无水药物组合物和剂型,因为在一些实施方案,水可促使某些抗体降解。

[0502] 本发明提供的无水药物组合物和剂型可利用无水或低湿度含量成份以及低水分或低湿度条件制备。若预期在制造、包装和/或储存期间会显著接触水分和/或湿度,则包含乳糖和至少一种包含一级或二级胺的活性成份的药物组合物和剂型可为无水。

[0503] 无水药物组合物应以维持其无水特性的方式进行制备和储存。因此,可利用已知能预防暴露至水的材料包装无水组合物,以使它们能被包括于适当处方的试剂盒中。适当包装的实例包括但不限于密封箔类、塑料类、单位剂量容器类(例如小瓶)、泡罩包装类、以及带状包装类。

[0504] 本发明提供的不含乳糖的组合物可包含本领域众所周知的辅料,并且包含例如在美国药典(USP)SP(XXI)/NF(XVI)中列出的那些。通常,不含乳糖组合物包含药学上相容的并且药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂、和润滑剂。示例性不含乳糖剂型包含活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉、和硬脂酸镁。

[0505] 本发明还提供了药物组合物和剂型,其包含一种或多种降低抗体或抗体偶联物分解速率的辅料。此类辅料在本发明中称为“稳定剂”,包括但不限于抗氧化剂,例如抗坏血酸、pH缓冲剂、或盐缓冲剂。

[0506] 14.1.肠胃外剂型

[0507] 在某些实施方案,本发明提供了肠胃外剂型。肠胃外剂型可通过各种途径对受试者给药,包括但不限于皮下、静脉(包括快速浓注)、肌肉内和动脉内给药。由于其给药通常绕过受试者对抗污染物的天然防御,因此肠胃外剂型通常为无菌或可在施用至受试者之前进行灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于即用注射溶液、可立即溶解或悬浮于药学上可接受的注射用媒剂的干燥产品、即用注射悬浮液、以及乳液。

[0508] 可被用于提供肠胃外剂型的适当媒剂是本领域技术人员已知的。实例包括但不限于:注射用水USP;水性媒剂诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏(Ringer’s)注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格氏注射液;水混溶性媒剂诸如但不限于乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇;以及非水性媒剂诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

[0509] 增加一种或多种本发明所公开的抗体的溶解度的辅料亦可被纳入所述肠胃外剂型中。

[0510] 14.2.剂量及单位剂量形式

[0511] 在人的治疗中,医生将根据预防性或治疗性疗法以及根据所需治疗的受试者的年龄、体重、病况及其他特定因素决定他认为最适当的剂量学。

[0512] 在某些实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防性或治疗性抗体。

[0513] 抗体偶联物或组合物能有效预防或治疗病症或所述病症的一种或多种症状的量将随所述疾病或病况的性质及严重性而异,亦随所述抗体的给药途径而异。所述频率和剂

量亦将根据每位受试者的特定因素而异,所述这些因素取决于所施用的特定疗法(例如治疗剂或预防剂),病症、疾病或病况的严重性,给药途径,以及所述受试者的年龄、身体、体重、反应及既往病史。有效剂量可由体外或动物模型测试系统所衍生的剂量响应曲线外推得到。

[0514] 在某些实施方案,组合物的示例性剂量包括每千克受试者或样本体重的毫克或微克量的抗体(例如每千克约10微克至每千克约50毫克、每千克约100微克至每千克约25毫克,或每千克约100微克至每千克约10毫克)。在某些实施方案,经施用以预防、治疗、处理或改善受试者病症或所述病症的一种或多种症状的本发明提供的抗体偶联物的剂量(以抗体重量计)是0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、或15mg/kg受试者体重或更多。在另一实施方案,经施用以预防、治疗、处理或改善受试者病症或所述病症的一种或多种症状的组合物或本发明提供的组合物的剂量是0.1mg至200mg、0.1mg至100mg、0.1mg至50mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至7.5mg、0.1mg至5mg、0.1至2.5mg、0.25mg至20mg、0.25至15mg、0.25至12mg、0.25至10mg、0.25mg至7.5mg、0.25mg至5mg、0.25mg至2.5mg、0.5mg至20mg、0.5至15mg、0.5至12mg、0.5至10mg、0.5mg至7.5mg、0.5mg至5mg、0.5mg至2.5mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至12mg、1mg至10mg、1mg至7.5mg、1mg至5mg或1mg至2.5mg。

[0515] 剂量可根据合适时程进行施用,例如每周一次、二次、三次或四次。某些情况可能必须使用在本发明公开范围以外的抗体偶联物剂量,其对于本领域普通技术人员而言是显而易见。另外,应注意临床医师或主治医师将了解如何以及何时应结合受试者反应予以中断、调整或终止治疗。

[0516] 不同的治疗有效量可适用于不同疾病和病况,其对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。类似地,足以预防、处理、治疗或改善此类病症,但不足以造成或足以减少与本发明提供的抗体有关的不良反应的量亦涵盖于本发明所述的剂量及剂量频率时程中。另外,当对受试者施用本发明提供的组合物的多重剂量时,并非所有剂量均需相同。举例来说,对受试者施用的剂量可增加至改善所述组合物的预防或治疗效果,或其可降低至减少特定受试者所经历的一种或多种不良反应。

[0517] 在某些实施方案,治疗或预防可以本发明提供的抗体偶联物或组合物的一种或多种负荷剂量开始,然后用一种或多种维持剂量维持。

[0518] 在某些实施方案,本发明提供的抗体偶联物或组合物的剂量可进行施用以使所述抗体在受试者血液或血清中达到稳态浓度。所述稳态浓度可通过技术人员可用的测定技术进行测定,或可根据所述受试者的物理特征如身高、体重和年龄来确定。

[0519] 在某些实施方案,可重复施用所述相同的组合物,和所述施用可相隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。在其他实施方案,可重复施用所述相同的预防剂或治疗剂,和所述施用可相隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。

[0520] 14.3.组合疗法和制剂配方

[0521] 在某些实施方案,本发明提供了包含本发明提供的任何抗体偶联物与本发明公开的一种或多种化学治疗剂组合的组合物和治疗制剂配方,以及包含向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。化学治疗剂的实例包括但不限于厄洛替尼(TARCEVA®,Genentech/

OSI Pharm)、硼替佐米(VELCADE®,Millennium Pharm)、氟维司群(FASLODEX®,AstraZeneca)、舒尼替尼(SU11248,Pfizer)、来曲唑(FEMARA®,Novartis)、甲磺酸伊马替尼(GLEEVEC®,Novartis)、PTK787/ZK 222584(Novartis)、奥沙利铂(Eloxatin®,Sanofi)、5-FU(5-氟尿嘧啶)、亚叶酸(Leucovorin)、雷帕霉素(西罗莫司,RAPAMUNE®,Wyeth)、拉帕替尼(TYKERB® ,GSK572016,Glaxo Smith Kline)、洛那法尼(Lonafarnib,SCH 66336)、索拉非尼(BAY43-9006,Bayer Labs)、和吉非替尼(IRESSA®,AstraZeneca)、AG1478、AG1571(SU 5271;Sugen),烷化剂,诸如噻替哌(thiotepa)和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸酯类,例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类,例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredopa);乙撑亚胺类和甲基氨基吖啶类(methylamelamines),包括六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(triethylenephosphoramide)、三亚乙基硫化磷酰胺(triethylenethiophosphoramide)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯类(acetogenins)(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康(topotecan));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);念珠藻素类(cryptophycins,特别是念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin,包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);软珊瑚醇(eleutherobin);水鬼蕉碱(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥类,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、双氯乙基甲胺(mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥(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)和乌拉莫司汀(uracil mustard);硝基脲类,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫斯汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimnustine);抗生素类,诸如烯二炔(enediyne)抗生素类(例如刺孢霉素(calicheamicin),尤其是刺孢霉素γ1I和刺孢霉素ω1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl(1994)33:183-186);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;二膦酸盐类,诸如氯膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新抑癌蛋白生色团(neocarzinostatin chromophore)和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团类(related chromoprotein enediyne antibiotic chromophores)、阿克拉霉素类(aclacinomysins)、放线菌素(actmomycin)、氨茴霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素类(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧-L-正亮氨酸、ADRIAMYCIN® (多柔比星)、吗啉代-多柔比星(morpholino-doxorubicin)、氰基吗啉代-多柔比星(cyanomorpholino-doxorubicin)、2-吡咯啉基-多柔比星(2-pyrrolino-doxorubicin)和去氧多柔比星(deoxydoxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素类(mitomycins)诸如丝裂霉素C(mitomycin C)、麦考酚酸

(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素类(olivomycins)、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)、链黑霉素(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,诸如甲氨喋呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)(5-FU);叶酸类似物类,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨喋呤、普拉地内酯B(pladienolide B)、喋罗呤(pteropterin)和三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物类,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)和硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物类,诸如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、伊诺他滨(enocitabine)和氟尿苷(noxuridine);雄激素类,诸如卡普睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)和睾内酯(testolactone);抗肾上腺素类(anti-adrenals),诸如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)和曲洛司坦(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);伊达曲杀(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吖醌(diaziquone);依氟鸟氨酸(elfornithine);依利醋铵(elliptinium acetate);埃坡霉素(epothilone);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓(gallium nitrate);羟基脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentman);氯尼达明(lonidainine);美登素类化合物(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素类(ansamitocins);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidanmol);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(2-ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);PSK®多糖复合物(polysaccharide complex)(JHS Natural Products,Eugene,OR);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2′,2”-三氯三乙胺(2,2′,2″-trichlorotriethylamine);单端孢霉烯类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);盖克托辛(gacytosine);阿拉伯糖苷(arabinoside)(“Ara-C”);环磷酰胺;噻替哌;紫杉烷类,例如TAXOL®(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、ABRAXANE®(不含氢化蓖麻油(Cremophor-free)),紫杉醇的白蛋白工程化纳米粒子制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.),和TAXOTERE®(多西他赛;Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥(chloranmbucil);GEMZAR®(吉西他滨);6-硫代鸟嘌呤(6-thioguanine);巯嘌呤(mercaptopurine);甲氨喋呤;铂类似物类,诸如顺铂和卡铂;

长春碱(vinblastine);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌(mitoxantrone);长春新碱(vincristine);NAVELBINE®(长春瑞滨);诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);伊达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基喋呤(aminopterin);卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸盐(ibandronate);CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类视黄醇类(retinoids),诸如视黄酸(retinoic acid);以及上述任何物质的药学上可接受的盐类、酸类和衍生物类。

[0522] 在某些实施方案,本发明提供了包含本发明提供的任何抗体偶联物与一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂组合的组合物和治疗制剂配方,以及包括向有需要的受试者施用此类组合的治疗方法。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂包含PD-1或PD-L1通路的小分子阻断剂。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂包含抑制PD-1或PD-L1活性的抗体。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:CA-170、BMS-8、BMS-202、BMS-936558、CK-301和AUNP12。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:阿维鲁单抗(avelumab)、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、度伐单抗(durvalumab)、AMP-224(GlaxoSmithKline)、MEDI0680/AMP-514(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、cemiplimab、TSR-042(Tesaro)、替雷利珠单抗(Tizlelizumab)/BGB-A317(Beigene)、CK-301(Checkpoint Therapeutics)、BMS-936559(Bristol-Meyers Squibb)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、genolimzumab、和A167(Sichuan Kelun-Biotech Biopharmaceutical)。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:MGA012(Incyte/MacroGenics)、PF-06801591(Pfizer/Merck KGaA)、LY3300054(Eli Lilly)、FAZ053(Novartis)、PD-11(Novartis)、CX-072(CytomX)、BGB-A333(Beigene)、BI 754091(Boehringer Ingelheim)、JNJ-63723283(Johnson and Johnson/Jannsen)、AGEN2034(Agenus)、CA-327(Curis)、CX-188(CytomX)、STI-A1110(Servier)、JTX-4014(Jounce)、(LLY)AM0001(Armo Biosciences)、CBT-502(CBT Pharmaceuticals)、FS118(F-Star/Merck KGaA)、XmAb20717(Xencor)、XmAb23104(Xencor)、AB122(Arcus Biosciences)、KY1003(Kymab)、RXI-762(RXi)。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自由以下组成的组:PRS-332(Pieris Pharmaceuticals)、ALPN-202(Alpine Immune Science)、TSR-075(Tesaro/Anaptys Bio)、MCLA-145(Merus)、MGD013(Macrogenics)、MGD019(Macrogenics)。在一些实施方案,所述一种或多种PD-1或PD-L1抑制剂选自例如在WO 2016/077397、WO 2018/156777和于2018年5月23日提交的国际申请号PCT/US2013/034213中描述的抗PD1单特异性或双特异性抗体。

[0523] 与本发明公开的抗体偶联物组合施用的药物可在施用所述抗体偶联物之前、同时或之后立即施用。以本发明目的而言,认为此类施用方案是与附加治疗活性组分“组合”的抗体偶联物的施用。实施方案包括其中将本发明抗体偶联物与一种或多种本发明公开的化学治疗剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂共同配制的药物组合物。

[0524] 15.治疗性应用

[0525] 以治疗性应用而言,本发明抗体偶联物是以药学上可接受的剂型(诸如所属技术领域中已知且如上文所讨论的剂型)向哺乳动物(通常为人)施用。例如,可向人静脉内推注

或通过连续输注一段时间、通过肌肉内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、或肿瘤内途径施用本发明所述抗体偶联物。亦可将抗体偶联物合适地通过肿瘤周围、病灶内、或病灶周围途径进行施用,以发挥局部以及全身性治疗作用。腹膜内途径可特别适用于例如治疗卵巢肿瘤。

[0526] 本发明提供的抗体偶联物可用于治疗任何涉及叶酸受体α(FOLR1)的疾病或病症。在一些实施方案,所述疾病或病症是可通过叶酸受体α的过表达来诊断的疾病或病症。在一些实施方案,所述疾病或病症是可得益于抗叶酸受体α抗体治疗的疾病或病症。在一些实施方案,所述疾病或病症是癌症。

[0527] 任何合适癌症可用本发明提供的抗体偶联物进行治疗。例示性合适癌症包括例如:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、脑肿瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌(包括三阴性乳腺癌,或TNBC)、支气管肿瘤、不明原因原发灶癌、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、导管癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、输卵管癌、纤维性组织细胞瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、眼癌、生殖细胞肿瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道基质瘤、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、头颈癌、肝细胞癌、组织细胞瘤、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、肾癌、兰格罕氏(Langerhans)细胞组织细胞增生症、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小叶原位癌、肺癌、巨球蛋白血症、恶性纤维性组织细胞瘤、黑色素瘤、梅克尔氏(Merkel)细胞癌、间皮瘤、原发灶不明的转移性颈部鳞状细胞癌、涉及NUT基因的中线道癌、口癌、多发性内分泌瘤症候群、多发性骨髓瘤、蕈状肉芽肿、骨髓发育不良症候群、骨髓发育不良/骨髓增生性肿瘤、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、原发性腹膜癌、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂及输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样肿瘤、唾液腺癌、赛扎里氏(Sezary)症候群、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌、T细胞淋巴瘤、畸胎样肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌,和威尔姆氏(Wilms)肿瘤。

[0528] 在一些实施方案,用本发明提供的抗体偶联物治疗的疾病是胃癌、结直肠癌、肾细胞癌、宫颈癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、子宫癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、子宫体癌、子宫内膜癌、前列腺癌、乳腺癌、头颈癌、脑癌、肝癌、胰腺癌、间皮瘤、和/或起源于上皮的癌症。在特定实施方案,所述疾病是结直肠癌。在一些实施方案,所述疾病是卵巢癌。在一些实施方案,所述疾病是乳腺癌。在一些实施方案,所述疾病是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案,所述疾病是肺癌。在一些实施方案,所述疾病是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案,所述疾病是头颈癌。在一些实施方案,所述疾病是肾细胞癌。在一些实施方案,所述疾病是脑癌。在一些实施方案,所述疾病是子宫内膜癌。

[0529] 16.诊断性应用

[0530] 在一些实施方案,本发明提供的抗体偶联物是用于诊断性应用。例如,抗FOLR1抗体偶联物可用于FOLR1蛋白质测定中。在一些态样中,抗体偶联物可用于检测FOLR1在各种细胞及组织中的表达。这些测定可用于例如对疾病例如癌症进行诊断和/或预后。

[0531] 在一些诊断性应用中,抗体可经可检测基团部分进行标记。合适的可检测基团部

分包括但不限于放射性同位素、荧光标记、以及酶-底物标记。在另一实施方案,抗FOLR1抗体偶联物不需要进行标记,且所述抗体偶联物的存在可使用与抗FOLR1抗体偶联物特异性结合的经标记的抗体进行检测。

[0532] 17.亲和性纯化试剂

[0533] 本发明提供的抗体偶联物可用来作为亲和性纯化试剂。在此过程中,可使用所属技术领域中广知的方法,将抗体偶联物固定在固相诸如树脂或滤纸上。使经固定的抗体偶联物与含有待纯化的叶酸受体α蛋白质(或其片段)的样本接触,之后将支持物用合适溶剂洗,此举将基本上移除样本中除了叶酸受体α蛋白质(其与经固定的抗体结合)以外的所有物质。最终,将支持物用另一合适溶剂诸如甘氨酸缓冲液(pH 5.0)洗,此举将自抗体释放叶酸受体α蛋白质。

[0534] 18.试剂盒

[0535] 在一些实施方案,本发明提供的抗FOLR1抗体偶联物是以试剂盒形式提供,即提供预定量的试剂的包装组合附带执行程序的使用说明。在一些实施方案,所述程序是诊断性测定。在其他实施方案,所述程序是治疗性程序。

[0536] 在一些实施方案,所述试剂盒进一步包含用于重构抗FOLR1抗体偶联物的溶剂。在一些实施方案,所述抗FOLR1抗体偶联物是以药物组合物形式提供。

[0537] 实施例

[0538] 实施例1

[0539] 抗FOLR1抗体的生成和初步筛选

[0540] 使用标准重叠延伸PCR方案和靶向互补决定区(CDR)的诱变引物来构建抗体Fab文库。参见Heckman and Pease,Nat.Protoc.,2007,2:924-932;Stafford et al.,2014,Protein Eng.Des.Sel.27:97-109,两者均通过引用其全文并入本发明。使用标准核糖体展示方案进行新型抗体的选择。参见Dreier and Plückthun,2011,Methods Mol Biol 687:283-306,其通过引用其全文并入本发明。

[0541] 来自核糖体展示的初始抗体引物来自初始(naïve)人文库,其通过使用曲妥珠单抗HC作为基础模板通过重叠PCR进行构建。使用购自Integrated DNA Technologies的寡核苷酸,按照Lee et al.,J.Mol.Biol.2004,340:1073-1093所述的相同设计将CDR H1和CDR H2随机化。在此设计中,CDR H1和CDR H2紧密匹配天然人抗体的可观察到的氨基酸分布。使用掺有三聚亚磷酰胺混合物(TRIM)的寡核苷酸使CDR H3多样化,以实现氨基酸随机化。如Yagodkin A et al.,Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids 2007,26:473-97所述,来合成TRIM寡核苷酸。具体而言,使用6个含TRIM的单独寡核苷酸来制作6个单独的H3环路(loop)长度(13-18;由Zemlin等人定义),以匹配在人类贮库中观察到的最常见的环路长度。如Zemlin et al.,J.Mol.Biol.2003,334:733-749所报道的,这些环路长度合起来构成了人IgG中天然存在的环路长度变异的约54.5%。每个氨基酸的频率分布设计为与人IgG的CDR H3中观察到的氨基酸分布紧密匹配,如Zemlin等报道。总而言之,所述文库与天然人抗体变异紧密匹配,这是本领域已知的,可提高抗体的稳定性和抗体的折叠性,如Zhai et al.,J Mol Biol.2011,412:55-71所述。如Stafford et al.,Protein Eng Des Sel 2014,27:97-109所述,在整个选择过程中,重链(HC)文库与恒定的、未经修饰的曲妥珠单抗(trastuzumab)轻链(LC)配对。

[0542] 亲和性成熟的抗体先导物(例如,下述SRP 1848抗体)来源于聚焦文库,偏向两个先导物,其通过使用从Eurofins MWG Operon购买的“软随机化”寡核苷酸通过重叠PCR进行构建。软随机化是其中核苷酸的偏向分布用于每个软随机化密码子,以使亲本氨基酸序列的编码频率比其他氨基酸高约30％的过程。其他氨基酸在每个位置进行编码,但百分比较低。在每个软随机化位置,将70％的亲本核苷酸与10％的其他三个核苷酸混合。对于此文库,同时对CDR H1、CDR H2和CDR H3进行软随机化,并通过标准核糖体展示方案进行选择。与选择初始先导物一样,如Stafford et al.,Protein Eng Des Seel 2014,27:97-109所述,亲和性成熟的抗体在整个选择过程中均与恒定、未经修饰的曲妥珠单抗LC配对。

[0543] 使用标准核糖体展示方案进行新型抗体的选择。参见Dreier and Plückthun,Methods Mol.Biol.,2003,687:283-306,Clifton,NJ,其全文通过引用并入本发明。Fab核糖体展示选择根据公开的方案进行。参见Stafford et al.,2014,Protein Eng Des.Sel.27:97-109;Hanes and Plückthun,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,1997,94:4937-4942;两者均通过引用其全文并入本发明。经过多轮选择后,使用标准分子生物学技术,将RT-PCR输出的DNA克隆到经优化的载体中以进行无细胞表达。参见Yin et al.,mAbs,2012,4:217-225,其全文通过引用并入本发明。所有构建体均被HIS-和FLAG-标记,以简化筛选过程中的纯化和测试。

[0544] 通过选择工作流程生成的抗体变体的文库被转化到大肠杆菌(E.coli)中,并在带有抗生素(卡那霉素)的琼脂平板上生长。单个菌落在液体培养液(TB+卡那霉素)中生长,并用作经由滚环扩增(RCA)进行DNA扩增的模板。然后如Yin et al.,mAbs,2012,4:217-225所述,在无细胞蛋白质合成反应中表达所述变体。

[0545] 简言之,将无细胞提取物在室温(20℃)下用50μM碘乙酰胺处理30分钟,并加至预混合物中,所述预混合物除了2.5ug/mL曲妥珠单抗LC外(曲妥珠单抗LC存在用于抗体组装,但在文库中没有变化),还包含无细胞组分(参见Cai et al.,Biotechnol Prg,2015,3:823-831,其全文通过引用并入本发明)和HC变体的10％(v/v)RCA DNA模板(约10μg/mL DNA)。将60微升无细胞反应液在振荡器上以650rpm的转速在96孔板中于30℃下孵育12小时。根据预测的不同选择系列的多样性,筛选了四百至一千五百(400至1500)个菌落。

[0546] 合成之后,将每个反应液以1:50的比例稀释到含3％胎牛血清(FBS)的PBS(pH 7.4)中,并通过与CHO-hFOLR1细胞(在中国仓鼠卵巢细胞(Chinese Hamster Ovary cells)中重组表达的人FOLR1)结合的基于细胞的ELISA来测试经表达的变体的功能活性。简言之,在测定前一天,将384孔板接种CHO对照或CHO-hFOLR1细胞。在测定当天,在黑暗环境中将细胞用20uL 4％多聚甲醛的PBS溶液固定15分钟,用PBS洗,然后在室温下用30％FBS的PBS溶液封闭30分钟。使目的抗体变体(1:50经稀释的无细胞反应液)与经固定的CHO-hFOLR1细胞结合,并用二抗(例如HRP偶联的抗人Fc或抗FLAG)检测,然后用化学发光底物(Pierce ELISA SuperSignal™底物)进行检测。化学发光是在Molecular Devices SpectraMax®M5酶标仪上进行定量。根据基于细胞的ELISA信噪比来选择最佳命中,并对它们的核苷酸进行测序。基于结合活性和序列分析,选择变体的子集以进一步扩大规模和进行表征。

[0547] 培养了基于ELISA的筛选的首选先导物,并根据制造商的说明书使用QIAprep®96 Turbo微型制备试剂盒(Qiagen)进行了质粒微型制备。将10μg/mL微型制备的DNA添加至4mL无细胞反应物中,并在30℃、650rpm下孵育过夜12小时。对于具有常见曲妥珠单抗LC的IgG

变体,将7.5μg/mL的HC变体DNA和2.5μg/mL的常见曲妥珠单抗LC添加至反应中。

[0548] 使用半自动化的高通量批量纯化方法,通过固定的金属离子亲和色谱(IMAC)纯化方法,纯化来自澄清的无细胞反应物的表达变体。简而言之,纯化以96孔板形式进行,其中将50μL/孔的IMAC树脂(Ni Sepharose High Performance,GE Healthcare)在IMAC结合缓冲液(50mM Tris pH 8.0,300mM NaCl,10mM咪唑)中平衡,与1mL无细胞反应物一起孵育15分钟,随后在IMAC结合缓冲液中清洗两次。然后使用200μL IMAC洗脱缓冲液(50mM Tris pH 8.0,300mM NaCl,500mM咪唑)来洗脱带组氨酸标签(His-tagged)的抗体变体,并使用96孔Zeba板(7kD MWCO,Thermo Fisher)将缓冲液交换至PBS中。根据制造商的说明书,经纯化的抗体通过高通量毛细管电泳使用LabChip GXII(Perkin Elmer)相对赫赛汀(Herceptin)标准曲线进行定量。

[0549] 示例性亲和性成熟的抗体报道在下表5中。

[0550] 表5.亲和性成熟的(SRP1848)抗体

[0551]

抗体	VH	SEQ ID NO.	VL	SEQ ID NO.
1	SRP1848-A01	308	曲妥珠单抗（Trastuzumab）	367
2	SRP1848-A02	309	曲妥珠单抗	367
3	SRP1848-A04	310	曲妥珠单抗	367
4	SRP1848-A06	311	曲妥珠单抗	367
5	SRP1848-A07	312	曲妥珠单抗	367
6	SRP1848-A08	313	曲妥珠单抗	367
7	SRP1848-A09	314	曲妥珠单抗	367
8	SRP1848-A10	315	曲妥珠单抗	367
9	SRP1848-B01	316	曲妥珠单抗	367
10	SRP1848-B03	317	曲妥珠单抗	367
11	SRP1848-B04	318	曲妥珠单抗	367
12	SRP1848-B05	319	曲妥珠单抗	367
13	SRP1848-B06	320	曲妥珠单抗	367
14	SRP1848-B07	321	曲妥珠单抗	367
15	SRP1848-B09	322	曲妥珠单抗	367
16	SRP1848-B10	323	曲妥珠单抗	367
17	SRP1848-B11	324	曲妥珠单抗	367

[0552]

抗体	VH	SEQ ID NO.	VL	SEQ ID NO.
18	SRP1848-C01	325	曲妥珠单抗	367
19	SRP1848-C03	326	曲妥珠单抗	367
20	SRP1848-C04	327	曲妥珠单抗	367
21	SRP1848-C05	328	曲妥珠单抗	367
22	SRP1848-C07	329	曲妥珠单抗	367
23	SRP1848-C10	330	曲妥珠单抗	367
24	SRP1848-D02	331	曲妥珠单抗	367
25	SRP1848-D03	332	曲妥珠单抗	367
26	SRP1848-D04	333	曲妥珠单抗	367
27	SRP1848-D05	334	曲妥珠单抗	367
28	SRP1848-D07	335	曲妥珠单抗	367
29	SRP1848-D09	336	曲妥珠单抗	367
30	SRP1848-D10	337	曲妥珠单抗	367
31	SRP1848-E01	338	曲妥珠单抗	367
32	SRP1848-E02	339	曲妥珠单抗	367
33	SRP1848-E03	340	曲妥珠单抗	367
34	SRP1848-E05	341	曲妥珠单抗	367
35	SRP1848-E06	342	曲妥珠单抗	367
36	SRP1848-E07	343	曲妥珠单抗	367
37	SRP1848-F01	344	曲妥珠单抗	367
38	SRP1848-F02	345	曲妥珠单抗	367
39	SRP1848-F04	346	曲妥珠单抗	367
40	SRP1848-F05	347	曲妥珠单抗	367
41	SRP1848-F06	348	曲妥珠单抗	367
42	SRP1848-F07	349	曲妥珠单抗	367
43	SRP1848-F08	350	曲妥珠单抗	367
44	SRP1848-F09	351	曲妥珠单抗	367
45	SRP1848-F10	352	曲妥珠单抗	367
46	SRP1848-F11	353	曲妥珠单抗	367
47	SRP1848-G01	354	曲妥珠单抗	367
48	SRP1848-G03	355	曲妥珠单抗	367
49	SRP1848-G04	356	曲妥珠单抗	367
50	SRP1848-G06	357	曲妥珠单抗	367
51	SRP1848-G07	358	曲妥珠单抗	367
52	SRP1848-G09	359	曲妥珠单抗	367
53	SRP1848-G10	360	曲妥珠单抗	367
54	SRP1848-G11	361	曲妥珠单抗	367
55	SRP1848-H01	362	曲妥珠单抗	367

[0553] 实施例2

[0554] scFvs的制备

[0555] 以V_HV_L或V_LV_H方向来制备单链抗体,其在V_H结构域和V_L结构域之间具有连接体序列。通常,scFv连接体由(GGGGS)n个重复组成,其中对于15、20、25或30个残基的连接体,n分别=3、4、5或6。对于无细胞表达,添加N端Met,但对于哺乳动物表达,添加先导肽。在scFv的C端,可添加Fc序列以延长体内半衰期,或者可直接使用scFv。可在scFv和Fc之间掺入任选的连接体序列。示例性scFv-Fc连接体序列是AAGSDQEPKSS(SEQ ID NO:378)。可任选地添加C端亲和标签以促进纯化和测定分析开发。示例性亲和标签是C端FlagHis标签GSGDYKDDDDKGSGHHHHHH(SEQ ID NO:376)。终止密码子通常插入在序列的末端。示例性scFv可包含N端Met残基、V_H结构域、GGGGSGGGGSGGGGS(SEQ ID NO:377)连接体、V_L结构域、AAGSDQEPKSS(SEQ ID NO:378)连接体、Fc结构域、FlagHis标签、和终止密码子。

[0556] 实施例3

[0557] 亲和性和动力学结合分析

[0558] 使用胺偶联化学试剂(来自GE Life Sciences的胺偶联试剂盒(Amine Coupling Kit))将抗Fc多克隆抗体同定在CM5芯片(GE Life Sciences)上。同定步骤在1x HBS-EP+缓冲液(GE Life Sciences;使用前10倍稀释的原液)中以25μL/min的流速进行。用N-羟基琥珀酰亚胺(NHS,0.05M)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺(EDC,0.2M)的混合物激活传感器表面7分钟。将抗Fc多克隆抗体以25μg/mL的浓度的10mM乙酸钠(pH 4.5)溶液注入所有4个流通池中,持续7分钟。注入乙醇胺(1M,pH 8.5)持续7分钟,以封闭任何剩余的活化基团。平均每个流通池固定有12,000个响应单位(RU)的捕获抗体。

[0559] 使用1x HBS-EP+缓冲液在25℃下进行解离速率和动力学结合实验。将测试抗体和对照抗体以5至10μg/mL的浓度以10μL/min的流速注射到流通池2、3和4上,持续12秒,然后以相同的流速用缓冲液清洗30秒。抗体样本的动力学表征是使用单浓度的抗原(用于解离速率分级)或抗原的1:2稀释系列(用于动力学表征)和1次注射0nM抗原进行。在抗Fc表面捕获配体(抗体)后,将分析物(人FOLR1-HIS)以50、25、12.5、6.25和0nM的浓度结合180秒,然后以50μL/min的流速进行600秒的解离阶段。在每个配体捕获和分析物结合周期之间,以30μL/min的速率采用2次注射10mM甘氨酸(pH 2.0)持续30秒进行再生,然后进行30秒缓冲液清洗步骤。

[0560] 使用1:1 Langmuir结合模型,将数据用Biacore T200评估软件拟合。将K_D(亲和性,nM)确定为由缔合阶段和解离阶段的拟合,计算得到的动力学速率常数的比值。

[0561] 实施例4

[0562] 基于流式细胞仪的细胞结合测定

[0563] 在荧光激活的细胞分选(FACS)细胞结合测定中测试了表达水平>250nM的变体。转染CHO细胞以在细胞表面稳定表达人(CHO-hFOLR1)、食蟹猕猴(CHO-cFOLR1)、或小鼠(CHO-mFOLR1)靶分子FOLR1。亲代CHO细胞用作阴性对照以确定背景结合水平。亲代CHO和稳定转染的CHO-hFOLR1、CHO-cFOLR1和CHO-mFOLR1细胞均在补充有10%热灭活胎牛血清(Corning,Cellgro-Mediatech)、1%青霉素/链霉素(Corning,Cellgro-Mediatech)和2mmol/L-glutamax(Life Technology)的Ham's F-12:高葡萄糖DMEM(50:50)(Corning,Cellgro-Mediatech)中培养。

[0564] 荧光标记的亲代CHO细胞和未标记的CHO-hFOLR1细胞的混合物如下进行制备。将亲代CHO细胞在PBS中清洗两次,然后在含有1nM CellTrace™ OregonGreen488®(Life

Technologies)的PBS中于37℃下孵育30分钟。然后将标记的亲代CHO细胞用Ham's F-12培养基洗2次,并用FACS缓冲液(含1％牛血清白蛋白的PBS)洗2次。类似地进行清洗并制备未标记的CHO-hFOLR1细胞。将标记的亲代CHO细胞和未标记的CHO-hFOLR1细胞以1:1的比例组合,并以每孔50μL(每孔200,000个细胞)的密度接种在96孔聚丙烯板上。将细胞与在FACS缓冲液中连续稀释的50μL测试抗体(即抗FOLR1变体)混合,并在冰上孵育60分钟。细胞用FACS缓冲液洗,并在冰上与100μL FACS缓冲液一起孵育60分钟,所述FACS缓冲液包含2.5μg/mL偶联R-藻红蛋白的山羊抗人IgG(Jackson ImmunoResearch Laboratories,西格罗夫(West Grove),PA)。细胞用FACS缓冲液洗两次,然后在2％多聚甲醛的PBS溶液(Santa Cruz Biotechnology;达拉斯(Dallas),TX)中在黑暗环境的冰上固定10分钟,使用BD LSR II流式细胞仪(BD Biosciences;圣何塞(San Jose),CA)进行分析。使用FlowJo®软件(FlowJo,LLC;Ashland,OR)分析数据,以确定平均荧光强度。使用统计软件GraphPad Prism(GraphPad Software;拉荷亚(La Jolla),CA)采用非线性回归方程(一个位点-特异性结合,具有Hill斜率)来计算结合常数。除了测定与CHO亲代细胞结合的非特异性抗体外,仅将二抗用作对照。

[0565] 重复此过程以评估CHO-cFOLR1和CHO-mFOLR1细胞中的细胞结合。

[0566] 实施例5

[0567] 细胞杀伤分析

[0568] 通过对靶阳性细胞的二抗细胞杀伤试验来评估抗体的内化。FOLR1阳性KB细胞获自ATCC,和FOLR1阳性Igrov1细胞获自NIH。细胞在补充有10％热灭活胎牛血清(Coming,Cellgro-Mediatech,马纳萨斯(Manassas),弗吉尼亚(Virginia))、1％青霉素/链霉素(Coming,Cellgro-Mediatech,Manassas,Virginia)和2mmol/L-glutamax(Thermo Fisher Scientific,沃尔瑟姆(Waltham),马萨诸塞州(Massachusetts))的Ham's F-12:高葡萄糖DMEM(50:50)(Corning,Cellgro-Mediatech)中保持。贴壁细胞用不含钙和镁的汉克斯平衡盐溶液(Hanks Balanced Salt Solution,HBSS)洗两次,用HYQ®TASE™(Hyclone;Thermo Fisher Scientific,沃尔瑟姆(Waltham),马萨诸塞州(Massachusetts))收集,并通过Vi-CELL细胞活力分析仪(Beckman Coulter,Indianapolis,Indiana)进行计数。将总共625个细胞接种在384孔平底白色聚苯乙烯板的每个孔中。先导抗体以4倍的起始浓度配制在细胞培养基中,并通过MultiScreenHTS 96孔滤板(Millipore;比勒利卡(Billerica),马萨诸塞州(Massachusetts))进行过滤。将测试抗体的连续稀释液(从200nM开始的1:3系列稀释液)添加至处理孔中,然后以固定的最终浓度20nM将经由可切割的连接体偶联至哈米特林(hemiasterlin)的抗人Fc纳米抗体添加至每个孔中。在测定之前,将测定板在37℃下在CO_2孵化器中培养120小时。为了进行细胞活力测定,将30μL CellTiter-Glo®试剂(Promega Corp.麦迪逊(Madison),WI)添加至每个孔中,并按照产品说明书来处理孔板。在ENVISION®酶标仪(Perkin-Elmer;沃尔瑟姆(Waltham),MA)上测定相对发光。使用未经处理的细胞作为对照,将相对发光读数转换为活力百分比。使用对数log(抑制剂)对响应-变量的斜率,对数据进行非线性回归分析,使用GraphPad Prism(GraphPad v 5.0,软件;圣地亚哥(San Diego),加利福利亚(California))对4参数进行拟合。数据表示为相对细胞活力(ATP含量)％相对于抗体剂量。

[0569] 实施例6

[0570] 杂交瘤生成

[0571] 用过表达人FOLR1的小鼠MC38细胞来免疫免疫活性小鼠(C57BL/6)。在血清中检测到FOLR1特异性抗体,收集脾脏并将其与P3X细胞融合以生成杂交瘤(Aragen Biosciences,Morgan Hill,CA),类似于先前描述的方法。参见Chronopoulou,et al.,2014,Methods Mol Biol 1131:47-70,和Kim,et al.,2014,Methods Mol Biol 1131:31-45,其各自通过引用其全文并入本发明。使用QIAGEN RNeasy微型试剂盒(Mini Kit)(目录号74104)从杂交瘤细胞中提取总RNA,并使用Clontech SMARTer RACE cDNA扩增试剂盒(Amplification Kit)(目录号634923)(Lake Pharma,Belmont,CA)将其转化为cDNA。阳性克隆通过凝胶电泳进行鉴定,并使用Invitrogen TOPO试剂盒进行克隆,以及使用标准Sanger方法进行测序。通过标准方法将m6D1的CDR移植到人抗体框架VH1-18、VH3-33、VH2-5、VH2-70、VH4-30-4、Vk1-5、Vk3-11、Vk2-30、Vk1-33和Vk-16上,从而得到人源化抗体。参见Kuramochi,et al.,2014,Methods Mol Biol 1060:123-137,通过引用其全文并入本发明。在这些移植物中,h6D1-HC3/LC4(VH3-33/Vk3-11移植物)和h6D1-HC3/LC5(VH3-33/Vk1-5移植物)IgG在无细胞状态下表达时产量最高,并保持最高亲和性。HC3/LC4和HC3/LC5人源化变体均通过靶向重链CDR的基于Fab的核糖体展示(如上所述),通过使轻链保持恒定的软随机化,使其进展为亲和性成熟,如Stafford,et al.,2014,Protein Eng Des Sel 4:97-109中所述,通过引用其全文并入本发明。

[0572] 通过人源化小鼠抗体的亲和性成熟生成了某些抗体。示例性抗体候选物报告于下表6中。

[0573] 表6.亲和性成熟的人源化抗体(SRP2060)

[0574]

抗体	VH	SEQ ID NO.	VL	SEQ ID NO.
56	SRP2060-E10	363	H6D1-LC4	368
57	SRP2060-E05	364	H6D1-LC4	368
58	SRP2060-B01	365	H6D1-LC5	369
59	SRP2060-A06	366	H6D1-LC5	369

[0575] 实施例7

[0576] 示例性抗FOLR1抗体的特征

[0577] 表7至9示出了使用本发明所述的示例性抗体所得到的结果。

[0578] 表7示出了采用由初始抗体先导物的亲和性成熟分离的抗体所得到的结果,所述初始抗体先导物得自在曲妥珠单抗(Trastuzumab)重链(HC)框架上构建的初始(naïve)Fab TRiM核糖体展示文库。

[0579] 表8示出了对于表7中列出的相同抗体所得到的动力学结合结果。

[0580] 表9示出了由人源化小鼠克隆候选物分离的抗体所得到的结果。

[0581] 表7.来自初始先导物(曲妥珠单抗HC框架)的亲和性成熟的抗体

[0582]

Fab-HC 变体 ID	KB, 2°抗体细胞杀伤作用, Nb-239		Igrov, 2°抗体细胞杀伤作用, Nb-SC239		CHO-人 FolR1		CHO-食蟹猕猴 FolR1		CHO-小鼠 FolR1	
	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span ,%)	Bmax (MFI)	K_D (nM)	Bmax (MFI)	K_D (nM)	Bmax (MFI)	K_D (nM)
SRP1848-A01	0.064	94	0.015	71	25899	0.39	22552	0.44	16475	0.8
SRP1848-A02	0.028	94	0.039	71	24710	0.64	18500	0.50	18569	2.4
SRP1848-A07	0.062	95	0.029	68	29182	0.61	23643	0.43	9646	0.9
SRP1848-C03	0.074	93	0.035	72	29143	0.51	25148	0.50	3310	3.0
SRP1848-F04	0.096	93	0.015	73	26867	0.73	26353	0.55	2741	11.0
SRP1848-B04	0.035	94	0.018	70	27818	0.72	27796	0.65	2187	17.9
SRP1848-B11	0.058	93	0.026	74	28394	0.56	22885	0.34	1632	3.9
SRP1848-F07	0.057	92	0.018	71	27371	0.58	18662	0.56	1387	8.8
SRP1848-E06	0.060	93	0.025	74	25611	0.48	15755	0.26	2349	1.2
SRP1848-A09	0.060	93	0.026	71	28910	0.61	20248	0.31	7990	1.0
SRP1848-E07	0.059	94	0.013	73	27284	0.54	20381	0.23	11837	1.2
SRP1848-G03	0.064	91	0.021	76	26424	0.82	19238	0.44	2220	2.4
SRP1848-A04	0.052	92	0.015	64	26810	0.43	23055	0.30	3888	2.0
SRP1848-H01	0.049	96	0.016	67	26985	0.59	17227	0.28	3950	33.8
SRP1848-B10	0.040	97	0.020	71	28186	0.83	21268	0.44	2455	7.3
SRP1848-C07	0.065	93	0.013	67	28757	0.62	18136	0.23	3170	1.4
SRP1848-F05	0.061	94	0.015	74	27155	0.72	24731	0.61	5100	18.0
SRP1848-D02	0.034	93	0.027	71	28804	0.60	27973	0.61	916	87.0

[0583]

Fab-HC 变体 ID	KB, 2°抗体细胞杀伤作用, Nb-239		Igrov, 2°抗体细胞杀伤作用, Nb-SC239		CHO-人 FolR1		CHO-食蟹猕猴 FolR1		CHO-小鼠 FolR1	
	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span ,%)	Bmax (MFI)	K_D (nM)	Bmax (MFI)	K_D (nM)	Bmax (MFI)	K_D (nM)
SRP1848-A08	0.039	93	0.013	65	28554	0.62	26197	0.45	3202	2.5
SRP1848-E03	0.057	94	0.027	73	26694	0.76	17427	0.43	5939	0.5
SRP1848-A10	0.033	96	0.027	75	27097	0.66	14816	0.47	10167	1.2
SRP1848-F10	0.038	94	0.009	68	25554	0.36	20700	0.40	1742	6.9
SRP1848-D05	0.055	92	0.030	73	26748	0.57	22202	0.45	1360	14.0
SRP1848-C01	0.060	90	0.023	68	28527	0.66	25941	0.60	1369	26.0
SRP1848-F01	0.047	91	0.018	69	25240	0.56	21491	0.43	3750	1.8
SRP1848-D04	0.380	97	0.068	77	29297	2.21	25737	2.84	NB	NB
SRP1848-E05	0.071	95	0.027	78	27306	0.46	28170	0.55	NB	NB
SRP1848-A06	0.046	93	0.020	72	24521	0.47	20170	0.30	2767	2.4
SRP1848-B01	0.064	95	0.031	82	26634	1.06	23881	0.83	3404	16.4
SRP1848-C04	0.006	94	0.016	68	26269	0.44	22014	0.86	2506	62.0
SRP1848-C10	0.057	96	0.036	75	27465	0.91	15966	0.27	2326	5.6
SRP1848-B09	0.073	97	0.027	74	25152	0.46	25213	0.99	1424	78.0
SRP1848-C05	0.073	92	0.021	62	26836	0.52	15199	0.35	4134	4.8
SRP1848-F02	0.054	92	0.009	54	25714	0.62	14911	0.19	2741	2.6
SRP1848-F08	0.061	94	0.024	77	26483	0.91	21024	1.07	NB	NB
SRP1848-D07	0.075	94	0.032	71	25738	0.77	24272	0.92	NB	NB
SRP1848-F11	0.054	91	0.017	70	26774	0.75	21790	0.47	1762	4.6
SRP1848-F09	0.056	93	0.050	79	23816	0.36	24178	0.75	1671	90.7
SRP1848-D10	0.016	90	0.012	54	26468	0.48	20578	0.52	1859	13.0
SRP1848-G01	0.070	91	0.022	66	27406	0.98	20913	0.56	1993	4.6
SRP1848-B06	0.058	95	0.022	72	25070	0.67	26767	1.21	NB	NB
SRP1848-D03	0.160	98	0.038	76	25977	1.90	14130	0.58	3170	9.5
SRP1848-B07	0.079	96	0.038	73	25612	0.66	25491	1.05	NB	NB
SRP1848-E02	0.046	93	0.025	71	23847	0.53	18717	0.59	1473	21.0
SRP1848-B03	0.050	94	0.028	66	26338	0.82	17228	0.41	2722	6.4
SRP1848-E01	0.088	92	0.029	72	26430	1.01	22420	0.96	NB	NB
SRP1848-B05	0.065	94	0.040	72	24536	0.65	21871	0.64	NB	NB
SRP1848-D09	0.042	91	0.023	70	24966	0.46	21306	0.65	NB	NB
SRP1848-F06	0.066	94	0.032	77	25598	0.87	26528	0.86	NB	NB
SRP1848-G10	0.046	97	0.019	79	25269	0.49	14163	0.24	2891	4.3
SRP1848-G04	0.051	92	0.016	75	25156	0.76	12538	0.25	1999	2.5
SRP1848-G06	0.057	96	0.026	81	25838	0.63	12830	0.31	1857	11.1
SRP1848-G07	0.058	94	0.038	78	24939	0.78	13668	0.35	1978	2.9
SRP1848-G09	0.073	97	0.036	83	25066	0.59	17685	0.35	2184	6.4
SRP1848-G11	0.040	97	0.023	84	27191	0.68	11837	0.26	2744	7.6

[0584] 表8.来自初始先导物(曲妥珠单抗HC框架)的亲和性成熟的抗体:动力学结合结果

[0585]

变体 ID	Biacore 动力学		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)
SRP1848-A01	8.29E+05	1.55E-03	1.87E-09
SRP1848-A02	5.25E+05	8.82E-03	1.68E-08
SRP1848-A07	1.01E+06	8.66E-04	8.55E-10
SRP1848-C03	1.36E+06	1.52E-03	1.11E-09
SRP1848-F04	8.15E+05	1.08E-03	1.32E-09
SRP1848-B04	7.80E+05	1.17E-03	1.50E-09
SRP1848-B11	1.22E+06	1.86E-03	1.52E-09
SRP1848-F07	1.60E+06	2.49E-03	1.56E-09
SRP1848-E06	9.44E+05	1.54E-03	1.63E-09
SRP1848-A09	7.30E+05	1.33E-03	1.82E-09
SRP1848-E07	1.25E+06	2.40E-03	1.91E-09
SRP1848-G03	9.90E+05	1.97E-03	1.99E-09
SRP1848-A04	1.61E+06	3.26E-03	2.03E-09
SRP1848-H01	6.59E+05	1.39E-03	2.11E-09
SRP1848-B10	6.81E+05	1.48E-03	2.18E-09
SRP1848-C07	8.56E+05	1.89E-03	2.21E-09
SRP1848-F05	6.56E+05	1.57E-03	2.40E-09
SRP1848-D02	8.51E+05	2.05E-03	2.41E-09
SRP1848-A08	4.93E+05	1.19E-03	2.42E-09
SRP1848-E03	6.88E+05	1.83E-03	2.67E-09
SRP1848-A10	1.20E+06	3.30E-03	2.74E-09
SRP1848-F10	8.72E+05	2.47E-03	2.83E-09
SRP1848-D05	6.75E+05	1.98E-03	2.93E-09
SRP1848-C01	7.30E+05	2.23E-03	3.05E-09
SRP1848-F01	1.14E+06	3.62E-03	3.18E-09
SRP1848-D04	4.97E+05	1.73E-03	3.48E-09
SRP1848-E05	7.16E+05	2.51E-03	3.51E-09
SRP1848-A06	1.37E+06	4.83E-03	3.51E-09
SRP1848-B01	1.13E+06	4.16E-03	3.67E-09
SRP1848-C04	1.29E+06	4.99E-03	3.86E-09
SRP1848-C10	8.99E+05	3.63E-03	4.03E-09
SRP1848-B09	1.55E+06	6.61E-03	4.26E-09
SRP1848-C05	1.06E+06	4.54E-03	4.29E-09
SRP1848-F02	1.42E+06	6.37E-03	4.49E-09
SRP1848-F08	5.94E+05	2.72E-03	4.58E-09
SRP1848-D07	1.09E+06	5.11E-03	4.70E-09
SRP1848-F11	8.28E+05	3.90E-03	4.71E-09
SRP1848-F09	1.40E+06	6.79E-03	4.85E-09
SRP1848-D10	1.13E+06	5.58E-03	4.95E-09
SRP1848-G01	4.44E+05	2.26E-03	5.09E-09

[0586]

变体 ID	Biacore 动力学		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)
SRP1848-B06	6.20E+05	3.17E-03	5.10E-09
SRP1848-D03	1.03E+06	5.35E-03	5.19E-09
SRP1848-B07	7.06E+05	3.78E-03	5.35E-09
SRP1848-E02	1.14E+06	7.07E-03	6.21E-09
SRP1848-B03	1.13E+06	8.59E-03	7.63E-09
SRP1848-E01	6.64E+05	5.22E-03	7.87E-09
SRP1848-B05	9.76E+05	8.85E-03	9.07E-09
SRP1848-D09	1.07E+06	1.08E-02	1.01E-08
SRP1848-F06	4.56E+05	7.75E-03	1.70E-08
SRP1848-G10	7.58E+05	3.45E-03	4.55E-09
SRP1848-G04	5.91E+05	3.79E-03	6.40E-09
SRP1848-G06	5.69E+05	3.81E-03	6.70E-09
SRP1848-G07	6.05E+05	4.51E-03	7.45E-09
SRP1848-G09	8.56E+05	6.46E-03	7.56E-09
SRP1848-G11	6.96E+05	6.37E-03	9.14E-09

[0587] 表9.采用人源化6D1(2060)抗体所得到的结果

[0588]

	Biacore 动力学			Igrov 2°抗体细胞杀伤作用, Nb-SC239	
SRP	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)	EC50 (nM)	跨度(span, %)
SRP2060-E10	5.82E+05	1.20E-03	2.06E-09	0.061	68
SRP2060-E05	5.41E+05	1.58E-03	2.92E-09	0.22	71
SRP2060-B01	5.61E+05	1.47E-03	2.62E-09	0.045	76
SRP2060-A06	5.47E+05	7.29E-03	1.33E-08	0.013	66

[0589] 实施例8

[0590] FOLR1在卵巢癌、子宫内膜癌、NSCLC和TNBC细胞系中的表达

[0591] 已在卵巢癌和子宫内膜癌、三阴性乳腺癌(TNBC)和非小细胞肺癌(NSCLC)中发现了高水平的FolRα。根据已报道的FolRαmRNA表达水平,选择一组卵巢癌、子宫内膜癌、TNBC和NSCLC细胞系进行体外ADC候选分子测试。为了测定在细胞表面表达的FolRα受体的数目,在FACS细胞结合测定试验中使用了Alexa647-偶联的抗体1848-H01(Y180/F404),并根据通过定量珠(来自Bangs Laboratories的简单细胞抗人IgG珠)测定的偶联抗体的抗体结合能力(ABC),测定了FolRα拷贝数目。如表10所示,卵巢癌、子宫内膜癌、TNBC和NSCLC细胞上的FolRα拷贝数为每细胞35,000至4,000,000个受体。

[0592] 表10.各种细胞系中的FolRα拷贝数

[0593]

疾病适应症	细胞系	每细胞 FolRα 拷贝数#
卵巢癌	OVKATE	3,590,356
	Igrov1	1,375,828
	OVMANA	1,224,753
	OVSAHO	842,703
	OVISE	678,472
	CAOV3	336,900
	OVCAR3	196,426
	OV90	97,717
子宫内膜癌	MFE-280	434,941
	HEC-1-A	220,690
	EFE-184	128,166
	HEC-1-B	176,400
	Ishikawa	194,128
	SNG-M	61,961
	NUGC-4	35,395
肺癌	H2342	1,419,355
	H1651	918,800
	H2110	347,447
	H441	251,390
	H226	85,164
	H2405	68,182
	H358	40,058
	H2052	37,677
	A549	35,078
	H1770	33,781
TNBC	HCC1143	255,813
	HEC-251	113,270
	HCC1599	65,624
	MDA-MB-468	61,588
	MDA-MB-231	50,005
	HCC38	40,712
	HCC1187	34,936
	HCC1937	23,097

[0594] 实施例9

[0595] FOLR1在卵巢癌和子宫内膜癌、TNBC和NSCLC组织中的表达

[0596] 为了确定在代表卵巢癌和子宫内膜癌、TNBC和NSCLC的患者样本中FolRα表达的普遍性,在包含四种适应症的患者样本的市售组织微阵列(TMA)上进行了免疫组织化学(IHC)染色。使用市售FolRαIHC分析试剂盒(Biocare;目录号IPI4006K G10),按照制造商推荐的方案,对TMA(Biomax;Biomax;目录号BC11115b、EMC1021、BR1001和BC041115c)进行FolRα表达进行染色。将载玻片进行成像,并对染色的肿瘤核心进行染色评分。在约80%的卵巢癌样

本、约60％的子宫内膜癌样本、约30％的TNBC样本和约50％的NSCLC样本中观察到FolRα阳性染色；表明这些可能是靶向FolRα的治疗剂的适当适应症。表11总结了卵巢样本和子宫内膜样本中FolRα的相对表达水平。

[0597] 表11.卵巢癌样本和子宫内膜癌样本中FolRα表达水平的总结

[0598]

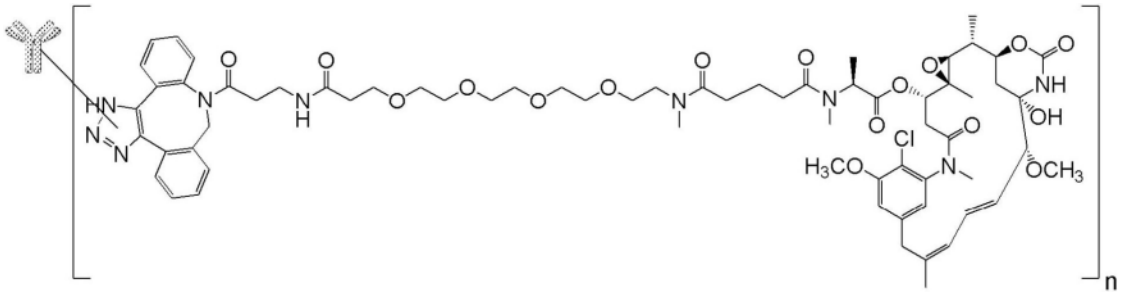
适应症/载玻片目录号(Biomax US)	疾病核心总数 #	染色强度			
		0	1+	2+	3+
卵巢癌组织微阵列与邻近的正常组织，100例/100 核心(BC11115b)	97	21	19	29	25
子宫内膜癌组织微阵列，102 例/102 核心(EMC1021)	90	26	37	15	12

[0599] 实施例10

[0600] 抗体-药物偶联物(ADC)评估

[0601] 基于对FOLR1的细胞外结构域(或“FolRα-ECD”)的biacore亲和性，选择了9种抗体以在HC F404位点处掺入对叠氮基甲基-L-苯丙氨酸(pAMF)进行放大。选择用于测试的9种抗体为：1848-A01、1848-H01、1848-A08、1848-B04、1848-D02、1848-A07、1848-B10、1848-G10、和1848-G04。抗体1848-D02表达不佳，因此未用于进一步研究。将其余8种抗体与不可切割的美登素偶联，以形成具有以下偶联物M所示结构的抗体-药物偶联物(ADC)：

[0602]



[0603] 偶联物M

[0604] 测试了候选抗体-药物偶联物对表达FolRα的细胞(包括KB、Igrov1、HeLa和JEG3)的细胞杀伤作用。

[0605] 表12提供了候选偶联物对KB细胞和JEG3细胞的体外细胞毒活性的总结。

[0606] 表12.抗FOLR1抗体-药物偶联物的体外细胞毒活性

[0607]

抗体	[IgG], μg/mL	KB 细胞中的杀伤作用		JEG3 细胞中的杀伤作用	
		EC50 (nM)	跨度(Span, %)	EC50 (nM)	跨度(Span, %)
1848-A01	1100	0.16	96	83*	94*
1848-A07	1021	0.17	96	80*	96*
1848-A08	1358	0.17	95	74*	95*
1848-B04	1257	0.3	98	113*	85*
1848-B10	802	0.23	98	43*	82*

[0608]

抗体	[IgG], μg/mL	KB 细胞中的杀伤作用		JEG3 细胞中的杀伤作用	
		EC50 (nM)	跨度(Span, %)	EC50 (nM)	跨度(Span, %)
1848-D02	1208	未测试	未测试	未测试	未测试
1848-G04	1415	0.31	94	38*	93*
1848-G10	1746	0.26	92	NC	NC
1848-H01	1723	0.24	93	NC	NC

[0609] *估算

[0610] NC＝无法计算

[0611] ADC对KB细胞和JEG3细胞的杀伤活性没有显著差异(表12)。因此,基于Biacore亲和性(表8),在体内研究中选择了以药物-抗体比值为2(DAR2)偶联至不可切割的美登素以形成偶联物M所示结构的四个先导物(1848-A01、1848-A07、1848-B04、1848-G10),并最大化了序列多样性。此外,具有DAR2的ADC对JEG3细胞具有弱的细胞毒活性。

[0612] 为了研究药物-抗体比值(DAR)对抗FolRα先导物的细胞杀伤活性的影响,亦将具有DAR2的ADC与偶联至不可切割的美登素的二级DAR2抗人IgG纳米抗体组合,以粗略估计细胞杀伤试验中的DAR 4 ADC。在此测定试验中,当1848-B10 ADC与二级纳米抗体组合后,其对JEG3细胞和Igrov1细胞显示出最佳的细胞杀伤活性(数据未示出)。基于此结果,在体内研究中加入了具有DAR2的1848-B10ADC,以评估除其他四个先导物(1848-A01、1848-A07、1848-B04、1848-G10)之外的ADC候选对象。体内药效研究测试的结果表明,仅具有DAR2的1848-B10 ADC在KB模型中显示出弱的肿瘤抑制作用(数据未示出)。

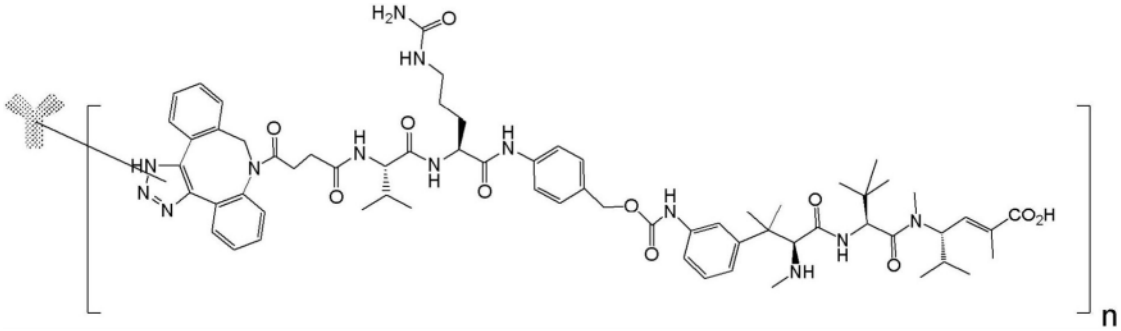
[0613] 因此,选择1848-B10作为进一步ADC研究的先导抗体之一。

[0614] 实施例11

[0615] 首选FOLR1抗体先导物的药效筛选

[0616] 包含具有DAR2的偶联物M的ADC对KB细胞具有有效的体外活性,其中KB细胞表达高水平的FolRα。然而,ADC在JEG3细胞和Igrov1细胞中的体外活性较差,在KB模型中JEG3细胞和Igrov1细胞表达的FolRα水平更温和,体内活性较低。JEG3细胞和Igrov1细胞中FolRα表达的模式和水平更能代表患者肿瘤中的表达,而KB细胞中ADC先导物的评估似乎无法区分不同先导物的特性。FolRα经历了快速内在化以及循环利用,但未到达溶酶体;因此,为了改善靶向FolRα的ADC的活性,具有可在内体区室释放药物的连接体将是有用的。此外,FolRα在原发性卵巢肿瘤和Igrov1异种移植物中的表达是异源的(Ab et al.2015.Molecular Cancer Therapeutics 14(7):1605-1613),表明具有旁观者活性的ADC在这些肿瘤中可能具有更高的活性。为了使靶向FolRα的ADC的设计适应靶标生物学以及卵巢癌中的表达水平和模式,在筛选策略中进行了一些变化。KB模型用于初步筛选,并在体内和体外在Igrov1细胞上测试了先导物的活性,以评估和比较不同的先导物。

[0617] FolRαADC变体的初步筛选是在表达高水平FolRα的KB肿瘤中进行。此项研究试图评估与相同的连接体-弹头(linker-warhead,以下为偶联物P)和偶联位点(Y180/F404)偶联的四种不同的抗FolRα抗体的抗肿瘤作用。将KB宫颈癌细胞皮下植入无胸腺裸鼠中,并用表13所列的单剂量2.5mg/kg FolRαADC变体进行处理。当肿瘤达到约150mm^{3}时,施用ADC变体。

[0618] 

[0619] 偶联物P

[0620] 表13.测试的ADC变体

[0621]

ADC分子	抗体	偶联位点	偶联物形式	DAR
媒剂(仅PBS)	--	--	--	NA
1	1848-B10	HC-Y180,F404	P	3.8
2	1848-A07	HC-Y180,F404	P	3.9
3	1848-B04	HC-Y180,F404	P	3.8
4	1848-H01	HC-Y180,F404	P	3.8

[0622] 没有任何明显的体重减轻(定义为动物体重减少＞20％),证明在任何测试样品上均未观察到毒性(图6)。图7(A、B)示出了当媒剂对照组达到研究终点(＞1000mm^3)时,在第25天,治疗/处理对KB肿瘤生长和肿瘤尺寸的影响。结果显示,与对照组相比,ADC分子1(1848-B10 FolRα抗体、Y180/F404、偶联物P)和ADC分子4(1848-H01 FolRα抗体、Y180/F404、偶联物P)均显著抑制KB肿瘤生长,而其他两个ADC变体则未表现出任何抗肿瘤活性。到第31天研究结束时,ADC分子1和ADC分子4之间没有显著差异(图8)。因此,已对含有1848-B10和1848-H01抗FolRα抗体的ADC进行了进一步的表征和测试。

[0623] 实施例12

[0624] 抗体-药物偶联物的药物-抗体比值

[0625] 评估具有增加的DAR(2-6)和具有可切割连接体的ADC,以确定改变这些特征会否改善分子的活性。为了提高靶向FolRα的ADC的体内效力,1848-B10抗体用2、4或6个掺入各抗体的对叠氮基甲基苯丙氨酸(pAMF)残基进行表达,并与不可切割的美登素(偶联物M,实施例10)和可切割的哈米特林(偶联物P,实施例11)偶联以生成DAR＝2、4或6的ADC。

[0626] 对FolRα阳性细胞(KB、Igrov1和JEG3)的体外细胞杀伤作用显示针对Igrov1细胞,偶联物P的抗体1848-B10偶联物比偶联物M的1848-B10偶联物更有效,后者具有中等水平的FolRα表达(表14)。此外,与DAR2 ADC形式相比,将DAR增至4可使ADC的效力大大提高,而DAR6 ADC仅比DAR4进一步略微提高了细胞杀伤活性。根据这些数据,确定具有DAR4的可切割哈米特林(hemiasterlin)偶联物(偶联物物P)是FolRαADC的最佳偶联物形式。

[0627] 表14. 1848-B10 ADC的体外细胞毒活性比较

[0628]

ADC分子	偶联位点	连接体药物/偶联物	预计DAR	测定DAR	KB (+++)		Igrov (++)		A549 (-)	
					EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
5	F404	偶联物M	2	1.94	0.74	87	NC	NC	NK	NK
6	K42/F404	偶联物M	4	3.86	0.42	94	NC	NC	NK	NK
7	K42/Y180/F404	偶联物M	6	5.54	0.2	96	NC	NC	NK	NK
8	F404	偶联物P	2	1.89	0.81	80	0.55	56	NK	NK
9	K42/F404	偶联物P	4	3.69	0.35	94	0.17	62	NK	NK
10	K42/Y180/F404	偶联物P	6	5.28	0.21	97	0.14	69	NK	NK

[0629] NC＝无法计算

[0630] NK＝无杀伤作用

[0631] 实施例13

[0632] 实施例13研究比较ADC中不同位点对的活性

[0633] 本研究试图比较使用相同FolRα抗体(1848-B10)和连接体-弹头(偶联物P)的三种不同偶联位点对(Y180/F404、Y180/K42和F404/K42)的抗肿瘤作用。这三种ADC对KB细胞和Igrov1细胞的体外细胞杀伤活性非常相似(表15)。

[0634] 表15.测试的ADC(偶联物P)的体外细胞杀伤活性

[0635]

ADC分子	抗体	偶联位点	偶联物形式	DAR	对KB细胞的EC50 (nM)	对Igrov1细胞的EC50 (nM)
11	α-GFP	HC-Y180, F404	P	3.58	NK	NK
12	1848-B10	HC-Y180, LC-K42	P	3.93	0.21	0.085
1	1848-B10	HC-Y180, F404	P	3.82	0.21	0.083
9	1848-B10	HC-F404, LC-K42	P	3.90	0.19	0.061

[0636] 对于体内药效测试,将KB宫颈癌细胞皮下植入无胸腺裸鼠中,并用表15中列出的单剂量2.5mg/kg FolRαADC变体进行处理。当肿瘤达到约150mm^{3}时,施用ADC。没有任何明显的体重减轻(定义为动物体重减少＞20％),证明在任何测试样品上均未观察到毒性(图9)。图10(A、B)示出了当媒剂处理的肿瘤达到研究终点(＞1000mm^3)时,在第21天,治疗/处理对KB肿瘤生长和肿瘤尺寸的影响,此后研究终止。结果显示,与媒剂对照组相比,具有不同偶联位点的所有三个FolRαADC变体(ADC分子1、12和9)最初均诱导肿瘤消退并显著延迟了肿瘤生长,而对照抗GFP ADC(ADC分子11)则表现出与媒剂相似的作用(图10A和10B)。到第36天研究结束时,ADC分子12表现出最佳的反应持续时间,该组中的大多数肿瘤仍被抑制生长,而对于ADC分子1和9则观察到肿瘤重新生长(图10A)。统计分析表明,与ADC分子9(p＝0.0297)以及ADC分子1(p＝0.0470)相比,ADC分子12的功效明显更好(图11)。总之,Y180/K42偶联位点在KB肿瘤中产生了最佳的效力和反应持续时间。

[0637] 实施例14

[0638] 选择先导抗FOLR1抗体用于ADC设计的研究

[0639] 为了评估抗FolRαADC的潜在先导抗体,在体外筛选了与FolRα首选先导物偶联以形成具有DAR4的偶联物P的选择。针对KB细胞和Igrov1细胞,首选抗体先导物的体外细胞杀伤活性非常相似,其结果总结于表16中。

[0640] 表16.先导ADC(偶联物P)的体外细胞杀伤活性

[0641]

ADC 分子	样本	偶联位点	DAR	KB		Igrov1		A549	
				EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
1	1848-B10	Y180/F404	3.82	0.21	98	0.083	76	NK	NK
2	1848-A07	Y180/F404	3.76	0.18	97	0.084	61	NK	NK
3	1848-B04	Y180/F404	3.84	0.16	97	0.081	68	NK	NK
4	1848-H01	Y180/F404	3.84	0.12	96	0.028	76	NK	NK

[0642] 在KB模型的体内药效研究中,筛选了针对四种首选先导抗体的具有DAR4的相同偶联物P(图7、8)。根据这些研究结果,挑选1848-B10和1848-H01作为用于进一步表征的首选抗体。表32示出了1848-B10和1848-H01的序列以及相应的CDR。表17总结了首选抗体先导物的其他特性。

[0643] 表17.先导抗体的特性

[0644]

特性	1848-B10, Y180/F404	1848-H01, Y180/F404
K_D (Biacore)	1.4 nM	1 nM
K_D (FACS 细胞结合, (CHO-h-FOLRα))	4.5 nM	3.7 nM
交叉反应性，食蟹猕猴 (CHO-c-FOLRα)	3.3 nM	3.8 nM
热稳定性 (DSC)	66.6°C, 85.9°C	66.8°C, 83.4°C

[0645]

特性	1848-B10, Y180/F404	1848-H01, Y180/F404
小鼠 PK (ADC, 无 DAR 分析)*	11.2 天; 6.94 mL/kg/天	14.3 天; 5.46 mL/kg/天
食蟹猕猴 PK (裸抗体)*	与大多数抗体相当；$T_{1/2}$ = 13.6 天	与大多数抗体相当；$T_{1/2}$ = 8.5 天
食蟹猕猴中的 ADA (裸抗体)*	ADA 反应非常低	在所有动物中均观察到 ADA 反应，其中 $T_{1/2}$ 受到影响，一只动物在第二剂量后无 AUC
ADC 细胞杀伤 (Igrov1)，偶联物= P	0.26 nM, 63%跨度（span）	EC50 < 0.09 nM, 跨度（span）> 70% (在 10 个独立实验中取平均值)
ADC 细胞杀伤 (OVCAR3), 偶联物= P		EC50 = 0.03 nM, （span）= 71%
KB 模型和临床 Igrov1 模型中多个先导物的功效	与媒剂组（E4）相比，肿瘤抑制作用弱	与媒剂组（E4）相比，肿瘤抑制作用显著

[0646] DSC:差示扫描量热法

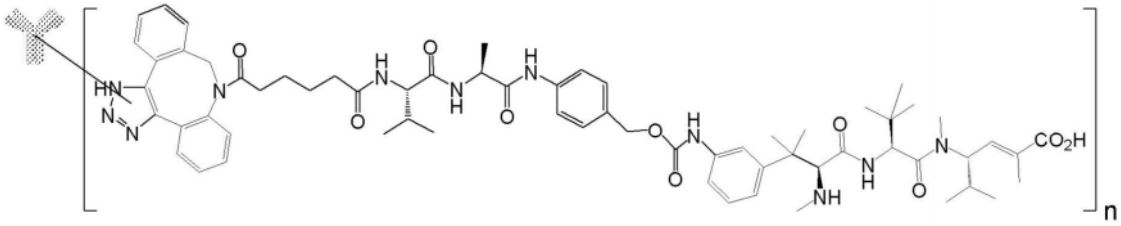
[0647] *替代ADC:(1)1848-B10、Y180/K42,(2)1848-H01、Y180/K42

[0648] 实施例15

[0649] 可切割哈米特林的最佳连接体的选择

[0650] 生成了具有多个连接体的哈米特林,所述连接体具有不同的可切割特性。将抗体1848-B10与几种候选连接体变体偶联,所得ADC在体外细胞毒性测定试验中进行测试(表

18)。在候选连接体变体中,偶联物P的替代物,其具有代替ValCit的ValAla的蛋白水解序列,显示出良好的细胞杀伤活性(下述偶联物Q),并且在可扩展性和合成效率上具有潜在的优势。

[0651] 

[0652] 偶联物Q

[0653] 表18.可切割的哈米特林连接体-药物变体的体外细胞毒性比较

[0654]

ADC 分子	抗体	偶联物形式	DAR	Igrov1		A549	
				EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
12	1848-B10, Y180/K42	P	3.74	0.12	78	NK	NK

[0655]

16	1848-B10, Y180/K42	Q	3.6	0.32	66	NK	NK

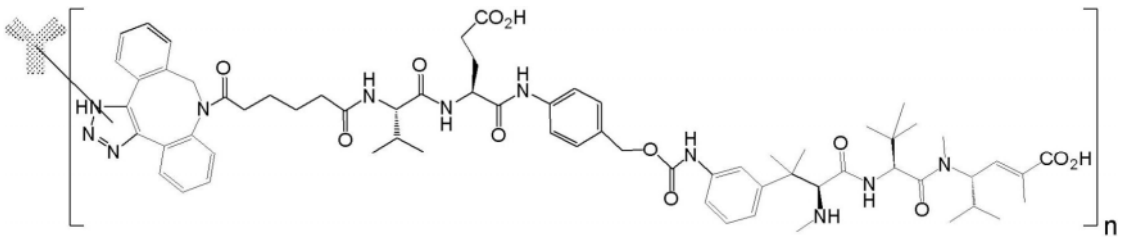
[0656] 许多候选ADC变体的体外细胞毒活性总结于表19中。ADC分子4在不同的实验中表现出一致的细胞杀伤作用,其EC50为0.03至0.66nM,跨度(span)为69-96%。

[0657] 表19.KB细胞系和Igrov1细胞系中体外细胞毒性研究总结

[0658]

细胞系	1848-H01, Y180/F404, 偶联物 P (ADC 分子 4)		1848-H01, Y180/F404, 偶联物 Q (ADC 分子 20)		1848-B10, Y180/F404, 偶联物 P (ADC 分子 1)		1848-B10, Y180/F404, 偶联物 Q (ADC 分子 17)	
	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)	EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
KB	0.66	78			0.45	83		
	0.12	96			0.21	98		
Igrov1	0.11	69			0.26	63		
	0.03	76			0.08	76		
			0.31	72			0.21	71
	0.16	62	0.24	42				
	0.12	68	0.21	53				
	0.06	70	0.13	54				
	0.08	80	0.13	70				
					0.09	81	0.23	70
					0.02	74	0.11	73

[0659] 此外,在另一项研究中,使用抗体1848-B10 Y180/F404和偶联物R(如下)合成了抗体-药物偶联物:

[0660] 

[0661] 偶联物R

[0662] 偶联物R包括与哈米特林弹头连接的DBCO已二酰基ValGlu。包含具有偶联物R的1848-H01HC-Y180/F404的ADC(ADC分子22)在Igrov1模型中显示出与ADC分子4相当的体外细胞杀伤活性以及相当的体内活性(数据未示出)(图14A、14B)。因此,这些结果表明,抗体1848-B10 HC-Y180/F404可与靶向FolRα的ADC中的替代连接体弹头一起使用。

[0663] 实施例16

[0664] 最佳ADC先导物的选择

[0665] 此项研究试图评估FolRαADC分子的不同方面,包括抗体、偶联位点和连接体弹头。将Igrov1卵巢癌细胞皮下植入SCID Beige小鼠中,并用表20列出的单剂量2.5mg/kg FolRα ADC变体进行处理。当肿瘤达到约150mm^{3}时,施用ADC。

[0666] 表20.在功效筛选中测试的ADC

[0667]

ADC分子	抗体	偶联位点	偶联物形式	DAR	Igrov1细胞杀伤作用	
					EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
1	1848-B10	Y180/F404	P	3.82	0.09	76
17	1848-B10	Y180/F404	Q	3.74	0.21	71
12	1848-B10	K42/Y180	P	3.72	0.12	78
16	1848-B10	K42/Y180	Q	3.6	0.32	66
4	1848-H01	Y180/F404	P	3.84	0.03	76
18	1848-H01	K42/Y180	P	3.87	0.14	70
19	1848-H01	K42/Y180	Q	3.61	0.23	52

[0668] 没有任何明显的体重减轻(定义为动物体重减少>20%),证明在任何测试样品上均未观察到毒性(图12)。图13(A、B)示出了当媒剂对照组处理的肿瘤达到研究终点(~1000mm^3)时,在治疗后第24天,治疗/处理对Igrov1肿瘤生长和最终肿瘤尺寸的影响。与媒剂对照相比,在测试的七个FolRαADC变体中,ADC分子4可显著抑制肿瘤生长(图13A、13B)。此结果将1848-H01、Y180/F404和SC239分别确定为Igrov-1肿瘤中抗FolRα抗体、偶联位点和连接体弹头的最佳组合。

[0669] 实施例17

[0670] ADC变体与FOLR亚型的交叉反应性

[0671] 叶酸受体在人体内具有三种亚型,分别称为hFolRα、hFolRβ和hFolR γ (还分别称为FOLR1、FOLR2和FOLR3)。hFolRα和hFolRβ均通过GPI锚在质膜表达,而FolR γ 则被分泌。在正常组织中,FolRα通常在极化的上皮细胞的顶端表面表达,而hFolRβ则在正常骨髓生成的后期以及在胎盘、脾脏和胸腺中表达。在骨髓单核细胞谱系的正常发育过程中,hFolRβ被认为是与CD14在单核细胞中以相对较低水平共表达但在CD34+正常造血祖细胞中却不表达的分化标记物。hFolR γ 从脾脏、胸腺和骨髓的淋巴样细胞中少量分泌。所述这三个FR亚型与FolRα具有高度同源性,且分别与FolRβ和FolR γ 具有72%和71%序列同一性。因此,确定先导抗体1848-B10和1848-H01对FolRα的特异性以及与表达FolRβ和FolR γ 的细胞的交叉反应程度是有用的。

[0672] 生成稳定表达三种叶酸受体亚型(hFolRα、hFolRβ和hFolR γ)的293T细胞,并在FACS分析试验中测试与抗体1848-B10和1848-H01的结合。在此测定试验中,1848-H01而非1848-B10显示出与FolRβ的结合非常弱(图15),但是与FolR γ 没有结合(未示出)。1848-H01

与FolRp表达细胞结合的亲和性为156nM,其B_{max}仅为FolRα的B_{max}的20％。评估相应ADC分子4和ADC分子1对表达FolRα和FolRβ亚型的293T细胞的细胞毒活性表明,ADC分子4在浓度高于10nM时,对FolRβ表达细胞具有弱的但特异的细胞毒性作用,与FolRα表达细胞的EC50＜10nM相比,其EC50为约100nM(图16)。

[0673] 实施例18

[0674] 造血细胞中ADC变体的结合及细胞毒活性

[0675] 为了确定ADC分子1和4是否对造血细胞活力有影响,测定了分离的PBMC(n＝4供体)中T细胞、B细胞和单核细胞中的FolR表达,并评估了抗体1848-H01和1848-B10与免疫细胞上的FolRβ结合的程度。在单核细胞中检测到异源(供体变量)FolRα表达,但此表达是短暂的,在培养物中1天后消失(数据未示出),而FolRβ在单核细胞亚群中始终表达(数据未示出)。尽管在这些细胞上可检测到FolRβ表达,但观察到抗体1848-B10和1848-H01均未结合单核细胞(数据未显示)。此外,在用ADC分子1和4处理后,分析了CD14单核细胞的活力,并探讨了潜在的细胞毒性。与负细胞结合相关,ADC变体不影响单核细胞/巨噬细胞的活力,表明对人体PB单核细胞没有临床影响(数据未示出)。

[0676] FolRβ对M1巨噬细胞弱表达,而对M2巨噬细胞及其子集高表达。因此,评估了抗体1848-H01和1848-B10结合分离的巨噬细胞的能力。然而,尽管在这些细胞中证实了FolRβ表达,但此两种抗体均未表现出与M1或M2巨噬细胞的任何结合。为了证实缺乏相互作用,评估了相应ADC分子(1、4)对极化巨噬细胞(10,000个细胞,孵育期＝3天)的细胞杀伤活性。与缺乏结合一致,这两个ADC变体均未表现出对来自多个供体的巨噬细胞具有任何细胞毒活性(数据未示出)。

[0677] 因此,证明ADC变体对从人供体分离的单核细胞和巨噬细胞具有最小的结合和细胞毒性影响。

[0678] 实施例19

[0679] 抗体-药物偶联物的其他表征

[0680] 评价和表征了包含抗FolRα抗体的先导抗体-药物偶联物(ADC)。在临床相关模型中,所测定和分析的特征包括先导ADC的表达和纯化特征、偶联效率以及ADC的体外和体内活性。表21总结了抗FolRα先导ADC的特性。

[0681] 表21.先导抗FolRαADC的特性

[0682]

特性	ADC 分子 4	ADC 分子 20
MALDI 测定的 DAR	3.73	3.81
偶联效率	93%	95%
ADC 细胞杀伤作用	Igrov1: EC50 = 0.08nM. 跨度（span）= 80%	Igrov1: EC50 = 0.13 nM, 跨度（span）= 70%

[0683]

临床前体内功效	在 5 mpk 及以上剂量时完全抑制肿瘤生长	在 10 和 15 mpk 时完全抑制肿瘤生长，在 5 mpk 时弱抑制肿瘤生长

[0684] 实施例20

[0685] 剂量范围疗效研究

[0686] 在Igrov-1肿瘤中评估了ADC分子4和20的剂量反应关系。此项研究试图:(1)评估

与基于哈米特林的连接体弹头(偶联物P、Q)偶联的FolRαADC变体哪种更好;(2)将这些FolRαADC变体与比较剂分子(ADC分子21)的抗肿瘤活性进行比较,以及(3)确定所鉴定的更有效的FolRαADC变体的最小和最大有效剂量。所有测试样品描述于表22中。

[0687] 表22.在剂量范围研究中测试的ADC

[0688]

ADC分子	抗体	偶联位点	偶联物形式	DAR
媒剂(仅PBS)	NA	NA	NA	NA
4	1848-H01	Y180/F404	P	3.73
20	1848-H01	Y180/F404	Q	3.76
21	Mov19-磺基(sulfo)-SPDB-DM4			3.3

[0689] 将具有已建立的Igrov1卵巢肿瘤的SCID Beige小鼠用4个剂量的ADC分子4或20治疗/处理一次,剂量范围为2.5mg/kg至15mg/kg。为了进行比较,将基准组用5mg/kg的比较剂ADC分子(ADC分子21)治疗/处理一次。没有任何明显的体重减轻(定义为动物体重减少>20%),证明任何测试样品均未观察到毒性(图17)。图18(A、B、C)示出了当媒剂对照组处理的肿瘤达到研究终点(>1000mm^3)时,在治疗后第21天,治疗/处理对Igrov1肿瘤生长和单个肿瘤尺寸的影响。第21天的肿瘤尺寸比较(与媒剂对照相比)表明,基于较低的p值,5mg/kg和10mg/kg剂量的ADC分子4均比等剂量的ADC分子20或比较剂ADC分子21更有效(图18C)。与媒剂对照相比,在最高剂量(15mg/kg)下,ADC分子4和20均显示出有效的抗肿瘤活性,其p值相近(图18C)。通过剂量排序的肿瘤生长曲线的并列比较显示,基于ADC分子4在较低剂量下的优越活性,ADC分子4比ADC分子20更有效(图19A至19D)。5mg/kg ADC分子4与10mg/kg ADC分子20,在治疗后第26天观察到肿瘤停滞(图19B、19C)。从10mg/kg ADC分子4与15mg/kg ADC分子20开始诱导肿瘤消退(图19C、19D)。此外,与5、10和15mg/kg的ADC分子20以及5mg/kg的比较剂ADC分子21相比,ADC分子4显著延迟了肿瘤生长达到300mm^3(图20)。

[0690] 累积分析,这些结果表明在Igrov1肿瘤中ADC分子4比ADC分子20和ADC分子21明显更加有效。观察到ADC分子4的最小有效剂量为5mg/kg,而15mg/kg是其具有最长反应持续时间的最大有效剂量。

[0691] 实施例21

[0692] ADC变体与卡铂联合治疗的疗效

[0693] 在Igrov1肿瘤中评估了ADC分子4与标准化疗药物(卡铂)联合治疗卵巢癌的功效。每7天以2.5mg/kg ADC分子4的单次剂量(含或不含60mg/kg卡铂)来治疗患有已建立的Igrov1肿瘤(平均肿瘤尺寸为150mm^3)的动物,进行两次治疗(q7dx2)。图21A示出了当媒剂对照组治疗/处理的肿瘤的平均值达到研究终点(约1200mm^3)时,直至治疗后第29天,治疗/处理对Igrov1肿瘤生长的影响。在第29天对最终肿瘤尺寸和肿瘤生长抑制(TGI)的分析表明,与媒剂对照相比,单一药物ADC分子4和卡铂均表现出中等活性,其TGI分别为50%和70%(图21B和21C)。与单独的卡铂相比,ADC分子4与卡铂的组合/联合显著改善了疗效,但与单一药物ADC分子4相比,此组合/联合没有显著差异(图21A)。与单一药物卡铂治疗的动物相比,联合治疗的动物的最终平均肿瘤尺寸明显更小(414mm^{3}相对于842mm^3,p=0.0011)(图21B)。此外,联合治疗组的TGI更高,为79%,而单药卡铂组的TGI为47%(p=0.0008)(图21C)。

[0694] 总之,与单一药物卡铂相比,当ADC分子4与卡铂联合时,观测到了显著的附加益处。此观测结果在使用相同模型、施用相似剂量的ADC分子4和卡铂的另外两项独立研究中

得到了一致再现(数据未示出)。

[0695] 实施例22

[0696] ADC变体在卵巢肿瘤模型中的疗效

[0697] 在人卵巢细胞系OVCAR3肿瘤模型中评估了ADC分子4的功效。用单剂量2.5或5mg/kgADC分子4治疗/处理患有已建立的OVCAR3肿瘤(范围为100-200mm^3)的动物。图22A、22B示出了当媒剂对照组治疗/处理的肿瘤的平均值达到>1500mm^3时,在治疗后第31天,治疗/处理对OVCAR3肿瘤生长和最终肿瘤尺寸的影响。用2.5mg/kg ADC分子4治疗导致肿瘤停滞直至治疗后约12天,而5mg/kg ADC分子4诱导肿瘤消退并在治疗后第20天左右才观察到再生长(图22A)。在第31天对最终肿瘤尺寸的分析表明,与媒剂对照相比,以2.5和5mg/kg的ADC分子4进行治疗均显著有效,分别表现出60%和89%肿瘤生长抑制(TGI)(图22B)。

[0698] 实施例23

[0699] ADC变体在子宫内膜患者衍生的异种移植模型中的疗效

[0700] 使用针对FolRα的生物素化小鼠单克隆抗体,通过对异种移植物组织进行免疫组织化学分析,评估子宫内膜癌患者衍生的异种移植(PDX)模型的FolRα表达水平。在这些PDX模型的子集中评估了ADC分子4的功效,包括具有负、低(+)、中(++)和高(+++)的FolRα表达的模型。患有已建立(约100-200mm^3)PDX肿瘤的动物每周通过静脉(IV)注射(n=3)接受10mg/kg ADC分子4或不接受治疗(对照组,n=2-3),直至组别平均值>1,000mm^3或直至治疗后第45天。如果在治疗后第14天之前肿瘤达到1,000mm^3,则将终点扩大至2,000mm^3。

[0701] 在约50%的FolRα阳性模型中观察到统计学意义上显著的功效,其肿瘤生长抑制(TGI)范围从约50%至大于100%(表明在治疗开始时消退至低于所述肿瘤尺寸)。同时,在所有具有阴性FolRα表达的PDX模型中均未观察到明显的活性。ADC分子4的抗肿瘤活性程度似乎与FolRα表达水平呈正相关(例如,具有较高FolRα水平的PDX肿瘤用ADC分子4治疗后表现出较高的TGI)。所示出的数据(图23)代表了一些表现出效力的模型:(A)具有FolRα阴性表达的PDX模型;(B)具有FolRα+表达的PDX模型;(C、D)具有FolRα++表达的PDX模型;(E、F)具有FolRα+++表达的PDX模型。图中示出了TGI百分比(在对照组肿瘤的最后一天测定)和相应的p值。使用未配对的t检验对TGI进行统计分析。小于5%(p<0.05)的可能性被认为是有意义的。所有图表均以平均值±SEM表示。

[0702] 实施例24

[0703] ADC变体与阿维鲁单抗(avelumab)联合治疗的疗效

[0704] 在患有已建立的MC38-FolRα肿瘤的动物中评估了ADC分子4与PD-L1抑制剂阿维鲁单抗(Avelumab)(临床级)联合的功效。结果示出在图24和25中。图24A和25A示出了响应于指定剂量的ADC分子4、阿维鲁单抗(Avelumab)或两者组合的MC38-hFolRα肿瘤生长曲线。示出了生长曲线,直至由于根据IACUC方案达到肿瘤尺寸限制而使单药治疗组中>50%的动物安乐死。图24B是当对照组肿瘤的平均值>1,200mm^3时,在第12天单个肿瘤尺寸的散点图。使用与Dunnett氏多重比较测试的单向方差分析(ANOVA)进行统计分析,以与媒剂对照组进行比较。小于5%(p<0.05)的可能性被认为是有意义的。图25B是卡麦兰-迈耶(Kaplan-Meier)曲线,其示出了响应于用指定剂量的ADC分子4、阿维鲁单抗(Avelumab)或两者组合进行治疗而存活的动物比例。所有图表均以平均值或单个值±SEM表示。

[0705] 如图24所示,任一剂量(静脉(IV)注射一次10mg/kg或15mg/kg)的单药ADC分子4或

阿维鲁单抗(Avelumab)(经腹膜内施用q3dx3)最初导致肿瘤停滞直至大约第7天,而联合治疗可导致肿瘤消退(图24A)。与媒剂对照相比,在第12天对肿瘤尺寸的分析表明,在所有治疗组中肿瘤生长显著抑制(图24B)。持续的监测表明,与任一种单一药物相比,ADC分子4与阿维鲁单抗(Avelumab)的组合/联合显著增强了其抗肿瘤活性,正如在15只动物中的14只动物中完全消退(例如,没有明显的肿瘤)所证明的(图24B)。

[0706] 如图25所示,在10mg/kg ADC分子4+阿维鲁单抗(Avelumab)组中,在第59天因达到最大肿瘤尺寸而被安乐死的一只动物中观察到了肿瘤重新生长(图25A)。此外,联合治疗是基于健康动物显著延长的存活期(具有正常的体重增加,并且在治疗后长达112天无肿瘤重新生长)来证明疗效或完全缓解,中值存活期比单一药物长3-4倍(图25B)。

[0707] 实施例25

[0708] ADC变体在SCID Beige小鼠中的药代动力学特性

[0709] 在未荷瘤的SCID Beige小鼠中评估了在KB和Igrov1肿瘤模型中显示出良好疗效的候选FolRαADC变体的非房室药代动力学参数。对不同的小鼠进行单次5mg/kg静脉(IV)推注,取样并汇集,以得到药代动力学(PK)参数的时间点。FolRαADC变体不结合鼠FolRα,因此,抗原介导的PK作用是不可预料的。表23列出了经测试的样品列表和结果总结。

[0710] 表23.FIDRαADC变体在SCID Beige小鼠中的药代动力学参数

[0711]

参数	单位	ADC分子4	ADC分子20	ADC分子21
剂量	mg/kg	5	5	5
研究时长	天数	21	21	21
$T_{1/2}$	天数	6.36	5.48	7.59
C_0	μg/mL	122	125	115
Cmax±SE	μg/mL	118±5	123±10	113±4
$AUC_{(0-all)}$±SEM	天*μg/mL	476±22	543±22	447±8
$AUC_{(0-\infty)}$	天*μg/mL	523	580	510
CL	mL/天/kg	9.57	8.63	9.8
V_{SS}	mL/kg	79.7	62.2	95.2

[0712] 通过对浓度-时间曲线的对数线性图进行回归分析来确定消除半衰期($T_{1/2}$)。具体而言,ADC分子4的$T_{1/2}$、CL和Vss分别为6.36、9.57和79.7。此外,确定ADC分子4的C_{max}为118±5μg/mL。

[0713] 通常,所测试的所有FolRαADC变体的药代动力学特性是相当的,并且表现出相似的PK谱值(图26)。此外,所有测试样品的鼠药代动力学特征表现出与其他FDA批准的单克隆IgG抗体相似的PK特征。

[0714] 实施例26

[0715] ADC先导抗体在食蟹猕猴中的药代动力学特性

[0716] 在重复剂量研究中,对食蟹猕猴(每个抗体剂量n=3)评估了具有K42/Y180偶联位点的抗体1848-B10和1848-H01的非房室药代动力学(PK)参数。在第1天和第15天施用两次10mg/kg的静脉(IV)注射剂量,对样本进行分析以确定PK参数和抗药物抗体(ADA)反应。此两种抗体以与人靶标相当的亲和性结合食蟹猕猴FolRα,因此,可预期抗原介导的PK作用。如表24中所总结的,此两种抗体的PK特征相似。

[0717] 表24.先导抗FolRα抗体在食蟹猴中的药代动力学参数

[0718]

疗法		终末 $t_{1/2}$	C_0	$AUC_{(0\text{-last})}$	$AUC_{(0\text{-}\infty)}$	清除率	V_{SS}
		(天)	(μg/mL)	(天* μg/mL)	(天* μg/mL)	(mL/天/kg)	(mL/kg)

[0719]

1848-B10, K42/Y180 (剂量 1)	平均值	9.73	263	1100	1700	6.02	78.8
	SE	1.01	8	95	171	0.59	8.4
1848-B10, K42/Y180 (剂量 2)	平均值	13.1	241	1670	2110	4.74	83.2
	SE	2.3	14	120	40	0.09	15.5
1848-H01, K42/Y180 (剂量 1)	平均值	6.54	267	1010	1310	7.83	67.3
	SE	0.51	8	60	130	0.83	2.0
1848-H01, K42/Y180 (剂量 2)	平均值	8.08	220	1370	1530	6.60	71.3
	SE	2.51	25	30	110	0.47	12.1

[0720] 在施用剂量1和剂量2之后,抗体1848-H01(K42/Y180)的平均药代动力学参数相似。在剂量1和剂量2之后的平均血浆清除率分别为7.83mL/天/kg和6.60mL/天/kg,分布体积分别为67mL/kg和71mL/kg。剂量1和剂量2的平均终末半衰期分别为6.5天和8.0天。在施用剂量1和剂量2之后,1848-B10(K42/Y180)的平均药代动力学参数相当。在剂量1和剂量2之后的血浆清除率分别为6.02mL/天/kg和4.74mL/天/kg。剂量1和剂量2的平均终末半衰期值分别为9.7天和13天。分布体积为约80mL/kg。

[0721] 还分析了来自治疗动物的血清样本中抗药物抗体的产生(数据未示出)。ADA分析显示此两种抗体在第15天(第1剂量后)均无明显反应,但在第28和第43天(第15天的第2剂量后)在几只动物中检测到ADA。

[0722] 实施例27

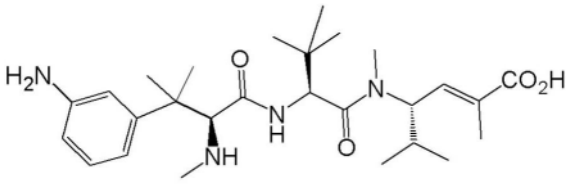
[0723] ADC候选药物在食蟹猕猴中的药代动力学评估

[0724] 在第1天和第22天,以1、3、10和30mg/kg的剂量向雌性食蟹猕猴静脉内缓慢推注媒剂对照或ADC分子4(n=3/组),并观察至第43天。在各个时间点从所有组别收集血清和血浆以进行毒代动力学特征评估(总抗体、ADC、和游离药物(I)分解代谢物)。毒代动力学分析证实,通过评估ADC、总抗体和游离药物(I)的循环水平可评估ADC分子4在所有剂量下的暴露情况。ADC、总抗体和游离药物(I)的平均C_{max}和AUC值随ADC分子4剂量水平的增加而以近似剂量比例的方式增加,并且在第1天和第22天通常是相似的。ADC的半衰期($T_{1/2}$)为1.7至大于2天,C_{max}的范围为29至560μg/mL,具体取决于给药剂量。

[0725] 实施例28

[0726] 鉴定ADC候选药物释放的分解代谢物

[0727] 预测本发明所述的抗FolRαADC会在内体或溶酶体内进行加工,从而释放出代谢物游离药物(I),所述代谢物游离药物(I)可能会渗透到周围的细胞中并引起旁观者活性。从偶联物P和偶联物Q释放的游离药物预计为结构式(I)所示化合物,如下所示:

[0728] 

(I)。

[0729] 在经培养的细胞(未示出)和用ADC分子1和ADC分子17处理的Igrov1肿瘤(并且在给药后的不同时间点采集肿瘤)中证实了游离药物(I)的生成。将肿瘤均质化并用乙腈萃取,溶剂萃取的级分通过LC/MS进行分析。在用ADC分子1和ADC分子17处理的动物中,在肿瘤样本中发现了分解代谢物C1,但在经处理的小鼠血浆中未发现分解代谢物C1(图27)。C1的LC/MS图谱与预测的分解代谢物的游离药物(I)的LC/MS图谱相匹配,并且通过质谱分析确证了此结构(未示出)。游离药物(I)已显示具有体外细胞毒活性,根据所测试的细胞系,EC50范围为0.5-20nM(表26,未示出所有细胞系的数据)。

[0730] 实施例29

[0731] ADC候选药物的体内稳定性

[0732] 在施用单次剂量为5mg/kg的ADC后,在小鼠裸株中测定ADC分子4的体内稳定性。在各个时间点收集血浆,并通过ELISA来分析总IgG。循环ADC的DAR分析通过亲和捕获法以及LC-MS进行测定。数据表明,在整个研究过程中DAR值没有变化(图28)。所观察到的降解峰在运行过程中也没有变化,并且以与原液中相同的量存在。

[0733] 实施例30

[0734] ADC候选药物在血浆中的稳定性

[0735] 在食蟹猕猴和人血浆中测试了ADC分子4和ADC分子20的稳定性,以比较此两种连接体-药物偶联物P和Q的稳定性。将ADC以50μg/mL分别在PBS、人血浆和食蟹猕猴血浆中一式两份进行孵育。将样本孵育60分钟、1天、3天、7天、14天和21天的时间点。通过ELISA和具有亲和捕获的ADC的DAR分析法以及LC-MS得出的总IgG用于评估分子的稳定性。图29中示出的数据表明,ADC分子4和ADC分子20在人血浆和食蟹猕猴血浆中的体外稳定性均相当,而DAR4保留至第21天。此两种分子还均显示发生了剪切,可能在抗体的C末端,这是在孵育后第1天开始观察到的。此种剪切很可能是重链C末端的两个赖氨酸残基的切割,且不太可能影响分子的稳定性或活性。在CHO生成IgG分子的过程中,通常会观察到类似的剪切。

[0736] 实施例31

[0737] ADC候选药物与比较剂ADC的比较

[0738] 本发明所述的ADC候选药物的比较剂是IMGN853。IMGN853(mirvetuximab soravtansine)是抗体-药物偶联物,其含有FolRα结合抗体,所述抗体通过可切割的(磺基(sulfo)-SPDB)连接体与破坏微管蛋白的美登素类化合物(DM4)连接。IMGN853的设计(包括选择其抗体和连接体组件)是基于在FolRα表达水平代表卵巢癌和非小细胞肺癌患者肿瘤样本中FolRα表达水平的临床前模型中优化其抗肿瘤活性。尽管IMGN853在临床上看似很有前途,但基于其化学性质,它可能具有一些影响分子稳定性、安全性和活性的潜在责任。因此,下文描述了评估IMGN853替代物(ADC分子21)和ADC分子4的性质和临床前作用的测定法。

[0739] 为了评估与IMGN853特异性相比ADC分子4的特异性,将ADC分子4的细胞毒活性与

IMGN853的近似替代物进行比较。所述替代物在CHO细胞中瞬时表达,并与磺基(sulfo)-SPDB-DM4偶联以生成ADC分子21。在FolRα表达阳性的细胞(Igrov1和OVCAR3)和FolRα表达阴性的细胞(A549)上存在过量未偶联的“裸”抗体作为竞争剂的情况下,比较了此两种ADC分子的细胞毒活性。对于ADC分子4,在存在未偶联抗体的情况下,对Igrov1细胞的杀伤活性降低了约800倍(从EC50为0.053nM至EC50为大于33nM),表明ADC分子4的细胞杀伤活性对细胞表面上FolRα抗原的存在具有特异性,因为裸抗体与ADC竞争同FolRα抗原结合。ADC分子21的细胞杀伤活性并不完全取决于细胞表面上FolRα抗原的存在,因为添加裸抗体仅使得对Igrov1细胞的EC50变化了约3倍。对于OVCAR3细胞亦观察到相似的结果(图30A、30B)。对于FolRα阴性A549细胞,ADC分子21观察到有效的非特异性细胞杀伤作用,但ADC分子4未观察到非特异性细胞杀伤作用(图30C)。根据这些数据,可得出结论,ADC分子4仅对FolRα阳性细胞显示出有效的特异性杀伤作用,而ADC分子21则表现出同与FolRα抗原结合的ADC无关的非特异性杀伤作用。结果总结于表25中。

[0740] 表25.ADC分子4和ADC分子21在FoRα阳性和阴性细胞中的特异性细胞毒活性

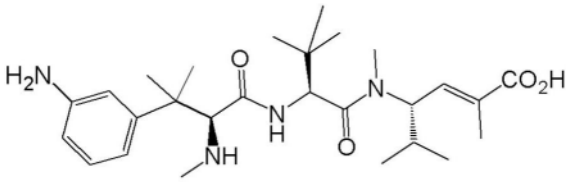
[0741]

测试样本	Igrov1		OVCAR3		A549	
	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)
ADC 分子 4	0.053	66	0.58	53	NK	NK
ADC 分子 4 + 0.5uM 1848-H01	>33	NC	>33	NC	NK	NK
ADC 分子 21	3.9	87	7.9	100	7.4	79
ADC 分子 21 + 0.5uM Mov19	~11	80	10	99	7	81

[0742] NC=无法计算

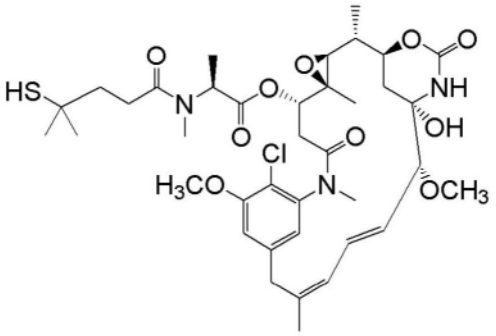
[0743] NK=无杀伤作用

[0744] ADC分子4对FolRα阳性Igrov1细胞具有特异性细胞杀伤活性,但对A549 FolRα阴性细胞无任何活性。相反,ADC分子21对阴性和阳性FolRα细胞系均具有细胞毒活性,表明缺乏特异性,这可以归因于磺基-SPDB连接体在培养条件下和体内还原条件下的潜在不稳定性,或者归因于ADC的胞吞作用。由ADC分子4和ADC分子21释放的游离药物分别是结构式(I)和(II)所示化合物,如下所示:



(I)

[0745]



(II)

[0746] 在体外细胞毒性研究中,所述释放的游离药物(I)和(II)的细胞毒活性相当(表26)。此项研究的一项主要观察结果是,ADC分子4的效力比其与之偶联的理论上的四个游离药物分子部分(I)强10倍,表明所述偶联物对靶细胞的特异性杀伤水平比游离药物(I)高。

[0747] 表26.Igrov1细胞和A549细胞的细胞毒活性

[0748]

分子	Igrov1		A549	
	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)
ADC 分子 4	0.06	70	NK	NK
ADC 分子 21	4.4*	85	9*	71
游离药物(I)	2.4	92	11	81
游离药物(II)	4.9	90	7.7	81

[0749] *根据不完全滴定估算EC50

[0750] NC=无法计算

[0751] NK=无杀伤作用

[0752] 为了评估游离药物(I)的药代动力学特征,经由留置颈静脉导管通过静脉(IV)推注对雌性斯普拉格-杜勒(Sprague-Dawley)大鼠(平均体重250g)施用0.4mg/kg或1mg/kg剂量(N=每剂量水平3只动物)。在给药后0、0.83、1、2、8、24、32、48和72小时收集血液样品。通过LC-MS/MS测定游离药物(I)和(II)的含量水平,并使用Phocnix WinNonlin版本6.4(Pharsight公司)进行非房室药代动力学分析。表27提供了从此项研究中收集的PK数据。由于药物(I)的浓度从2小时增至8小时,此后无法检测到,因此无法估算游离药物(I)的PK。此项研究结果表明,游离药物(I)的清除速度比游离药物(II)的清除速度快,因为在给药后24小时无法检测到游离药物(I)(数据未示出)。此外,施用此两种剂量的游离药物(I)对动物体重没有影响,而在用0.4mg/kg的游离药物(II)治疗时观察到体重逐渐减轻(图31)。

[0753] 表27.游离药物(I)和(II)的药代动力学数据

[0754]

化合物 ID	剂量水平	终末 $t_{1/2}$ (hr)	C_{max} ± SE (ng/mL)	C_0 (ng/mL)	AUC_{0-last} ± SE (hr*ng/mL)	AUC_{0-inf} (hr*ng/mL)	清除率 (L/hr/kg)	V_{SS} (L/kg)
游离药物(I)	0.1 mg/kg	数据不足	5.82 ± 0.69	6.81	11.0 ± 2.1	数据不足	数据不足	数据不足
游离药物(I)	0.4 mg/kg	数据不足	12.8 ± 2.1	15.5	23.9 ± 2.6	数据不足	数据不足	数据不足
游离药物(II)	0.1 mg/kg	22.4	9.31 ± 2.19	10.7	96.9 ± 11.0	129	0.775	15.8
游离药物(II)	0.4 mg/kg	44.3	53.3 ± 19	62.5	211 ± 70	242	1.66	44.1

[0755] 表28总结了ADC分子4及其代谢产物游离药物(I)的特性。

[0756] 表28.ADC分子4和游离药物(I)的特性

[0757]

特性/特征	ADC 分子 4 的结果
DAR 分析 ADC 分子 4 在小鼠中的 PK	$T_{1/2}$: 6.38 天; 清除速率 ~9.5 mL/kg/天; DAR4 保留至第 21 天
DAR 分析 ADC 分子 4 在人血浆和食蟹猕猴血浆中的稳定性	DAR4 保留至第 21 天
游离药物（I）与游离药物（II）在大鼠中的 PK	游离药物（I）的清除速率快于游离药物（II）
活性特异性	ADC 分子 4 在不表达 FolRα 的细胞系中无效

[0758] 实施例32

[0759] ADC候选药物与比较剂ADC中药物连接稳定性比较

[0760] 在食蟹猕猴血浆和人血浆以及PBS中评估ADC分子4和比较剂ADC分子21的稳定性，然后分别对释放的分解代谢物(游离药物(I)和(II))进行定量(参见实施例29)。根据图32中汇总的数据,ADC分子4的药物连接似乎比ADC分子21的药物连接更稳定。ADC分子21似乎在人血浆和食蟹猕猴血浆中迅速切割,因此在加入血浆后15-30分钟内即可检测到游离药物(II)。随着时间的流逝,游离药物(II)似乎会进一步代谢。相反,在将ADC分子4添加至血浆后15-30分钟内未检测到游离药物(I)。在血浆中孵育4天后,游离药物(I)的水平仅略有增加,但在PBS中则并非如此;表明在血浆中药物连接更稳定。

[0761] 实施例33

[0762] 用于外排泵的ADC分解代谢物比较

[0763] 渗透性糖蛋白1(PgP;也称为多药抗性蛋白1(MDR1))是细胞膜蛋白,其可将异物从细胞中泵出,并降低多种细胞毒药物的细胞内浓度。PgP活性使得体外和体内化疗所致的细胞毒性减弱。由于PgP上调,癌细胞常常对药物产生抗药性,在某些情况下,此种上调是由药物本身介导的。比较游离药物(I)和(II)(实施例29)的PgP敏感性的测定试验是在顺铂耐药细胞系模型中进行。

[0764] 为了评估游离药物(I)是否特别是P-糖蛋白(PgP)的底物(其是导致某些卵巢癌细胞系中顺铂耐药性的原因(Stordal et al.2012.PLoS One 7(7))),针对过表达PgP的MES-SA/MX2细胞系和亲代MES-SA细胞,研究了游离药物的细胞杀伤活性。与其对亲代MES-SA细胞的活性相比,游离药物(I)、游离药物(II)和对照游离药物(MMAE,称为“III”)对过表达PgP的MES-SA/MX2细胞的细胞杀伤活性均以不同水平降低。MES-SA/MX2细胞也用PgP抑制剂GF120918(5μM)处理,以进一步研究所观察到的细胞杀伤活性降低是否是由于细胞表面PgP

的存在所致。在存在PgP抑制剂的情况下,游离药物的细胞杀伤活性恢复到与亲代MES-SA细胞系相同的水平,表明MES-SA/MX2细胞中PgP过表达是游离药物耐药的主要原因。

[0765] 在存在和不存在PgP抑制剂GF120918的情况下,阳性对照游离药物(III)对MEA-SA/MX2细胞的细胞杀伤EC50表现出111倍的变化,表明游离药物(III)是PgP的非常好的底物。由于针对MEA-SA/MX2细胞,在存在和不存在PgP抑制剂的情况下,仅观察到细胞杀伤EC50的8倍变化这一事实,因此游离药物(I)对于PgP而言是较差的底物。作为PgP的底物,与游离药物(I)相比,游离药物(II)也相对较差,但更易于通过外排泵进行转运,因为观察到细胞杀伤EC50发生了17倍的变化(表29、图33)。

[0766] 表29.Igrov1和A549细胞的细胞毒活性

[0767]

测试药物	MEA-SA		MEA-SA/MX2				
	不含 GF120918		不含 GF120918		GF120918		EC50 变化
	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	EC50 (nM)	跨度 (Span, %)	
游离药物(I)	6	100	50	100	6.4	99	8
游离药物(II)	1.9	100	28	100	1.7	98	17
游离药物(III)	0.75	100	111	100	1	99	111

[0768] 数据表明,与游离药物(II)相比,游离药物(I)是通过外排泵跨膜主动转运的较弱的底物。因此,与比较剂ADC分子21相比,游离药物(I)不太可能从癌细胞中泵出,这可能导致毒素更好地保留在细胞中,并因此改善了ADC分子4的细胞毒性。PgP介导的药物外排是对ADC而言常见的耐药机制,在临床上,其是对铂类药物和PARP抑制剂耐药的关键机制之一。因此,游离药物(I)对PgP而言底物能力较差,使其成为靶向铂耐药癌症和潜在PARP耐药癌症的有前途的弹头(warhead)。

[0769] 实施例34

[0770] 分解代谢物在肿瘤和血浆中的累积

[0771] ADC分子4的药物连接看起来比比较剂ADC分子21的药物连接更稳定,但肿瘤细胞内ADC分子4的游离药物(I)的有效释放对其细胞毒性至关重要。为了评估从ADC分子4和ADC分子21释放的弹头,在患有Igrov1肿瘤并用此两种ADC分子对其进行处理的小鼠中测定了游离药物(I)和(II)的肿瘤水平和血浆水平。如图34所示,来自ADC分子4的游离药物(I)的释放和肿瘤累积与来自ADC分子21的游离药物(II)的释放和肿瘤累积相当或比其稍好。此数据加上具有相当细胞毒性的两个弹头表明,ADC分子4的细胞毒活性至少与比较剂ADC分子21的细胞毒活性相当。

[0772] 总而言之,实施例29-32中所述的数据表明,治疗指数(TI)的扩大既可归因于所释放弹头(游离药物(I)和游离药物(II))的属性,也可归因于ADC分子4的整体结构。当以游离药物形式给药时,游离药物(I)和(II)在体外细胞毒活性方面相当,而在以ADC形式给药时,它们在肿瘤中的累积相当。相对于游离药物(II),游离药物(I)的PgP底物能力要弱得多,这预示着随着肿瘤基于外排产生耐药性,ADC分子4将保留其大部分原有活性。与比较剂ADC分子21的二硫键释放机理相比,ADC分子4的蛋白酶可切割释放机理具有更高的稳定性以及肿瘤特异性。此举使得表达FolRα的细胞具有更高的特异性。ADC分子4的更高稳定性和更快清除率以及分解代谢物(I)的更高耐受性也为ADC分子4带来了更高的安全性。所有这些表明,在替代物ADC分子21上测得,ADC分子4的TI可高于比较剂ADC IMGN853。

[0773] 实施例35

[0774] 将突变引入候选抗体

[0775] 将V262E突变引入抗体变体1848-H01(Y180/F404)中,以研究此突变会否增加变体的产量。引入V262E突变后,使得ProA纯化后的产量增加了约70%(350mg/L,而母体滴度为170mg/L),而经纯化蛋白质的质量没有变化(数据未示出)。将偶联至偶联物P(实施例11)和偶联物Q(实施例15)的V262E突变蛋白质的性质与亲代偶联物ADC分子4进行了偶联效率和ADC体外活性的比较。如表30所示,尽管偶联效率和DAR均相当,但引入V262E突变在较小程度上降低了P缀合物和Q缀合物对Igrov1细胞的体外细胞毒活性。

[0776] 表30.具有或不具有V262E突变的ADC分子比较

[0777]

ADC分子	抗体	偶联物	偶联位点	DAR	偶联百分比%	细胞杀伤作用(Igrov1)	
						EC50 (nM)	跨度 (Span,%)
4	1848-H01	P	Y180/F404	3.73	93%	0.083	80
20	1848-H01	Q	Y180/F404	3.81	95%	0.13	70
23	1848-H01 V262E	P	Y180/F404	3.57	89%	0.088	72

[0778]

24	1848-H01 V262E	Q	Y180/F404	3.76	94%	0.19	56

[0779] 通过比较P偶联物与ADC分子4的药代动力学特性、体内稳定性和体内功效可知,尽管ADC的PK在两种形式之间是相当的(表31、图36),突变的P偶联物(ADC分子23)的体内活性略低于ADC分子4的体内活性(图35A)。在第21天对肿瘤尺寸的统计分析表明,与媒剂相比,仅用ADC分子4进行治疗/处理使得肿瘤明显变小,但ADC分子4组和ADC分子23组的肿瘤尺寸在统计学上彼此没有差异(图35B)。基于此,ADC分子23是适合用作靶向FolRα进行开发和进一步研究的替代ADC。

[0780] 表31.具有或不具有V262E的ADC分子的药代动力学特性

[0781]

ADC分子	SP	抗体	偶联物	偶联位点	终末 $t_{1/2}$ (hr)	C_0 (μg/mL)	C_{max} ± SE (μg/mL)	AUC_{0-last} ± SE (天* μg/mL)	AUC_{0-inf} ± SE (天* μg/mL)	清除率 (mL/天/kg)	Vss (mL/kg)
4	8193	1848-H01	P	Y180/F404	6.36	122	118 ± 5	476 ± 22	523	9.57	79.7
23	8675	1848-H01 V262E	P	Y180/F404	5.70	115	113 ± 11	599 ± 34	636	7.87	60.5

[0782] 实施例36

[0783] 序列

[0784] 表32提供了本发明所指涉的序列。

[0785] 表32.序列

[0786]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
1	人叶酸受体α（hFOLR1）			MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWA RTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCR PWRKNACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWN HCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPW IQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQWWED CRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCAVGAA CQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYS RGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAA MSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS
2	食蟹猕猴叶酸受体α			MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRTARA RTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCR PWKKNACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWN HCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPW IQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCERWWED CRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCPVGAA

[0787]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
				CQPFHFYFPTPTVLCNEIWTYSYKVSNYS RGSGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAAA MSGAGPWAAWPLLLSLALTLLWLLS
3	鼠叶酸受体α			MAHLMTVQLLLLVMWMAECAQSRATRART ELLNVCMDAKHHKEKPGPEDNLHDQCSPW KTNSCCSTNTSQEAHKDISYLYRFNWNHC GTMTSECKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQ QVDQSWRKERILDVPLCKEDCQQWWEDCQ SSFTCKSNWHKGWNWSSGHNECPVGASCH PFTFYFPTSAALCEEIWSHSYKLSNYSRG SGRCIQMWFDPAQGNPNEEVARFYAEAMS GAGFHGTWPLLCSLSLVLLWVIS
4	SRP1848-A01	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GFNITRY
5	SRP1848-A02	CDR-H1	柯西亚	GFNISGF
6	SRP1848-A04	CDR-H1	柯西亚	GFNIDQS
7	SRP1848-A06	CDR-H1	柯西亚	GFNIGNS
8	SRP1848-A07	CDR-H1	柯西亚	GFNIGYH
9	SRP1848-A08	CDR-H1	柯西亚	GSNIRKH
10	SRP1848-A09	CDR-H1	柯西亚	GFNIRKQ
11	SRP1848-A10	CDR-H1	柯西亚	GFNIRKY
12	SRP1848-B01	CDR-H1	柯西亚	GFNIRNY
13	SRP1848-B03	CDR-H1	柯西亚	GFNISMK
14	SRP1848-B04	CDR-H1	柯西亚	SFNISNH
15	SRP1848-B05	CDR-H1	柯西亚	GFNISNY
16	SRP1848-B06	CDR-H1	柯西亚	GFNISNY
17	SRP1848-B07	CDR-H1	柯西亚	GFNISRF
18	SRP1848-B09	CDR-H1	柯西亚	GFNITNY
19	SRP1848-B10	CDR-H1	柯西亚	GFNTTTK
20	SRP1848-B11	CDR-H1	柯西亚	GFNIGNN
21	SRP1848-C01	CDR-H1	柯西亚	GFNIGNS
22	SRP1848-C03	CDR-H1	柯西亚	GFNIGVY
23	SRP1848-C04	CDR-H1	柯西亚	GFNIRHY
24	SRP1848-C05	CDR-H1	柯西亚	GFNIRKY
25	SRP1848-C07	CDR-H1	柯西亚	GFNIRKY
26	SRP1848-C10	CDR-H1	柯西亚	GFNIRTY
27	SRP1848-D02	CDR-H1	柯西亚	GFNISHN
28	SRP1848-D03	CDR-H1	柯西亚	GFNIRYF
29	SRP1848-D04	CDR-H1	柯西亚	GFNISHY
30	SRP1848-D05	CDR-H1	柯西亚	GFNISIS
31	SRP1848-D07	CDR-H1	柯西亚	GFNISKY
32	SRP1848-D09	CDR-H1	柯西亚	GFNISNY

[0788]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
33	SRP1848-D10	CDR-H1	柯西亚	GFNISRN
34	SRP1848-E01	CDR-H1	柯西亚	GFNITNK
35	SRP1848-E02	CDR-H1	柯西亚	GFNIGKY
36	SRP1848-E03	CDR-H1	柯西亚	GFNIGNY
37	SRP1848-E05	CDR-H1	柯西亚	GFNIGVY
38	SRP1848-E06	CDR-H1	柯西亚	GFNINRY
39	SRP1848-E07	CDR-H1	柯西亚	GFNIRKS
40	SRP1848-F01	CDR-H1	柯西亚	GFNIRTY
41	SRP1848-F02	CDR-H1	柯西亚	GFNIRTY
42	SRP1848-F04	CDR-H1	柯西亚	GFNISNY
43	SRP1848-F05	CDR-H1	柯西亚	GFNISKS
44	SRP1848-F06	CDR-H1	柯西亚	GFNISLS
45	SRP1848-F07	CDR-H1	柯西亚	GFNISNH
46	SRP1848-F08	CDR-H1	柯西亚	GFNISNH
47	SRP1848-F09	CDR-H1	柯西亚	GFNISNH
48	SRP1848-F10	CDR-H1	柯西亚	GFNISNN
49	SRP1848-F11	CDR-H1	柯西亚	GFNISNN
50	SRP1848-G01	CDR-H1	柯西亚	GFNISRH
51	SRP1848-G03	CDR-H1	柯西亚	GFNISTY
52	SRP1848-G04	CDR-H1	柯西亚	GFNIHST
53	SRP1848-G06	CDR-H1	柯西亚	GFNIRST
54	SRP1848-G07	CDR-H1	柯西亚	GFNIHST
55	SRP1848-G09	CDR-H1	柯西亚	GFNIRGT
56	SRP1848-G10	CDR-H1	柯西亚	GFNIRST
57	SRP1848-G11	CDR-H1	柯西亚	GFNISST
58	SRP1848-H01	CDR-H1	柯西亚	GFNIRTQ
59	SRP2060-E10	CDR-H1	柯西亚	GFSLSTFGM
60	SRP2060-E05	CDR-H1	柯西亚	GFSLSTFGM
61	SRP2060-B01	CDR-H1	柯西亚	GFSLSTFGM
62	SRP2060-A06	CDR-H1	柯西亚	GFSLSTFGM
63	SRP1848-A01	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	RYSIH
64	SRP1848-A02	CDR-H1	卡巴	GFRIH
65	SRP1848-A04	CDR-H1	卡巴	QSSIH
66	SRP1848-A06	CDR-H1	卡巴	NSYIH
67	SRP1848-A07	CDR-H1	卡巴	YHSIH
68	SRP1848-A08	CDR-H1	卡巴	KHSIH
69	SRP1848-A09	CDR-H1	卡巴	KQSIH
70	SRP1848-A10	CDR-H1	卡巴	KYSIH
71	SRP1848-B01	CDR-H1	卡巴	NYSIH
72	SRP1848-B03	CDR-H1	卡巴	MKYIH
73	SRP1848-B04	CDR-H1	卡巴	NHSIH

[0789]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
74	SRP1848-B05	CDR-H1	卡巴	NYYIH
75	SRP1848-B06	CDR-H1	卡巴	NYYIH
76	SRP1848-B07	CDR-H1	卡巴	RFYIH
77	SRP1848-B09	CDR-H1	卡巴	NYYIH
78	SRP1848-B10	CDR-H1	卡巴	TKSIH
79	SRP1848-B11	CDR-H1	卡巴	NNSIH
80	SRP1848-C01	CDR-H1	卡巴	NSYIH
81	SRP1848-C03	CDR-H1	卡巴	VYSIH
82	SRP1848-C04	CDR-H1	卡巴	HYSIH
83	SRP1848-C05	CDR-H1	卡巴	KYSIH
84	SRP1848-C07	CDR-H1	卡巴	KYSIH
85	SRP1848-C10	CDR-H1	卡巴	TYYIH
86	SRP1848-D02	CDR-H1	卡巴	HNYIH
87	SRP1848-D03	CDR-H1	卡巴	YFSIH
88	SRP1848-D04	CDR-H1	卡巴	HYSIH
89	SRP1848-D05	CDR-H1	卡巴	ISYIH
90	SRP1848-D07	CDR-H1	卡巴	KYYIH
91	SRP1848-D09	CDR-H1	卡巴	NYYIH
92	SRP1848-D10	CDR-H1	卡巴	RNSIH
93	SRP1848-E01	CDR-H1	卡巴	NKYIH
94	SRP1848-E02	CDR-H1	卡巴	KYSIH
95	SRP1848-E03	CDR-H1	卡巴	NYYIH
96	SRP1848-E05	CDR-H1	卡巴	VYYIH
97	SRP1848-E06	CDR-H1	卡巴	RYYIH
98	SRP1848-E07	CDR-H1	卡巴	KSSIH
99	SRP1848-F01	CDR-H1	卡巴	TYSIH
100	SRP1848-F02	CDR-H1	卡巴	TYSIH
101	SRP1848-F04	CDR-H1	卡巴	NYSIH
102	SRP1848-F05	CDR-H1	卡巴	KSSIH
103	SRP1848-F06	CDR-H1	卡巴	LSYIH
104	SRP1848-F07	CDR-H1	卡巴	NHSIH
105	SRP1848-F08	CDR-H1	卡巴	NHSIH
106	SRP1848-F09	CDR-H1	卡巴	NHYIH
107	SRP1848-F10	CDR-H1	卡巴	NNSIH
108	SRP1848-F11	CDR-H1	卡巴	NNYIH
109	SRP1848-G01	CDR-H1	卡巴	RHSIH
110	SRP1848-G03	CDR-H1	卡巴	TYYIH
111	SRP1848-G04	CDR-H1	卡巴	STDIH
112	SRP1848-G06	CDR-H1	卡巴	STDIH
113	SRP1848-G07	CDR-H1	卡巴	STDIH
114	SRP1848-G09	CDR-H1	卡巴	GTDIH
115	SRP1848-G10	CDR-H1	卡巴	STDIH

[0790]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
116	SRP1848-G11	CDR-H1	卡巴	STDIH
117	SRP1848-H01	CDR-H1	卡巴	TQSIH
118	SRP2060-E10	CDR-H1	卡巴	TFGMGVG
119	SRP2060-E05	CDR-H1	卡巴	TFGMGVG
120	SRP2060-B01	CDR-H1	卡巴	TFGMGVG
121	SRP2060-A06	CDR-H1	卡巴	TFGMGVG
122	SRP1848-A01	CDR-H2	柯西亚	LPESGG
123	SRP1848-A02	CDR-H2	柯西亚	YPESGA
124	SRP1848-A04	CDR-H2	柯西亚	YPVDGT
125	SRP1848-A06	CDR-H2	柯西亚	TPIDGN
126	SRP1848-A07	CDR-H2	柯西亚	FPVDGT
127	SRP1848-A08	CDR-H2	柯西亚	YPNDGT
128	SRP1848-A09	CDR-H2	柯西亚	FPNDGT
129	SRP1848-A10	CDR-H2	柯西亚	FPIDDI
130	SRP1848-B01	CDR-H2	柯西亚	YPVDGI
131	SRP1848-B03	CDR-H2	柯西亚	TPIDGM
132	SRP1848-B04	CDR-H2	柯西亚	YPVDGI
133	SRP1848-B05	CDR-H2	柯西亚	SPIDGY
134	SRP1848-B06	CDR-H2	柯西亚	TPIDGY
135	SRP1848-B07	CDR-H2	柯西亚	SPYDGF
136	SRP1848-B09	CDR-H2	柯西亚	TPVDGY
137	SRP1848-B10	CDR-H2	柯西亚	YPRDGI
138	SRP1848-B11	CDR-H2	柯西亚	SPIDGF
139	SRP1848-C01	CDR-H2	柯西亚	TPNDGY
140	SRP1848-C03	CDR-H2	柯西亚	YPIDGN
141	SRP1848-C04	CDR-H2	柯西亚	YPGPGN
142	SRP1848-C05	CDR-H2	柯西亚	FPIDGI
143	SRP1848-C07	CDR-H2	柯西亚	FPIDGI
144	SRP1848-C10	CDR-H2	柯西亚	SPIDGY
145	SRP1848-D02	CDR-H2	柯西亚	TPQDGY
146	SRP1848-D03	CDR-H2	柯西亚	FPNDGS
147	SRP1848-D04	CDR-H2	柯西亚	YPRDGI
148	SRP1848-D05	CDR-H2	柯西亚	SPIDGY
149	SRP1848-D07	CDR-H2	柯西亚	SPNDGY
150	SRP1848-D09	CDR-H2	柯西亚	SPNDGY
151	SRP1848-D10	CDR-H2	柯西亚	SPNDGT
152	SRP1848-E01	CDR-H2	柯西亚	TPFDGF
153	SRP1848-E02	CDR-H2	柯西亚	YPNDGN
154	SRP1848-E03	CDR-H2	柯西亚	TPRDGF
155	SRP1848-E05	CDR-H2	柯西亚	TPNDGY
156	SRP1848-E06	CDR-H2	柯西亚	TPNDGY
157	SRP1848-E07	CDR-H2	柯西亚	FPYDGS

[0791]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
158	SRP1848-F01	CDR-H2	柯西亚	FPNDGT
159	SRP1848-F02	CDR-H2	柯西亚	FPNDGT
160	SRP1848-F04	CDR-H2	柯西亚	YPIDGI
161	SRP1848-F05	CDR-H2	柯西亚	YPNDGS
162	SRP1848-F06	CDR-H2	柯西亚	SPIDGN
163	SRP1848-F07	CDR-H2	柯西亚	YPNDGI
164	SRP1848-F08	CDR-H2	柯西亚	YPVDGI
165	SRP1848-F09	CDR-H2	柯西亚	SPLDGY
166	SRP1848-F10	CDR-H2	柯西亚	FPNDGY
167 M	SRP1848-F11	CDR-H2	柯西亚	TPIDGN
168	SRP1848-G01	CDR-H2	柯西亚	APNDGS
169	SRP1848-G03	CDR-H2	柯西亚	TPSDGF
170	SRP1848-G04	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
171	SRP1848-G06	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
172	SRP1848-G07	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
173	SRP1848-G09	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
174	SRP1848-G10	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
175	SRP1848-G11	CDR-H2	柯西亚	TPAGGA
176	SRP1848-H01	CDR-H2	柯西亚	FPIDGI
177	SRP2060-E10	CDR-H2	柯西亚	WWDDD
178	SRP2060-E05	CDR-H2	柯西亚	WWDDD
179	SRP2060-B01	CDR-H2	柯西亚	WWDDD
180	SRP2060-A06	CDR-H2	柯西亚	WWDDD
181	SRP1848-A01	CDR-H2	卡巴	GILPESGGTSYADSVKG
182	SRP1848-A02	CDR-H2	卡巴	GIYPESGATYYADSVKG
183	SRP1848-A04	CDR-H2	卡巴	VIYPVDGTTDYADSVKG
184	SRP1848-A06	CDR-H2	卡巴	GITPIDGNTDYADSVKG
185	SRP1848-A07	CDR-H2	卡巴	EIFPVDGTTDYADSVKG
186	SRP1848-A08	CDR-H2	卡巴	SIYPNDGTTDYADSVKG
187	SRP1848-A09	CDR-H2	卡巴	SIFPNDGTTDYADSVKG
188	SRP1848-A10	CDR-H2	卡巴	DIFPIDDITDYADSVKG
189	SRP1848-B01	CDR-H2	卡巴	EIYPVDGITDYADSVKG
190	SRP1848-B03	CDR-H2	卡巴	GITPIDGMTDYADSVKG
191	SRP1848-B04	CDR-H2	卡巴	EIYPVDGITDYADSVKG
192	SRP1848-B05	CDR-H2	卡巴	GISPIDGYTDYADSMKG
193	SRP1848-B06	CDR-H2	卡巴	GITPIDGYTDYADSVKG
194	SRP1848-B07	CDR-H2	卡巴	GISPYDGFTDYADSVKG
195	SRP1848-B09	CDR-H2	卡巴	GITPVDGYTDYADRVKG
196	SRP1848-B10	CDR-H2	卡巴	EIYPRDGITDYADSVKG
197	SRP1848-B11	CDR-H2	卡巴	DISPIDGFTDYADSVKG
198	SRP1848-C01	CDR-H2	卡巴	GVTPNDGYTDYADSVKG
199	SRP1848-C03	CDR-H2	卡巴	EIYPIDGNTDYADSVKG

[0792]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
200	SRP1848-C04	CDR-H2	卡巴	EIYPGPGNTDYADSVKG
201	SRP1848-C05	CDR-H2	卡巴	DIFPIDGINDYADSVKG
202	SRP1848-C07	CDR-H2	卡巴	DIFPIDGITDYADSVKG
203	SRP1848-C10	CDR-H2	卡巴	GISPIDGYTDYADSMKG
204	SRP1848-D02	CDR-H2	卡巴	GITPQDGYTDYADSVKG
205	SRP1848-D03	CDR-H2	卡巴	DIFPNDGSTDYADSVKG
206	SRP1848-D04	CDR-H2	卡巴	EIYPRDGITDYADSVKG
207	SRP1848-D05	CDR-H2	卡巴	GISPIDGYTDYADSVKG
208	SRP1848-D07	CDR-H2	卡巴	GISPNDGYTDYADSVKG
209	SRP1848-D09	CDR-H2	卡巴	GISPNDGYTDYADSVKG
210	SRP1848-D10	CDR-H2	卡巴	WISPNDGTTDYADSVKG
211	SRP1848-E01	CDR-H2	卡巴	GITPFDGFTDYADSVKG
212	SRP1848-E02	CDR-H2	卡巴	EIYPNDGNTDYADSVKG
213	SRP1848-E03	CDR-H2	卡巴	GITPRDGFTDYADSVKG
214	SRP1848-E05	CDR-H2	卡巴	GITPNDGYTDYADSVKG
215	SRP1848-E06	CDR-H2	卡巴	GITPNDGYTDYADSVEG
216	SRP1848-E07	CDR-H2	卡巴	EIFPYDGSTDYADNVKG
217	SRP1848-F01	CDR-H2	卡巴	SIFPNDGTTDYADSVKG
218	SRP1848-F02	CDR-H2	卡巴	SIFPNDGTTDYADSVKG
219	SRP1848-F04	CDR-H2	卡巴	EIYPIDGITDYADSVKG
220	SRP1848-F05	CDR-H2	卡巴	EIYPNDGSTDYADSVKG
221	SRP1848-F06	CDR-H2	卡巴	GISPIDGNTDYADSVKG
222	SRP1848-F07	CDR-H2	卡巴	EIYPNDGITDYADSVKG
223	SRP1848-F08	CDR-H2	卡巴	EIYPVDGITDYADSVKG
224	SRP1848-F09	CDR-H2	卡巴	GISPLDGYTDYADSVKG
225	SRP1848-F10	CDR-H2	卡巴	SIFPNDGYTDYADSVKG
226	SRP1848-F11	CDR-H2	卡巴	GITPIDGNTDYADSVKG
227	SRP1848-G01	CDR-H2	卡巴	WIAPNDGSTDYADSVKG
228	SRP1848-G03	CDR-H2	卡巴	GITPSDGFTDYADSVKG
229	SRP1848-G04	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATFYADSVKG
230	SRP1848-G06	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATYYADNVKG
231	SRP1848-G07	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATWYADSVKG
232	SRP1848-G09	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATFYADSVKG
233	SRP1848-G10	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATYYADSVKG
234	SRP1848-G11	CDR-H2	卡巴	YITPAGGATWYADSVKG
235	SRP1848-H01	CDR-H2	卡巴	DIFPIDGITDYADSVKG
236	SRP2060-E10	CDR-H2	卡巴	HIWWDDDKYYHPALKG
237	SRP2060-E05	CDR-H2	卡巴	HIWWDDDKYYHPALKG
238	SRP2060-B01	CDR-H2	卡巴	HIWWDDDKYYHPALKG
239	SRP2060-A06	CDR-H2	卡巴	HIWWDDDKYYYPALKG
240	SRP1848-A01	CDR-H3		HIYPWDWFSNYVLDY
241	SRP1848-A02	CDR-H3		HLYVWDWVLDHVLDY

[0793]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
242	SRP1848-A04	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYIDY
243	SRP1848-A06	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYIDY
244	SRP1848-A07	CDR-H3		GFWAWRSGYGYYLDY
245	SRP1848-A08	CDR-H3		GSWFWRAGYGYYLDY
246	SRP1848-A09	CDR-H3		GSWFWRSGYGYFLEY
247	SRP1848-A10	CDR-H3		GSWSWPSGHSYYLDY
248	SRP1848-B01	CDR-H3		GFWSWPSGYSYFLDY
249	SRP1848-B03	CDR-H3		GSWSWPSGYSYYLDY
250	SRP1848-B04	CDR-H3		GRYSWRAGYSYYLDY
251	SRP1848-B05	CDR-H3		GSWFWQSGYGYYLDY
252	SRP1848-B06	CDR-H3		GFWSWPSGYGYYQDY
253	SRP1848-B07	CDR-H3		GSWSWPAGYGYYQDY
254	SRP1848-B09	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYMDY
255	SRP1848-B10	CDR-H3		GGWHWRSGYSYYLDY
256	SRP1848-B11	CDR-H3		GSWSWRAGYGYYLDY
257	SRP1848-C01	CDR-H3		GSWFWRAGYGYYLDY
258	SRP1848-C03	CDR-H3		GSWAWRSGYSYYLDY
259	SRP1848-C04	CDR-H3		GSLSWRAGYGYYLDY
260	SRP1848-C05	CDR-H3		GSWSWKAGYGYYLDY
261	SRP1848-C07	CDR-H3		GSWSWPAGYGYYQDY
262	SRP1848-C10	CDR-H3		GSWSWPAGYGYYLDY
263	SRP1848-D02	CDR-H3		GAWSWRAGYGYYLDY
264	SRP1848-D03	CDR-H3		GHWSWPSGYWYYLDY
265	SRP1848-D04	CDR-H3		GYWFWRSGYGYYLDY
266	SRP1848-D05	CDR-H3		GSWSWRAGYGYYLDY
267	SRP1848-D07	CDR-H3		GFWAWRSGYGYYLDY
268	SRP1848-D09	CDR-H3		GSWSWRHGYGYYLDY
269	SRP1848-D10	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYIDY
270	SRP1848-E01	CDR-H3		GSWSWPAGYGYYQDY
271	SRP1848-E02	CDR-H3		GSWSWRSGYGYYLDY
272	SRP1848-E03	CDR-H3		GSWSWPAGHSYYLDY
273	SRP1848-E05	CDR-H3		GFWAWRSGYGYYLDY
274	SRP1848-E06	CDR-H3		GTWSWPSGHSYYLDY
275	SRP1848-E07	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYIDY
276	SRP1848-F01	CDR-H3		GSWAWRAGYSYYLDY
277	SRP1848-F02	CDR-H3		GSWSWQAGYGYYLDY
278	SRP1848-F04	CDR-H3		GSWFWRSGYGYYLDY
279	SRP1848-F05	CDR-H3		GSWAWRSGYSYFLDY
280	SRP1848-F06	CDR-H3		GFWAWRSGYGYYLDY
281	SRP1848-F07	CDR-H3		GSWDWRSGYSYYLDY
282	SRP1848-F08	CDR-H3		GSWYWQSGYSYYLDY
283	SRP1848-F09	CDR-H3		GAWSWRSGYGYYIDY

[0794]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
284	SRP1848-F10	CDR-H3		GSWFWRSGYGYYLDY
285	SRP1848-F11	CDR-H3		GSWYWRAGYGYYLDY
286	SRP1848-G01	CDR-H3		GSWAWRSGYSYFLDY
287	SRP1848-G03	CDR-H3		GSWSWPSGHGYFLDY
288	SRP1848-G04	CDR-H3		YPYWFAGYMDY
289	SRP1848-G06	CDR-H3		QPYWFAGYMDY
290	SRP1848-G07	CDR-H3		YPFWFAGYMDY
291	SRP1848-G09	CDR-H3		HEYWFSGYMDY
292	SRP1848-G10	CDR-H3		YPYWFAGYIDY
293	SRP1848-G11	CDR-H3		YPYWFSGYMDY
294	SRP1848-H01	CDR-H3		GSWSWPSGMDYYLDY
295	SRP2060-E10	CDR-H3		NHFPHYYGSSHWYFNV
296	SRP2060-E05	CDR-H3		NHFPHYYGSSHWYFNV
297	SRP2060-B01	CDR-H3		NHFPHYYGSSHWYFNV
298	SRP2060-A06	CDR-H3		NHFPHYYGSSHWYFDV
299	曲妥珠单抗	CDR-L1		RASQDVNTAVA
300	H6D1-LC4	CDR-L1		KASQDINSYLS
301 H	H6D1-LC5	CDR-L1		KASQDINSYLS
302	曲妥珠单抗	CDR-L2		SASFLYS
303	H6D1-LC4	CDR-L3		RANRLVD
304	H6D1-LC5	CDR-L2		RANRLVD
305	曲妥珠单抗	CDR-L3		QQHYTTPPT
306	H6D1-LC4	CDR-L3		LQYDEFPYT
307	H6D1-LC5	CDR-L3		LQYDEFPYT
308	SRP1848-A01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI TRYSIHWVRQAPGKGLEWVAGILPESGGT SYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARHIYPWDWFSNYVLDYWGQ GTLVTVSS
309	SRP1848-A02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SGFRIHWVRQAPGKGLEWVAGIYPESGAT YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARHLYVWDWVLDHVLDYWGQ GTLVTVSS
310	SRP1848-A04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI DQSSIHWVRQAPGKGLEWVGVIYPVDGTT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYIDYWGQ GTLVTVSS

[0795]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
311	SRP1848-A06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GNSYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPIDGNT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYIDYWGQ GTLVTVSS
312	SRP1848-A07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GYHSIHWVRQAPGKGLEWVGEIFPVDGTT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLHMNSLR AEDTAVYYCARGFWAWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
313	SRP1848-A08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSNI RKHSIHWVRQAPGKGLEWVGSIYPNDGTT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWFWRAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
314	SRP1848-A09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RKQSIHWVRQAPGKGLEWVGSIFPNDGTT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQVNSLR AEDTAVYYCARGSWFWRSGYGYFLEYWGQ GTLVTVSS
315	SRP1848-A10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RKYSIHWARQAPGKGLEWVGDIFPIDDIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPSGHSYYLDYWGQ GTLVTVSS
316	SRP1848-B01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RNYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPVDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGFWSWPSGYSYFLDYWGQ GTLVTVSS
317	SRP1848-B03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SMKYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPIDGMT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPSGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS
318	SRP1848-B04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFNI SNHSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPVDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGRYSWRAGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS

[0796]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
319	SRP1848-B05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNYYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPIDGYT DYADSMKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLR AEDTAVYYCARGSWFWQSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
320	SRP1848-B06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPIDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGFWSWPSGYGYYQDYWGQ GTLVTVSS
321	SRP1848-B07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SRFYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPYDGFT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPAGYGYYQDYWGQ GTLVTVSS
322	SRP1848-B09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFNI TNYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPVDGYT DYADRVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYMDYWGQ GTLVTVSS
323	SRP1848-B10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNT TTKSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPRDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGWHWRSGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS
324	SRP1848-B11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GNNSIHWVRQAPGKGLEWVGDISPIDGFT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWRAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
325	SRP1848-C01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GNSYIHWVRQAPGKGLEWVGGVTPNDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTTYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWFWRAGYGYYLDYWGQ GALVTVSS
326	SRP1848-C03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GVYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPIDGNT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWAWRSGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS

[0797]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
327	SRP1848-C04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RHYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPGPGNT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSLSWRAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
328	SRP1848-C05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RKYSIHWVRQAPGKGLEWVGDIFPIDGIN DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWKAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
329	SRP1848-C07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RKYSIHWVRQAPGKGLEWVGDIFPIDGIT DYADSMKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPAGYGYYQDYWGQ GTLVTVSS
330	SRP1848-C10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RTYYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPIDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
331	SRP1848-D02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SHNYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPQDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNRLR AEDTAVYYCARGAWSWRAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
332	SRP1848-D03	VH		EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNI RYFSIHWVRQAPGKGLEWVGDIFPNDGST DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEETAVYYCARGHWSWPSGYWYYLDYWGQ GTLVTVSS
333	SRP1848-D04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SHYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPRDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLS AEDTAVYYCARGYWFWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
334	SRP1848-D05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SISYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPIDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWRAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS

[0798]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
335	SRP1848-D07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SKYYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPNDGYT DYADSVKGRFAISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGFWAWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
336	SRP1848-D09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNYYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPNDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWRHGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
337	SRP1848-D10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SRNSIHWVRQAPGKGLEWVGWISPNDGTT DYADSVKGRFTISADGSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYIDYWGQ GTLVTVSS
338	SRP1848-E01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI TNKYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPFDGFT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPAGYGYYQDYWGQ GTLVTVSS
339	SRP1848-E02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI GKYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPNDGNT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
340	SRP1848-E03	VH		EVQLVESGGGLAQPGGSLRLSCAASGFNI GNYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPRDGFT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQVNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPAGHSYYLDYWGQ GTLVTVSS
341	SRP1848-E05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGFNI GVYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPNDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGFWAWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
342	SRP1848-E06	VH		EVQLVESGGGLVQPSGSLRLSCAASGFNI NRYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPNDGYT DYADSVEGRFTTSADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGTWSWPSGHSYYLDYWGQ GTLVTVSS

[0799]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
343	SRP1848-E07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RKSSIHWVRQAPGKGLEWVGEIFPYDGST DYADNVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYIDYWGQ GTLVTVSS
344	SRP1848-F01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RTYSIHWVRQAPGKGLEWVGSIFPNDGTT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWAWRAGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS
345	SRP1848-F02	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RTYSIHWVRQAPGKGLEWVGSIFPNDGTT DYADSVKGRLTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWQAGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
346	SRP1848-F04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNYSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPIDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWFWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
347	SRP1848-F05	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SKSSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPNDGST DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWAWRSGYSYFLDYWGQ GTLVTVSS
348	SRP1848-F06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SLSYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPIDGNT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGFWAWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
349	SRP1848-F07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNHSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPNDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLS AEDTAVYYCARGSWDWRSGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS
350	SRP1848-F08	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFNI SNHSIHWVRQAPGKGVEWVGEIYPVDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLRMNSLR AEDTAVYYCARGSWYWQSGYSYYLDYWGQ GTLVTVSS

[0800]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
351	SRP1848-F09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNHYIHWVRQAPGKGLEWVGGISPLDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGAWSWRSGYGYYIDYWGQ GTLVTVSS
352	SRP1848-F10	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNNSIHWVRQAPGKGLEWVGSIFPNDGYT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWFWRSGYGYYLDYWGQ GTLVTVSS
353	SRP1848-F11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SNNYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPIDGNT DYADSVKGRFTISADTSMNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWYWRAGYGYYLDYWGQ GALVTVSS
354	SRP1848-G01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SRHSIHWVRQAPGKGLEWVGWIAPNDGST DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWAWRSGYSYFLDYWGQ GTLVTVSS
355	SRP1848-G03	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI STYYIHWVRQAPGKGLEWVGGITPSDGFT DYADSVKGRSTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPSGHGYFLDYWGQ GTLVTVSS
356	SRP1848-G04	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI HSTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT FYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARYPYWFAGYMDYWGQGTLV TVSS
357	SRP1848-G06	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RSTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT YYADNVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARQPYWFAGYMDYWGQGTLV TVSS
358	SRP1848-G07	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI HSTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT WYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARYPFWFAGYMDYWGQGTLV TVSS

[0801]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
359	SRP1848-G09	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RGTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT FYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARHEYWFSGYMDYWGQGTLV TVSS
360	SRP1848-G10	VH		EVQLVESGGGLVQPGSSLRLSCAASGFNI RSTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT YYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARYPYWFAGYIDYWGQGTLV TVSS
361	SRP1848-G11	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI SSTDIHWVRQAPGKGLEWVAYITPAGGAT WYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARYPYWFSGYMDYWGQGTLV TVSS
362	SRP1848-H01	VH		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI RTQSIHWVRQAPGKGLEWIGDIFPIDGIT DYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSWSWPSGMDYYLDYWGQ GTLVTVSS
363	SRP2060-E10	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSL STFGMGVGWVRQAPGKGLEWVSHIWWDDD KYYHPALKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSL RAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVW GQGTTVTVSS
364	SRP2060-E05	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSL STFGMGVGWVRQAPGKGLEWVSHIWWDDD KYYHPALKGRFTVSKDNSKNTVYLQMNSL RAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVW GQGTTVTVSS
365	SRP2060-B01	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCALSGFSL STFGMGVGWVRQATGKGLEWVSHIWWDDD KYYHPALKGRFTISKDNSKNTVHLQMNSL RAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVW GQGTTVTVSS
366	SRP2060-A06	VH		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSL STFGMGVGWVRQAPGKGLEWVGHIWWDDD KYYYPALKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSL RAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFDVW GQGTTVTVSS

[0802]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
367	曲妥珠单抗	VL		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
368	H6D1-LC4	VL		EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDI NSYLSWYQQKPGQAPRLLIYRANRLVDGI PARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYY CLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
369	H6D1-LC5	VL		DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKASQDI NSYLSWYQQKPGKAPKLLIYRANRLVDGV PSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYY CLQYDEFPYTFGGGTKVEIK
370	人IgG1 HC恒定			ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
371	人 IgG LC 恒定 Cκ (kappa)			RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
372	小鼠 IgG1 HC 恒定			AKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLV KGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQ SDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNVAHP ASSTKVDKKIVPRDCGCKPCICTVPEVSS VFIFPPKPKDVLTITLTPKVTCVVVDISK DDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTQPREEQFN STFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSA AFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPK EQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQWN GQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQ KSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTEKSLS HSPG

[0803]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
373	小鼠IgG LC恒定Cκ (kappa)			RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYPKDINVKWKIDGSERQNGVLNSWTD QDSKDSTYSMSSTLTLTKDEYERHNSYTC EATHKTSTSPIVKSFNRNEC
374	κ LC			HMTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
375	λ(Lambda) LD			GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCL ISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTP SKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS
376	FlagHis标签			GSGDYKDDDDKGSGHHHHHH
377	连接体			GGGGSGGGGSGGGGS
378	连接体			AAGSDQEPKSS
379	1848-B10-VH-(G4S)3-VL	scFv		MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFN TTTKSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPRDGI TDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGWHWRSGYSYYLDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
380	1848-B10-VL-(G4S)3-VH	scFv		MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNTTTKSIHWVRQAPGKGLEWVGEI YPRDGITDYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARGGWHWRSGYSY YLDYWGQGTLVTVSS

[0804]

SEQ ID NO:	分子	区域	方案	序列
381	1848-B10-VH-(G4S)3-VL	scFv-Fc		MEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFN TTTKSIHWVRQAPGKGLEWVGEIYPRDGI TDYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARGGWHWRSGYSYYLDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGV PSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQHYTTPPTFGQGTKVEIKAAGSDQEPK SSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
382	1848-B10-VL-(G4S)3-VH	scFv-Fc		MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQD VNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATY YCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGGGSGGG GSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC AASGFNTTTKSIHWVRQAPGKGLEWVGEI YPRDGITDYADSVKGRFTISADTSKNTAY LQMNSLRAEDTAVYYCARGGWHWRSGYSY YLDYWGQGTLVTVSSAAGSDQEPKSSDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0805] 等效物

[0806] 本发明以上阐述的内容可包括具有独立效用的多个不同的发明。尽管已以其优选形式公开了这些发明中的每一个,但本发明公开和示出的特定实施方案不应视为局限用意,因为各种变体均有可能。本发明的主题包括在本发明中公开的各种元件/元素、特征、功能和/或性质的所有新颖及非显而易见的组合和次组合。下列权利要求项特别指出某些被视为新颖及非显而易见的组合及次组合。以特征、功能、元件和/或性质的其他组合及次组合体现的发明可在本申请案、主张本申请案的优先权的申请案或相关申请案中主张。此权利要求项不论是否关于不同发明或关于相同发明且不论范畴相较于原始权利要求项是否更广、更窄、相等或不同,亦被视为包括在本发明的发明主题内。

[0807] 在不脱离本发明范围情况下,可将本发明或附图中所述的任何实施方案的一个或多个特征与本发明或附图中所述的任何其他实施方案的一个或多个特征组合。

[0808] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本发明,如同每个单独的出版物或专利申请均被具体地和单独地指出通过引用并入。尽管出于清楚理解的目的已通过图示和示例的方式对上述发明进行了详细描述,但根据本发明教导,对于本领域的普通技术人员而言显而易见的是,在不脱离所附权利要求的精神或范围情况下,可对其进行某些改变/变化和修改/修饰。

序列表

<110> SUTRO BIOPHARMA, INC.
STAFFORD, Ryan
YAM, Alice
LI, Xiaofan
YIN, Gang
KLINE, Toni
ABRAHAMS, Cristina
DE ALMEIDA, Venita

<120> 抗叶酸受体α抗体偶联物和其用途

<130> 108843.00171

<150> US 62/560,064
<151> 2017-09-18

<160> 382

<170> PatentIn 版本 3.5

[0001] <210> 1
<211> 257
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<220>
<221> 尚未归类的特征（misc_feature）
<223> 人叶酸受体α（hFOLR1）

<400> 1

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

```
Lys Arg His Phe Ile Gln Asp Thr Cys Leu Tyr Glu Cys Ser Pro Asn
            100                 105                 110
Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
        115                 120                 125
Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Gln Trp Trp Glu
    130                 135                 140
Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp
145                 150                 155                 160
Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Ala Val Gly Ala Ala Cys Gln
                165                 170                 175
Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
            180                 185                 190
Trp Thr His Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
        195                 200                 205
Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
    210                 215                 220
Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
225                 230                 235                 240
Ala Trp Pro Phe Leu Leu Ser Leu Ala Leu Met Leu Leu Trp Leu Leu
                245                 250                 255
Ser
```

[0002]

```
<210>  2
<211>  257
<212>  PRT
<213>  食蟹猕猴（Macaca fascicularis）

<220>
<221>  尚未归类的特征（misc_feature）
<223>  食蟹猕猴叶酸受体 α

<400>  2

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

```
            100                 105                 110
Leu Gly Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg
        115                 120                 125
Val Leu Asn Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Glu Arg Trp Trp Glu
    130                 135                 140
Asp Cys Arg Thr Ser Tyr Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp
145                 150                 155                 160
Asn Trp Thr Ser Gly Phe Asn Lys Cys Pro Val Gly Ala Ala Cys Gln
                165                 170                 175
Pro Phe His Phe Tyr Phe Pro Thr Pro Thr Val Leu Cys Asn Glu Ile
            180                 185                 190
Trp Thr Tyr Ser Tyr Lys Val Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg
        195                 200                 205
Cys Ile Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu
    210                 215                 220
Val Ala Arg Phe Tyr Ala Ala Ala Met Ser Gly Ala Gly Pro Trp Ala
225                 230                 235                 240
Ala Trp Pro Leu Leu Leu Ser Leu Ala Leu Thr Leu Leu Trp Leu Leu
                245                 250                 255
Ser
```

[0003]

```
<210>  3
<211>  255
<212>  PRT
<213>  小鼠 (Mus musculus)

<220>
<221>  尚未归类的特征 (misc_feature)
<223>  鼠叶酸受体α

<400>  3

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

Pro Trp Ile Gln Gln Val Asp Gln Ser Trp Arg Lys Glu Arg Ile Leu
115 120 125
Asp Val Pro Leu Cys Lys Glu Asp Cys Gln Gln Trp Trp Glu Asp Cys
130 135 140
Gln Ser Ser Phe Thr Cys Lys Ser Asn Trp His Lys Gly Trp Asn Trp
145 150 155 160
Ser Ser Gly His Asn Glu Cys Pro Val Gly Ala Ser Cys His Pro Phe
165 170 175
Thr Phe Tyr Phe Pro Thr Ser Ala Ala Leu Cys Glu Glu Ile Trp Ser
180 185 190
His Ser Tyr Lys Leu Ser Asn Tyr Ser Arg Gly Ser Gly Arg Cys Ile
195 200 205
Gln Met Trp Phe Asp Pro Ala Gln Gly Asn Pro Asn Glu Glu Val Ala
210 215 220
Arg Phe Tyr Ala Glu Ala Met Ser Gly Ala Gly Phe His Gly Thr Trp
225 230 235 240
Pro Leu Leu Cys Ser Leu Ser Leu Val Leu Leu Trp Val Ile Ser
245 250 255

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0004]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 4

Gly Phe Asn Ile Thr Arg Tyr
1 5

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A02, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 5

Gly Phe Asn Ile Ser Gly Phe
1 5

<210> 6

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 6

Gly Phe Asn Ile Asp Gln Ser
1 5

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 7

[0005] Gly Phe Asn Ile Gly Asn Ser
1 5

<210> 8
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 8

Gly Phe Asn Ile Gly Tyr His
1 5

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 9

Gly Ser Asn Ile Arg Lys His
1 5

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 10

Gly Phe Asn Ile Arg Lys Gln
1 5

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0006]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 11

Gly Phe Asn Ile Arg Lys Tyr
1 5

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 12

Gly Phe Asn Ile Arg Asn Tyr
1 5

<210> 13
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B03, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 13

Gly Phe Asn Ile Ser Met Lys
1 5

<210> 14
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 14

Ser Phe Asn Ile Ser Asn His
1 5

[0007]

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 15

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 16

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 17

Gly Phe Asn Ile Ser Arg Phe
1 5

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0008] <223> 合成的：SRP1848-B09, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 18

Gly Phe Asn Ile Thr Asn Tyr
1 5

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 19

Gly Phe Asn Thr Thr Thr Lys
1 5

<210> 20
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 20

Gly Phe Asn Ile Gly Asn Asn
1 5

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 21

Gly Phe Asn Ile Gly Asn Ser
1 5

[0009]

<210> 22
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C03, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 22

Gly Phe Asn Ile Gly Val Tyr
1 5

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 23

Gly Phe Asn Ile Arg His Tyr
1 5

<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 24

Gly Phe Asn Ile Arg Lys Tyr
1 5

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

[0010]

<400> 25

Gly Phe Asn Ile Arg Lys Tyr
1 5

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 26

Gly Phe Asn Ile Arg Thr Tyr
1 5

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 27

Gly Phe Asn Ile Ser His Asn
1 5

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D03, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 28

Gly Phe Asn Ile Arg Tyr Phe
1 5

<210> 29
[0011] <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 29

Gly Phe Asn Ile Ser His Tyr
1 5

<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 30

Gly Phe Asn Ile Ser Ile Ser

1 5

<210> 31
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 31

Gly Phe Asn Ile Ser Lys Tyr
1 5

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

[0012]

<400> 32

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 33

Gly Phe Asn Ile Ser Arg Asn
1 5

<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 34

Gly Phe Asn Ile Thr Asn Lys
1 5

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 35

Gly Phe Asn Ile Gly Lys Tyr
1 5

[0013]

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E03, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 36

Gly Phe Asn Ile Gly Asn Tyr
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 37

Gly Phe Asn Ile Gly Val Tyr
1 5

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 38

Gly Phe Asn Ile Asn Arg Tyr
1 5

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 39

[0014]

Gly Phe Asn Ile Arg Lys Ser
1 5

<210> 40
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 40

Gly Phe Asn Ile Arg Thr Tyr
1 5

<210> 41
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP1848-F02, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 41

Gly Phe Asn Ile Arg Thr Tyr
1 5

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 42

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Tyr
1 5

<210> 43
<211> 7
[0015] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 43

Gly Phe Asn Ile Ser Lys Ser
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 44

Gly Phe Asn Ile Ser Leu Ser
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 45

Gly Phe Asn Ile Ser Asn His
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 46

[0016]

Gly Phe Asn Ile Ser Asn His
1 5

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 47

Gly Phe Asn Ile Ser Asn His
1 5

<210> 48
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 48

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 49
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 49

Gly Phe Asn Ile Ser Asn Asn
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0017]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 50

Gly Phe Asn Ile Ser Arg His
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G03, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 51

Gly Phe Asn Ile Ser Thr Tyr
1 5

<210> 52

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 52

Gly Phe Asn Ile His Ser Thr
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 53

[0018] Gly Phe Asn Ile Arg Ser Thr
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 54

Gly Phe Asn Ile His Ser Thr
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 55

Gly Phe Asn Ile Arg Gly Thr
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 56

Gly Phe Asn Ile Arg Ser Thr
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0019]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 57

Gly Phe Asn Ile Ser Ser Thr
1 5

<210> 58
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 58

Gly Phe Asn Ile Arg Thr Gln
1 5

<210> 59
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E10, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 59

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 60

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met
1 5

[0020]

<210> 61
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 61

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met
1 5

<210> 62
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06, CDR-H1, 柯西亚（Chothia）

<400> 62

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe Gly Met
1 5

<210> 63
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 63

Arg Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 64
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0021] <223> 合成的：SRP1848-A02, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 64

Gly Phe Arg Ile His
1 5

<210> 65
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 65

Gln Ser Ser Ile His
1 5

<210> 66
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 66

Asn Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 67
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 67

Tyr His Ser Ile His
1 5

[0022]

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 68

Lys His Ser Ile His
1 5

<210> 69
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 69

Lys Gln Ser Ile His
1 5

<210> 70
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 70

Lys Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 71
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

[0023]

<400> 71

Asn Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 72
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B03, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 72

Met Lys Tyr Ile His
1 5

<210> 73
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 73

Asn His Ser Ile His
1 5

<210> 74
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 74

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 75
[0024] <211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 75

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 76
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 76

Arg Phe Tyr Ile His

1 5

<210> 77
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B09, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 77

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

[0025]

<400> 78

Thr Lys Ser Ile His
1 5

<210> 79
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 79

Asn Asn Ser Ile His
1 5

<210> 80
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 80

Asn Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C03, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 81

Val Tyr Ser Ile His
1 5

[0026]

<210> 82
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 82

His Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 83
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 83

Lys Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 84

Lys Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 85
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 85

[0027]

Thr Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 86
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 86

His Asn Tyr Ile His
1 5

<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP1848-D03, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 87

Tyr Phe Ser Ile His
1 5

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 88

His Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 89
<211> 5
[0028] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 89

Ile Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 90

Lys Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 91
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 91

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 92
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 92

[0029]

Arg Asn Ser Ile His
1 5

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 93

Asn Lys Tyr Ile His
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 94

Lys Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E03, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 95

Asn Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0030]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 96

Val Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 97

Arg Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 98

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 98

Lys Ser Ser Ile His
1 5

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 99

[0031] Thr Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F02, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 100

Thr Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 101

Asn Tyr Ser Ile His
1 5

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 102

Lys Ser Ser Ile His
1 5

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0032]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 103

Leu Ser Tyr Ile His
1 5

<210> 104
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 104

Asn His Ser Ile His
1 5

<210> 105
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 105

Asn His Ser Ile His
1 5

<210> 106
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 106

Asn His Tyr Ile His
1 5

[0033]

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

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 107

Asn Asn Ser Ile His
1 5

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 108

Asn Asn Tyr Ile His
1 5

<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 109

Arg His Ser Ile His
1 5

<210> 110
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0034] <223> 合成的：SRP1848-G03, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 110

Thr Tyr Tyr Ile His
1 5

<210> 111
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 111

Ser Thr Asp Ile His
1 5

<210> 112
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 112

Ser Thr Asp Ile His
1 5

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 113

Ser Thr Asp Ile His
1 5

[0035]

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 114

Gly Thr Asp Ile His
1 5

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 115

Ser Thr Asp Ile His
1 5

<210> 116
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 116

Ser Thr Asp Ile His
1 5

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

[0036]

<400> 117

Thr Gln Ser Ile His
1 5

<210> 118
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E10, CDR-H1, 卡巴（Kabat）

<400> 118

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05，CDR-H1，卡巴（Kabat）

<400> 119

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01，CDR-H1，卡巴（Kabat）

<400> 120

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 121
[0037] <211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06，CDR-H1，卡巴（Kabat）

<400> 121

Thr Phe Gly Met Gly Val Gly
1 5

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01，CDR-H2，柯西亚（Chothia）

<400> 122

Leu Pro Glu Ser Gly Gly

1 5

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A02, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 123

Tyr Pro Glu Ser Gly Ala
1 5

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

[0038]

<400> 124

Tyr Pro Val Asp Gly Thr
1 5

<210> 125
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 125

Thr Pro Ile Asp Gly Asn
1 5

<210> 126
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 126

Phe Pro Val Asp Gly Thr
1 5

<210> 127
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 127

Tyr Pro Asn Asp Gly Thr
1 5

<210> 128
[0039] <211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 128

Phe Pro Asn Asp Gly Thr
1 5

<210> 129
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 129

Phe Pro Ile Asp Asp Ile

1 5

<210> 130
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 130

Tyr Pro Val Asp Gly Ile
1 5

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B03, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

[0040]

<400> 131

Thr Pro Ile Asp Gly Met
1 5

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 132

Tyr Pro Val Asp Gly Ile
1 5

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 133

Ser Pro Ile Asp Gly Tyr
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 134

Thr Pro Ile Asp Gly Tyr
1 5

[0041]

<210> 135
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 135

Ser Pro Tyr Asp Gly Phe
1 5

<210> 136
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B09, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 136

Thr Pro Val Asp Gly Tyr
1 5

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 137

Tyr Pro Arg Asp Gly Ile
1 5

<210> 138
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 138

[0042]

Ser Pro Ile Asp Gly Phe
1 5

<210> 139
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 139

Thr Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP1848-C03, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 140

Tyr Pro Ile Asp Gly Asn
1 5

<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 141

Tyr Pro Gly Pro Gly Asn
1 5

<210> 142
<211> 6
[0043] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 142

Phe Pro Ile Asp Gly Ile
1 5

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 143

Phe Pro Ile Asp Gly Ile
1 5

<210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 144

Ser Pro Ile Asp Gly Tyr
1 5

<210> 145
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 145

[0044]

Thr Pro Gln Asp Gly Tyr
1 5

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D03, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 146

Phe Pro Asn Asp Gly Ser
1 5

<210> 147
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 147

Tyr Pro Arg Asp Gly Ile
1 5

<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 148

Ser Pro Ile Asp Gly Tyr
1 5

<210> 149
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0045]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 149

Ser Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 150

Ser Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

<210> 151

<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 151

Ser Pro Asn Asp Gly Thr
1 5

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 152

[0046] Thr Pro Phe Asp Gly Phe
1 5

<210> 153
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 153

Tyr Pro Asn Asp Gly Asn
1 5

<210> 154
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E03, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 154

Thr Pro Arg Asp Gly Phe
1 5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 155

Thr Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

[0047]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 156

Thr Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

<210> 157
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 157

Phe Pro Tyr Asp Gly Ser
1 5

<210> 158
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 158

Phe Pro Asn Asp Gly Thr
1 5

<210> 159
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F02, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 159

Phe Pro Asn Asp Gly Thr
1 5

[0048]

<210> 160
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 160

Tyr Pro Ile Asp Gly Ile
1 5

<210> 161
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 161

Tyr Pro Asn Asp Gly Ser
1 5

<210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 162

Ser Pro Ile Asp Gly Asn
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0049] <223> 合成的：SRP1848-F07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 163

Tyr Pro Asn Asp Gly Ile
1 5

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 164

Tyr Pro Val Asp Gly Ile
1 5

<210> 165
<211> 6
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 165

Ser Pro Leu Asp Gly Tyr
1 5

<210> 166
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 166

Phe Pro Asn Asp Gly Tyr
1 5

[0050]

<210> 167
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 167

Thr Pro Ile Asp Gly Asn
1 5

<210> 168
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 168

Ala Pro Asn Asp Gly Ser
1 5

<210> 169
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G03, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 169

Thr Pro Ser Asp Gly Phe
1 5

<210> 170
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

[0051]

<400> 170

Thr Pro Ala Gly Gly Ala
1 5

<210> 171
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 171

Thr Pro Ala Gly Gly Ala
1 5

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 172

Thr Pro Ala Gly Gly Ala
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 173

Thr Pro Ala Gly Gly Ala
1 5

<210> 174
[0052] <211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 174

Thr Pro Ala Gly Gly Ala
1 5

<210> 175
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 175

Thr Pro Ala Gly Gly Ala

1 5

<210> 176
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 176

Phe Pro Ile Asp Gly Ile
1 5

<210> 177
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E10, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

[0053]

<400> 177

Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 178
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 178

Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 179
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 179

Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 180
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06, CDR-H2, 柯西亚（Chothia）

<400> 180

Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

[0054]

<210> 181
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 181

Gly Ile Leu Pro Glu Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 182
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A02, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 182

Gly Ile Tyr Pro Glu Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 183
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 183

Val Ile Tyr Pro Val Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 184
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0055]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 184

Gly Ile Thr Pro Ile Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 185
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 185

Glu Ile Phe Pro Val Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 186

<210> 17
<211> PRT
<212> 人工序列
<213>

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 186

Ser Ile Tyr Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 187
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 187

[0056]

Ser Ile Phe Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 188
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 188

Asp Ile Phe Pro Ile Asp Asp Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 189
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 189

Glu Ile Tyr Pro Val Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 190
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B03, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 190

Gly Ile Thr Pro Ile Asp Gly Met Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

[0057]

<210> 191
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 191

Glu Ile Tyr Pro Val Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 192
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 192

Gly Ile Ser Pro Ile Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Met Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 193
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 193

Gly Ile Thr Pro Ile Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 194
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0058]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 194

Gly Ile Ser Pro Tyr Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 195
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B09, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 195

Gly Ile Thr Pro Val Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Arg Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 196
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 196

Glu Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 197
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

[0059] <400> 197

Asp Ile Ser Pro Ile Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 198
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 198

Gly Val Thr Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 199
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C03, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 199

Glu Ile Tyr Pro Ile Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 200

Glu Ile Tyr Pro Gly Pro Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

[0060]

<210> 201
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 201

Asp Ile Phe Pro Ile Asp Gly Ile Asn Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 202
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 202

Asp Ile Phe Pro Ile Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 203
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 203

Gly Ile Ser Pro Ile Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Met Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 204
<211> 17
[0061] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 204

Gly Ile Thr Pro Gln Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 205
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D03, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 205

Asp Ile Phe Pro Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 206
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 206

Glu Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 207
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0062]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 207

Gly Ile Ser Pro Ile Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 208
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 208

Gly Ile Ser Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 209

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 209

Gly Ile Ser Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

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

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 210

[0063]

Trp Ile Ser Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

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

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 211

Gly Ile Thr Pro Phe Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

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

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 212

Glu Ile Tyr Pro Asn Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

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

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E03, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 213

Gly Ile Thr Pro Arg Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

[0064]

<210> 214
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 214

Gly Ile Thr Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 215
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 215

Gly Ile Thr Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 216
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 216

Glu Ile Phe Pro Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Asn Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 217
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0065]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 217

Ser Ile Phe Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 218
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F02, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 218

Ser Ile Phe Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 219
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 219

Glu Ile Tyr Pro Ile Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 220
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

[0066] <400> 220

Glu Ile Tyr Pro Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 221
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 221

Gly Ile Ser Pro Ile Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 222
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 222

Glu Ile Tyr Pro Asn Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 223
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 223

Glu Ile Tyr Pro Val Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

[0067]

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 224

Gly Ile Ser Pro Leu Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 225
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 225

Ser Ile Phe Pro Asn Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 226
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 226

Gly Ile Thr Pro Ile Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 227
<211> 17
[0068] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 227

Trp Ile Ala Pro Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 228
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G03, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 228

Gly Ile Thr Pro Ser Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 229
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 229

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 230
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

[0069]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 230

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 231
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 231

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 232

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 232

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 233
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 233

[0070]

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 234
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 234

Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 235
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 235

Asp Ile Phe Pro Ile Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 236
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E10, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 236

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr His Pro Ala Leu Lys Gly
1 5 10 15

[0071]

<210> 237
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 237

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr His Pro Ala Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 238
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 238

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr His Pro Ala Leu Lys Gly

1 5 10 15

<210> 239
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06, CDR-H2, 卡巴（Kabat）

<400> 239

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Tyr Pro Ala Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 240
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01, CDR-H3

[0072]

<400> 240

His Ile Tyr Pro Trp Asp Trp Phe Ser Asn Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 241
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A02, CDR-H3

<400> 241

His Leu Tyr Val Trp Asp Trp Val Leu Asp His Val Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 242
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, CDR-H3

<400> 242

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 243
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, CDR-H3

<400> 243

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10 15

[0073]

<210> 244
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, CDR-H3

<400> 244

Gly Phe Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 245
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, CDR-H3

<400> 245

Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 246
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, CDR-H3

<400> 246

Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Leu Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, CDR-H3

<400> 247

[0074]

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly His Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, CDR-H3

<400> 248

Gly Phe Trp Ser Trp Pro Ser Gly Tyr Ser Tyr Phe Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 249
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP1848-B03, CDR-H3

<400> 249

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 250
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, CDR-H3

<400> 250

Gly Arg Tyr Ser Trp Arg Ala Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 251
<211> 15
[0075] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, CDR-H3

<400> 251

Gly Ser Trp Phe Trp Gln Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 252
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, CDR-H3

<400> 252

Gly Phe Trp Ser Trp Pro Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 253
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, CDR-H3

<400> 253

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 254
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B09, CDR-H3

<400> 254

[0076]

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, CDR-H3

<400> 255

Gly Gly Trp His Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, CDR-H3

<400> 256

Gly Ser Trp Ser Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, CDR-H3

<400> 257

Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 258
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0077]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C03, CDR-H3

<400> 258

Gly Ser Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 259
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, CDR-H3

<400> 259

Gly Ser Leu Ser Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 260

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, CDR-H3

<400> 260

Gly Ser Trp Ser Trp Lys Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 261
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C07, CDR-H3

<400> 261

[0078] Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 262
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, CDR-H3

<400> 262

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 263
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, CDR-H3

<400> 263

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 264
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D03, CDR-H3

<400> 264

Gly His Trp Ser Trp Pro Ser Gly Tyr Trp Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

[0079]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, CDR-H3

<400> 265

Gly Tyr Trp Phe Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, CDR-H3

<400> 266

Gly Ser Trp Ser Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 267
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, CDR-H3

<400> 267

Gly Phe Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, CDR-H3

<400> 268

Gly Ser Trp Ser Trp Arg His Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

[0080]

<210> 269
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, CDR-H3

<400> 269

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, CDR-H3

<400> 270

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 271
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, CDR-H3

<400> 271

Gly Ser Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 272
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0081] <223> 合成的：SRP1848-E03, CDR-H3

<400> 272

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly His Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 273
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, CDR-H3

<400> 273

Gly Phe Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 274
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, CDR-H3

<400> 274

Gly Thr Trp Ser Trp Pro Ser Gly His Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 275
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, CDR-H3

<400> 275

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10 15

[0082]

<210> 276
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, CDR-H3

<400> 276

Gly Ser Trp Ala Trp Arg Ala Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 277
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F02, CDR-H3

<400> 277

Gly Ser Trp Ser Trp Gln Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 278
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, CDR-H3

<400> 278

Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 279
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, CDR-H3

[0083]

<400> 279

Gly Ser Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Phe Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 280
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, CDR-H3

<400> 280

Gly Phe Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 281
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F07, CDR-H3

<400> 281

Gly Ser Trp Asp Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 282
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, CDR-H3

<400> 282

Gly Ser Trp Tyr Trp Gln Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 283
[0084] <211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, CDR-H3

<400> 283

Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 284
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, CDR-H3

<400> 284

Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 285
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, CDR-H3

<400> 285

Gly Ser Trp Tyr Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 286
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, CDR-H3

[0085]

<400> 286

Gly Ser Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Phe Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G03, CDR-H3

<400> 287

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly His Gly Tyr Phe Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, CDR-H3

<400> 288

Tyr Pro Tyr Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, CDR-H3

<400> 289

Gln Pro Tyr Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

[0086]

<210> 290
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, CDR-H3

<400> 290

Tyr Pro Phe Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 291
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, CDR-H3

<400> 291

His Glu Tyr Trp Phe Ser Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 292
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, CDR-H3

<400> 292

Tyr Pro Tyr Trp Phe Ala Gly Tyr Ile Asp Tyr
1 5 10

<210> 293
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, CDR-H3

<400> 293

[0087]

Tyr Pro Tyr Trp Phe Ser Gly Tyr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 294
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, CDR-H3

<400> 294

Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly Met Asp Tyr Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 295
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP2060-E10, CDR-H3

<400> 295

Asn His Phe Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05, CDR-H3

<400> 296

Asn His Phe Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 16
[0088] <212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01, CDR-H3

<400> 297

Asn His Phe Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asn Val
1 5 10 15

<210> 298
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06, CDR-H3

<400> 298

Asn His Phe Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 299
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：曲妥珠单抗，CDR-L1

<400> 299

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC4，CDR-L1

<400> 300

[0089]
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 301
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC5，CDR-L1

<400> 301

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser
1 5 10

<210> 302
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：曲妥珠单抗，CDR-L2

<400> 302

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser
1 5

<210> 303
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC4, CDR-L3

<400> 303

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp
1 5

<210> 304
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

[0090]

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC5, CDR-L2

<400> 304

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp
1 5

<210> 305
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：曲妥珠单抗, CDR-L3

<400> 305

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 306

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC4, CDR-L3

<400> 306

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC5, CDR-L3

<400> 307

[0091]

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 308
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A01, VH

<400> 308

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 Asn Ile Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Leu Pro Glu Ser Gly Gly Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Ile Tyr Pro Trp Asp Trp Phe Ser Asn Tyr Val Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 309
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A02, VH

<400> 309

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 Asn Ile Ser Gly Phe
20 25 30
Arg Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Gly Ile Tyr Pro Glu Ser Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
[0092] 50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Leu Tyr Val Trp Asp Trp Val Leu Asp His Val Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 310
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A04, VH

<400> 310

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 Asn Ile Asp Gln Ser

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

<210> 311
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A06, VH

[0093] <400> 311

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

<210> 312
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A07, VH

<400> 312

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

[0094]

<210> 313
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A08, VH

<400> 313

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 314
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A09, VH

<400> 314

[0095]

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

<210> 315
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-A10, VH

<400> 315

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 Asn Ile Arg Lys Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 316
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B01, VH

<400> 316

[0096]
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 Asn Ile Arg Asn Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Val Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Phe Trp Ser Trp Pro Ser Gly Tyr Ser Tyr Phe Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B03, VH

<400> 317

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

<210> 318
<211> 124
<212> PRT
[0097] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B04, VH

<400> 318

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

<210> 319
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B05, VH

<400> 319

[0098]

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

<210> 320
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B06, VH

<400> 320

```
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 Asn Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Gly Gly Ile Thr Pro Ile Asp Gly Tyr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
```

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

<210> 321
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B07, VH

<400> 321

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

[0099]

<210> 322
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B09, VH

<400> 322

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

<210> 323
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B10, VH

[0100]

<400> 323

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

<210> 324
<211> 124
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-B11, VH

<400> 324

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

[0101]

<210> 325
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C01, VH

<400> 325

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

Ala Arg Gly Ser Trp Phe Trp Arg Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 326
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C03, VH

<400> 326

[0102]

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

<210> 327
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C04, VH

<400> 327

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 Asn Ile Arg His Tyr
20 25 30

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

<210> 328
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C05, VH

<400> 328

[0103]

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

<210> 329
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的：SRP1848-C07, VH

<400> 329

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

[0104]

<210> 330
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-C10, VH

<400> 330

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

115 120

<210> 331
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D02, VH

<400> 331

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

[0105]

<210> 332
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D03, VH

<400> 332

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

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

<210> 333
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D04, VH

<400> 333

[0106]

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

<210> 334
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D05, VH

<400> 334

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

<210> 335
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

[0107] <220>
<223> 合成的：SRP1848-D07, VH

<400> 335

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

<210> 336

<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D09, VH

<400> 336

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

[0108]

<210> 337
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-D10, VH

<400> 337

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 338
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E01, VH

<400> 338

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 Asn Ile Thr Asn Lys
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
[0109]
Gly Gly Ile Thr Pro Phe Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 339
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E02, VH

<400> 339

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

<210> 340
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E03, VH

[0110]

<400> 340

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

<210> 341
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E05, VH

<400> 341

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

[0111] <210> 342
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E06, VH

<400> 342

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

100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 343
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-E07, VH

<400> 343

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 Asn Ile Arg Lys Ser
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Glu Ile Phe Pro Tyr Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Asn Val
50 55 60
[0112] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ala Trp Ser Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Ile Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 344
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F01, VH

<400> 344

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 Asn Ile Arg Thr Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

<210> 345
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F02, VH

<400> 345

[0113]
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 Asn Ile Arg Thr Tyr
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Ser Ile Phe Pro Asn Asp Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Ser Trp Gln Ala Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F04, VH

<400> 346

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

<210> 347
<211> 124
<212> PRT
[0114] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F05, VH

<400> 347

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

<210> 348
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F06, VH

<400> 348

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 Asn Ile Ser Leu Ser
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Gly Ile Ser Pro Ile Asp Gly Asn Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
[0115] Ala Arg Gly Phe Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 349
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F07, VH

<400> 349

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 Asn Ile Ser Asn His
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 350
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F08, VH

<400> 350

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 Gly Gly Phe Asn Ile Ser Asn His
[0116] 20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Val Glu Trp Val
35 40 45
Gly Glu Ile Tyr Pro Val Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Tyr Trp Gln Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 351
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F09, VH

<400> 351

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

<210> 352
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

[0117]

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F10, VH

<400> 352

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

<210> 353
<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-F11, VH

<400> 353

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

[0118]

<210> 354
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G01, VH

<400> 354

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

85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Ala Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Phe Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 355
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G03, VH

<400> 355

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 Asn Ile Ser Thr Tyr
20 25 30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Gly Ile Thr Pro Ser Asp Gly Phe Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
[0119] 50 55 60
Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly His Gly Tyr Phe Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G04, VH

<400> 356

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 Asn Ile His Ser Thr

20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Pro Tyr Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 357
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G06, VH

[0120] <400> 357

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 Asn Ile Arg Ser Thr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Asn Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Gln Pro Tyr Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 358
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G07, VH

<400> 358

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 Asn Ile His Ser Thr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Pro Phe Trp Phe Ala Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

[0121]

<210> 359
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G09, VH

<400> 359

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 Asn Ile Arg Gly Thr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Glu Tyr Trp Phe Ser Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 360
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G10, VH

<400> 360

[0122]

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

<210> 361
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-G11, VH

<400> 361

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 Asn Ile Ser Ser Thr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Thr Pro Ala Gly Gly Ala Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Tyr Pro Tyr Trp Phe Ser Gly Tyr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 362
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP1848-H01, VH

<400> 362

[0123]
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 Asn Ile Arg Thr Gln
20 25 30
Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Phe Pro Ile Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Trp Ser Trp Pro Ser Gly Met Asp Tyr Tyr Leu Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 363
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E10, VH

<400> 363

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

<210> 364
<211> 126
<212> PRT
[0124] <213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-E05, VH

<400> 364

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

<210> 365
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-B01, VH

<400> 365

[0125]

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

<210> 366
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：SRP2060-A06, VH

<400> 366

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

65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Gly Arg Asn His Phe Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr
100 105 110
Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 367
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：曲妥珠单抗，VL

<400> 367

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 Val Asn 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 Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Arg 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 His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0126]

<210> 368
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC4，VL

<400> 368

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

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

<210> 369
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：H6D1-LC5, VL

<400> 369

[0127]
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 370
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人（Homo sapiens）

<220>
<221> 尚未归类的特征（misc_feature）
<223> 人 IgG1 HC 恒定

<400> 370

[0128]

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 371
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人 (Homo sapiens)

<220>
<221> 尚未归类的特征 (misc_feature)
<223> 人 IgG LC 恒定 Cκ (kappa)

<400> 371

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

[0129]

<210> 372
<211> 323
<212> PRT
<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>
<221> 尚未归类的特征 (misc_feature)
<223> 小鼠 IgG1 HC 恒定

<400> 372

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

65 70 75 80
Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95
Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
100 105 110
Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
115 120 125
Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser
130 135 140
Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu
145 150 155 160
Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
165 170 175
Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn
180 185 190
Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro
195 200 205
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln
210 215 220
Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val
225 230 235 240
Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val
245 250 255
[0130] Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln
260 265 270
Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn
275 280 285
Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300
Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320
Ser Pro Gly

<210> 373
<211> 107
<212> PRT
<213> 小鼠 (Mus musculus)

<220>
<221> 尚未归类的特征 (misc_feature)
<223> 小鼠 IgG LC 恒定 C κ (kappa)

<400> 373

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu

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

<210> 374
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：κ (kappa) LC

[0131]
<400> 374

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

<210> 375
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：λ (Lambda) LD

<400> 375

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

<210> 376
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

[0132]

<220>
<223> 合成的：FlagHis 标签

<400> 376

Gly Ser Gly Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Gly Ser Gly His His
1 5 10 15
His His His His
20

<210> 377
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：连接体

<400> 377

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 378
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：连接体

<400> 378

Ala Ala Gly Ser Asp Gln Glu Pro Lys Ser Ser
1 5 10

<210> 379
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：1848-B10-VH-(G4S)3-VL, scFv

<400> 379

[0133]

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

180 185 190
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 380
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：1848-B10-VL-(G4S)3-VH, scFv

<400> 380

[0134]
Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
20 25 30
Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
85 90 95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
115 120 125
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
130 135 140
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Thr Thr Thr Lys Ser Ile His Trp Val
145 150 155 160
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Glu Ile Tyr Pro
165 170 175
Arg Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
180 185 190
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Trp
210 215 220
His Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 381
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：1848-B10-VH-(G4S)3-VL, scFv-Fc

<400> 381

[0135]

Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Thr Thr Thr
20 25 30
Lys Ser Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Gly Glu Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Gly Gly Trp His Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
180 185 190
Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln

225 230 235 240
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ala Gly Ser Asp Gln Glu Pro Lys
245 250 255
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
260 265 270
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
275 280 285
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
290 295 300
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305 310 315 320
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
325 330 335
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
340 345 350
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
355 360 365
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
370 375 380
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415
[0136] Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480
Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 382
<211> 485
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的：1848-B10-VL-(G4S)3-VH, scFv-Fc

<400> 382

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

[0137]

```
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
            20                  25                  30
Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
                85                  90                  95
Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
        115                 120                 125
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
    130                 135                 140
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Thr Thr Thr Lys Ser Ile His Trp Val
145                 150                 155                 160
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly Glu Ile Tyr Pro
                165                 170                 175
Arg Asp Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
            180                 185                 190
Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
        195                 200                 205
Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Trp
    210                 215                 220
His Trp Arg Ser Gly Tyr Ser Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ala Gly Ser Asp Gln Glu Pro Lys
                245                 250                 255
Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
            260                 265                 270
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        275                 280                 285
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    290                 295                 300
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
305                 310                 315                 320
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                325                 330                 335
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            340                 345                 350
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        355                 360                 365
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    370                 375                 380
```

[0138]

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
385 390 395 400
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
405 410 415
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
420 425 430
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
435 440 445
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
450 455 460
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
465 470 475 480
Leu Ser Pro Gly Lys
485

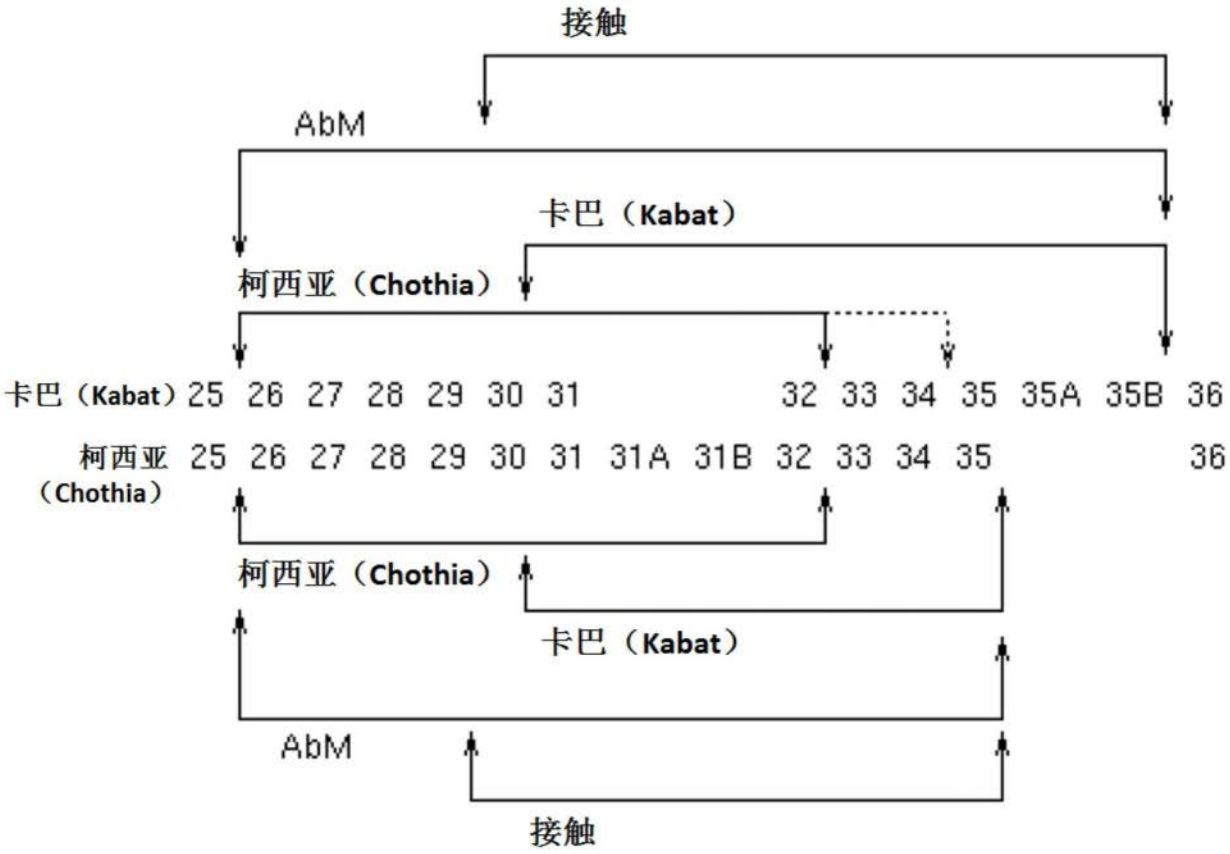

接触
AbM
卡巴（Kabat）
柯西亚（Chothia）
卡巴（Kabat） 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 35A 35B 36
柯西亚（Chothia） 25 26 27 28 29 30 31 31A 31B 32 33 34 35 36
柯西亚（Chothia）
卡巴（Kabat）
AbM
接触

图1

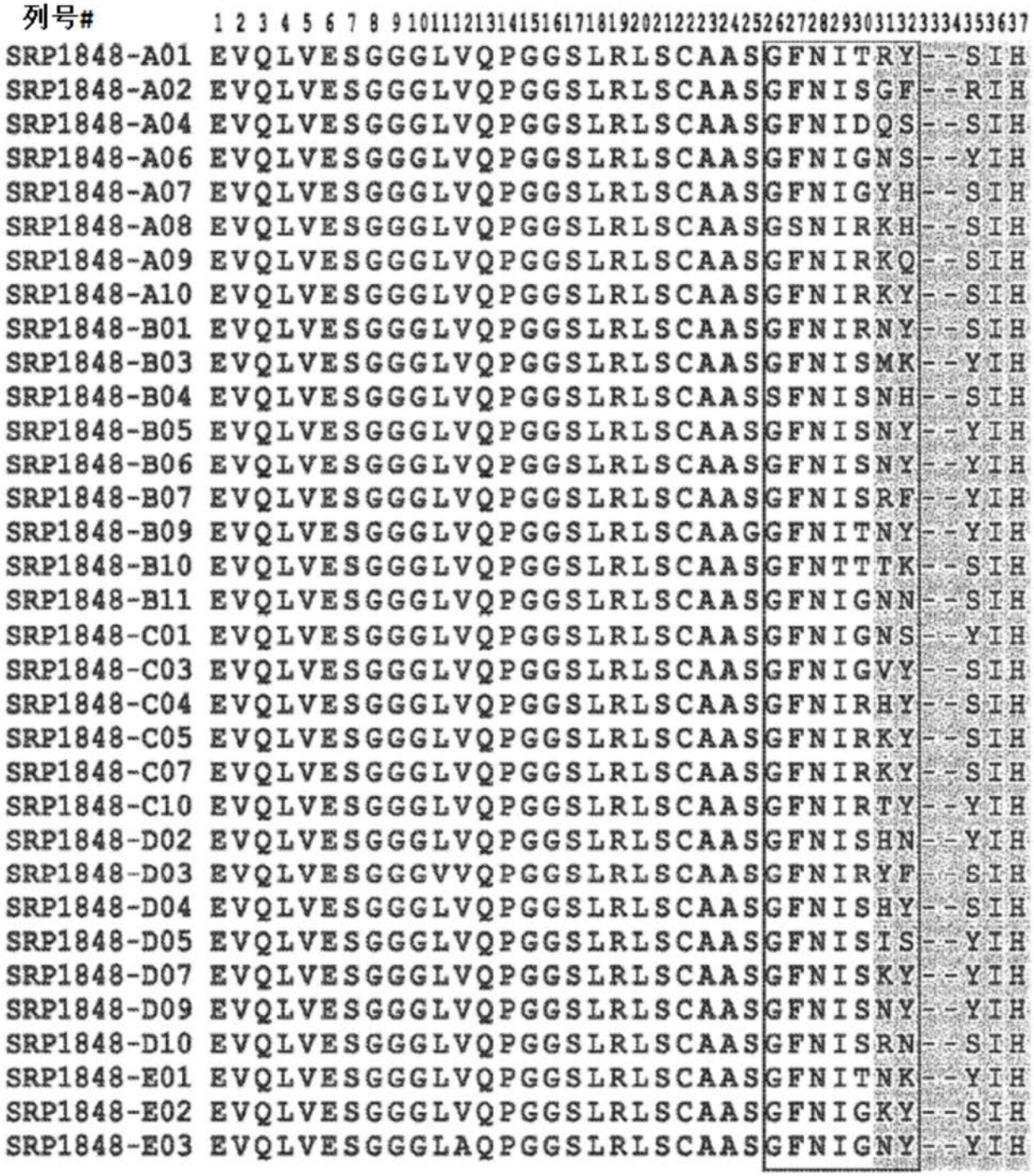

列号# 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37
SRP1848-A01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITRY--SIH
SRP1848-A02 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISGF--RIH
SRP1848-A04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDQS--SIH
SRP1848-A06 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGNS--YIH
SRP1848-A07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGYH--SIH
SRP1848-A08 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSNIRKH--SIH
SRP1848-A09 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRKQ--SIH
SRP1848-A10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRKY--SIH
SRP1848-B01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRNY--SIH
SRP1848-B03 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISMK--YIH
SRP1848-B04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFNISNH--SIH
SRP1848-B05 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNY--YIH
SRP1848-B06 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNY--YIH
SRP1848-B07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISRF--YIH
SRP1848-B09 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFNITNY--YIH
SRP1848-B10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNTTTK--SIH
SRP1848-B11 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGNN--SIH
SRP1848-C01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGNS--YIH
SRP1848-C03 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGVY--SIH
SRP1848-C04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRHY--SIH
SRP1848-C05 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRKY--SIH
SRP1848-C07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRKY--SIH
SRP1848-C10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRTY--YIH
SRP1848-D02 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISHN--YIH
SRP1848-D03 EVQLVESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFNIRYF--SIH
SRP1848-D04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISHY--SIH
SRP1848-D05 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISIS--YIH
SRP1848-D07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKY--YIH
SRP1848-D09 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNY--YIH
SRP1848-D10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISRN--SIH
SRP1848-E01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNITNK--YIH
SRP1848-E02 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIGKY--SIH
SRP1848-E03 EVQLVESGGGLAQPGGSLRLSCAASGFNIGNY--YIH

图2

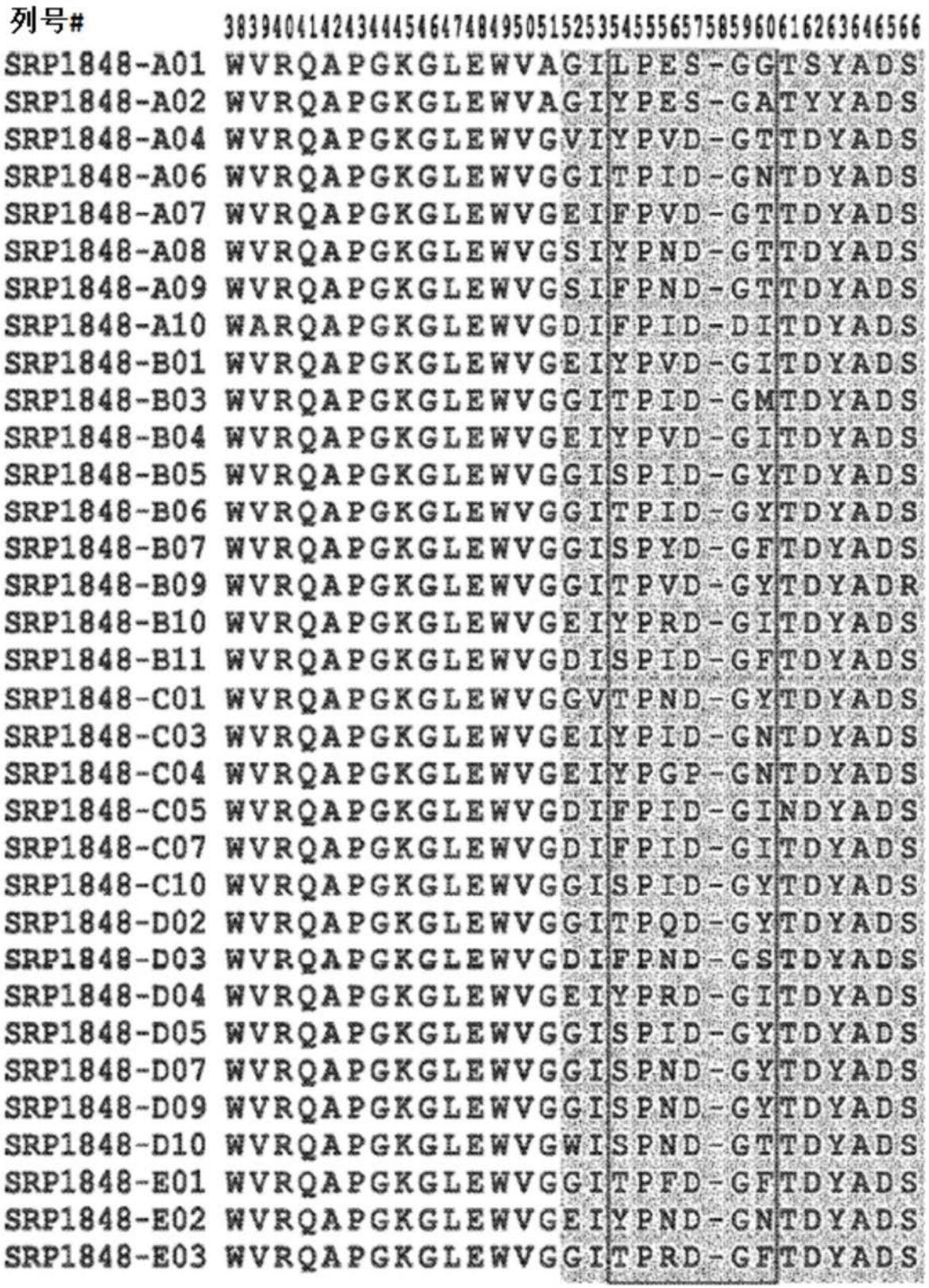

列号# 383940414243444546474849505152535455565758596061626364656
SRP1848-A01 WVRQAPGKGLEWVAGILPES-GGTSYADS
SRP1848-A02 WVRQAPGKGLEWVAGIYPES-GATYYADS
SRP1848-A04 WVRQAPGKGLEWVGVIYPVD-GTTDYADS
SRP1848-A06 WVRQAPGKGLEWVGGITPID-GNTDYADS
SRP1848-A07 WVRQAPGKGLEWVGEIFPVD-GTTDYADS
SRP1848-A08 WVRQAPGKGLEWVGSIYPND-GTTDYADS
SRP1848-A09 WVRQAPGKGLEWVGSIFPND-GTTDYADS
SRP1848-A10 WARQAPGKGLEWVGDIFPID-DITDYADS
SRP1848-B01 WVRQAPGKGLEWVGEIYPVD-GITDYADS
SRP1848-B03 WVRQAPGKGLEWVGGITPID-GMTDYADS
SRP1848-B04 WVRQAPGKGLEWVGEIYPVD-GITDYADS
SRP1848-B05 WVRQAPGKGLEWVGGISPID-GYTDYADS
SRP1848-B06 WVRQAPGKGLEWVGGITPID-GYTDYADS
SRP1848-B07 WVRQAPGKGLEWVGGISPYD-GFTDYADS
SRP1848-B09 WVRQAPGKGLEWVGGITPVD-GYTDYADR
SRP1848-B10 WVRQAPGKGLEWVGEIYPRD-GITDYADS
SRP1848-B11 WVRQAPGKGLEWVGDISPID-GFTDYADS
SRP1848-C01 WVRQAPGKGLEWVGGVTPND-GYTDYADS
SRP1848-C03 WVRQAPGKGLEWVGEIYPID-GNTDYADS
SRP1848-C04 WVRQAPGKGLEWVGEIYPGP-GNTDYADS
SRP1848-C05 WVRQAPGKGLEWVGDIFPID-GINDYADS
SRP1848-C07 WVRQAPGKGLEWVGDIFPID-GITDYADS
SRP1848-C10 WVRQAPGKGLEWVGGISPID-GYTDYADS
SRP1848-D02 WVRQAPGKGLEWVGGITPQD-GYTDYADS
SRP1848-D03 WVRQAPGKGLEWVGDIFPND-GSTDYADS
SRP1848-D04 WVRQAPGKGLEWVGEIYPRD-GITDYADS
SRP1848-D05 WVRQAPGKGLEWVGGISPID-GYTDYADS
SRP1848-D07 WVRQAPGKGLEWVGGISPND-GYTDYADS
SRP1848-D09 WVRQAPGKGLEWVGGISPND-GYTDYADS
SRP1848-D10 WVRQAPGKGLEWVGWISPND-GTTDYADS
SRP1848-E01 WVRQAPGKGLEWVGGITPFD-GFTDYADS
SRP1848-E02 WVRQAPGKGLEWVGEIYPND-GNTDYADS
SRP1848-E03 WVRQAPGKGLEWVGGITPRD-GFTDYADS

图2(续)

列号#	67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99100
SRP1848-A01	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A02	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A04	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A06	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A07	VKGRFTISADTSKNTAYLHMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A08	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A09	VKGRFTISADTSKNTAYLQVNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A10	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-A10	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B01	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B03	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B04	MKGRFTISADTSKNTAYLQMSSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B05	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B07	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B09	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B10	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-B11	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C01	VKGRFTISADTSKNTTYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C03	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C04	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C05	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C07	MKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-C10	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-D02	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNRLRAEDTAVYYCA
SRP1848-D03	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEETAVYYCA
SRP1848-D04	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLSAEDTAVYYCA
SRP1848-D05	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-D07	VKGRFAISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-D09	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-D10	VKGRFTISADGSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-E01	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-E02	VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCA
SRP1848-E03	VKGRFTISADTSKNTAYLQVNSLRAEDTAVYYCA

图2(续)

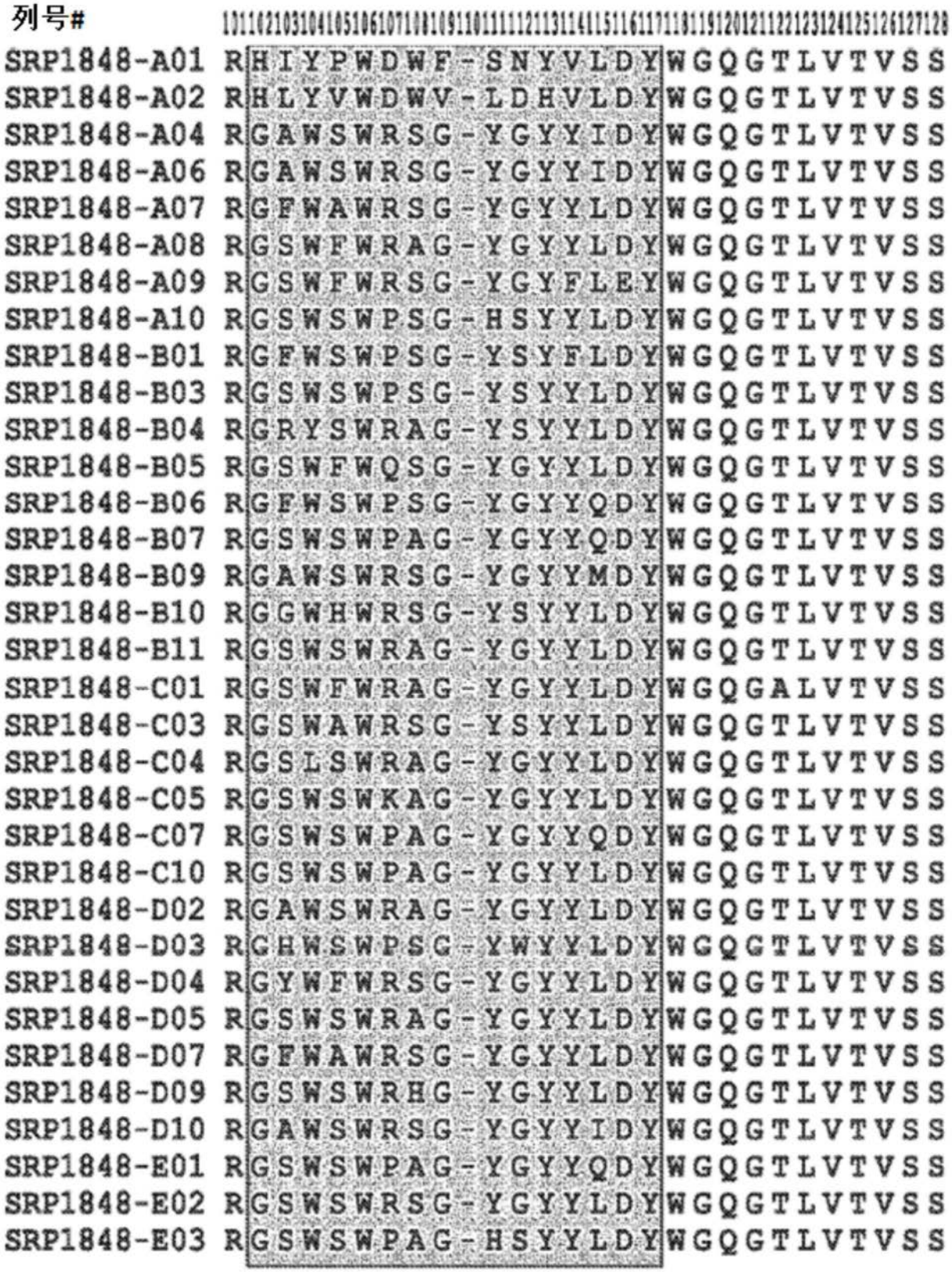

列号#
SRP1848-A01 RHIYPWDWF-SNYVLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A02 RHLYVWDWV-LDHVLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A04 RGAWSWRSG-YGYYIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A06 RGAWSWRSG-YGYYIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A07 RGFWAWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A08 RGSWFWRAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A09 RGSWFWRSG-YGYFLEYWGQGTLVTVSS
SRP1848-A10 RGSWSWPSG-HSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B01 RGFWSWPSG-YSYFLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B03 RGSWSWPSG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B04 RGRYSWRAG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B05 RGSWFWQSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B06 RGFWSWPSG-YGYYQDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B07 RGSWSWPAG-YGYYQDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B09 RGAWSWRSG-YGYYMDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B10 RGGWHWRSG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-B11 RGSWSWRAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-C01 RGSWFWRAG-YGYYLDYWGQGALVTVSS
SRP1848-C03 RGSWAWRSG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-C04 RGSLSWRAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-C05 RGSWSWKAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-C07 RGSWSWPAG-YGYYQDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-C10 RGSWSWPAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D02 RGAWSWRAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D03 RGHWSWPSG-YWYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D04 RGYWFWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D05 RGSWSWRAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D07 RGFWAWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D09 RGSWSWRHG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-D10 RGAWSWRSG-YGYYIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-E01 RGSWSWPAG-YGYYQDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-E02 RGSWSWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-E03 RGSWSWPAG-HSYYLDYWGQGTLVTVSS

图2(续)

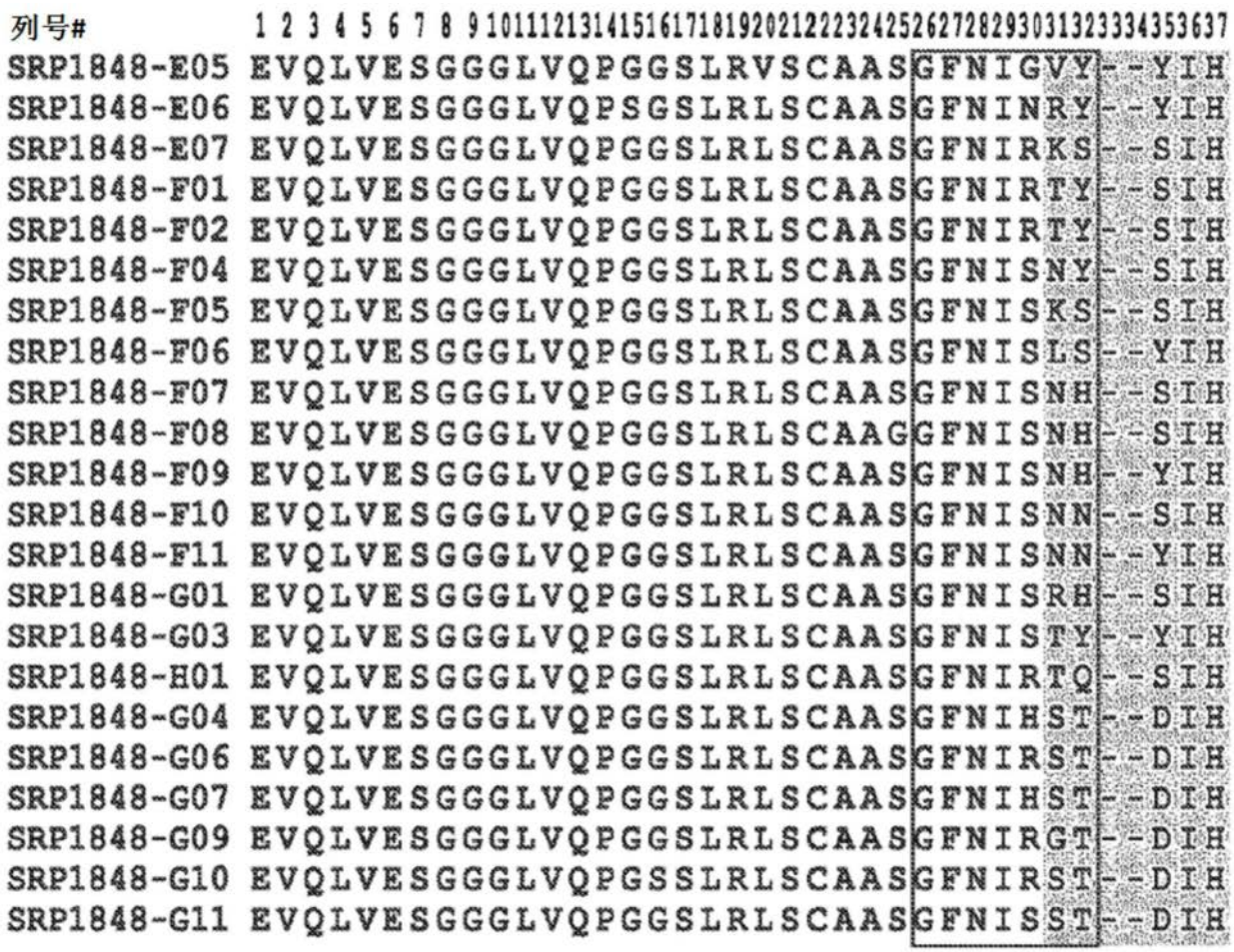

列号# 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37
SRP1848-E05 EVQLVESGGGLVQPGGSLRVSCAASGFNIGVY--YIH
SRP1848-E06 EVQLVESGGGLVQPSGSLRLSCAASGFNINRY--YIH
SRP1848-E07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRKS--SIH
SRP1848-F01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRTY--SIH
SRP1848-F02 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRTY--SIH
SRP1848-F04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNY--SIH
SRP1848-F05 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKS--SIH
SRP1848-F06 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISLS--YIH
SRP1848-F07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNH--SIH
SRP1848-F08 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAGGFNISNH--SIH
SRP1848-F09 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNH--YIH
SRP1848-F10 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNN--SIH
SRP1848-F11 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISNN--YIH
SRP1848-G01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISRH--SIH
SRP1848-G03 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISTY--YIH
SRP1848-H01 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRTQ--SIH
SRP1848-G04 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHST--DIH
SRP1848-G06 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRST--DIH
SRP1848-G07 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIHST--DIH
SRP1848-G09 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIRGT--DIH
SRP1848-G10 EVQLVESGGGLVQPGSSLRLSCAASGFNIRST--DIH
SRP1848-G11 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISST--DIH

图3

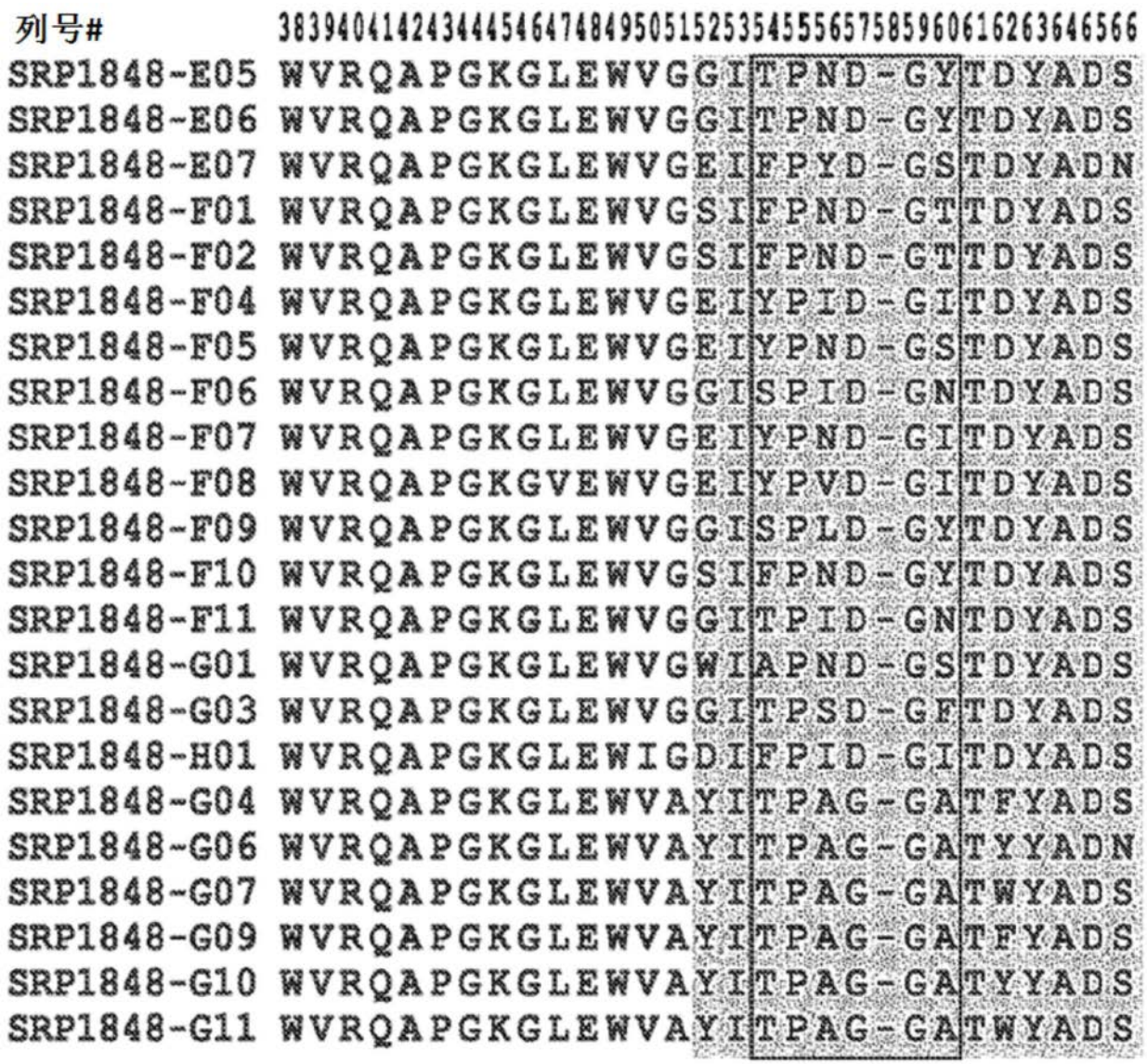

列号# 383940414243444546474849505152535455565758596061626364656 6
SRP1848-E05 WVRQAPGKGLEWVGGITPND-GYTDYADS
SRP1848-E06 WVRQAPGKGLEWVGGITPND-GYTDYADS
SRP1848-E07 WVRQAPGKGLEWVGEIFPYD-GSTDYADN
SRP1848-F01 WVRQAPGKGLEWVGSIFPND-GTTDYADS
SRP1848-F02 WVRQAPGKGLEWVGSIFPND-GTTDYADS
SRP1848-F04 WVRQAPGKGLEWVGEIYPID-GITDYADS
SRP1848-F05 WVRQAPGKGLEWVGEIYPND-GSTDYADS
SRP1848-F06 WVRQAPGKGLEWVGGISPID-GNTDYADS
SRP1848-F07 WVRQAPGKGLEWVGEIYPND-GITDYADS
SRP1848-F08 WVRQAPGKGVEWVGEIYPVD-GITDYADS
SRP1848-F09 WVRQAPGKGLEWVGGISPLD-GYTDYADS
SRP1848-F10 WVRQAPGKGLEWVGSIFPND-GYTDYADS
SRP1848-F11 WVRQAPGKGLEWVGGITPID-GNTDYADS
SRP1848-G01 WVRQAPGKGLEWVGWIAPND-GSTDYADS
SRP1848-G03 WVRQAPGKGLEWVGGITPSD-GFTDYADS
SRP1848-H01 WVRQAPGKGLEWIGDIFPID-GITDYADS
SRP1848-G04 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATFYADS
SRP1848-G06 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATYYADN
SRP1848-G07 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATWYADS
SRP1848-G09 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATFYADS
SRP1848-G10 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATYYADS
SRP1848-G11 WVRQAPGKGLEWVAYITPAG-GATWYADS

图3(续)

列号#	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
SRP1848-E05	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-E06	V	E	G	R	F	T	T	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-E07	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F01	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F02	V	K	G	R	L	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F04	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F05	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F06	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F07	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	S	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F08	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	R	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F09	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F10	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-F11	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	M	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G01	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G03	V	K	G	R	S	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-H01	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G04	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G06	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G07	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G09	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G10	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A
SRP1848-G11	V	K	G	R	F	T	I	S	A	D	T	S	K	N	T	A	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A

图3(续)

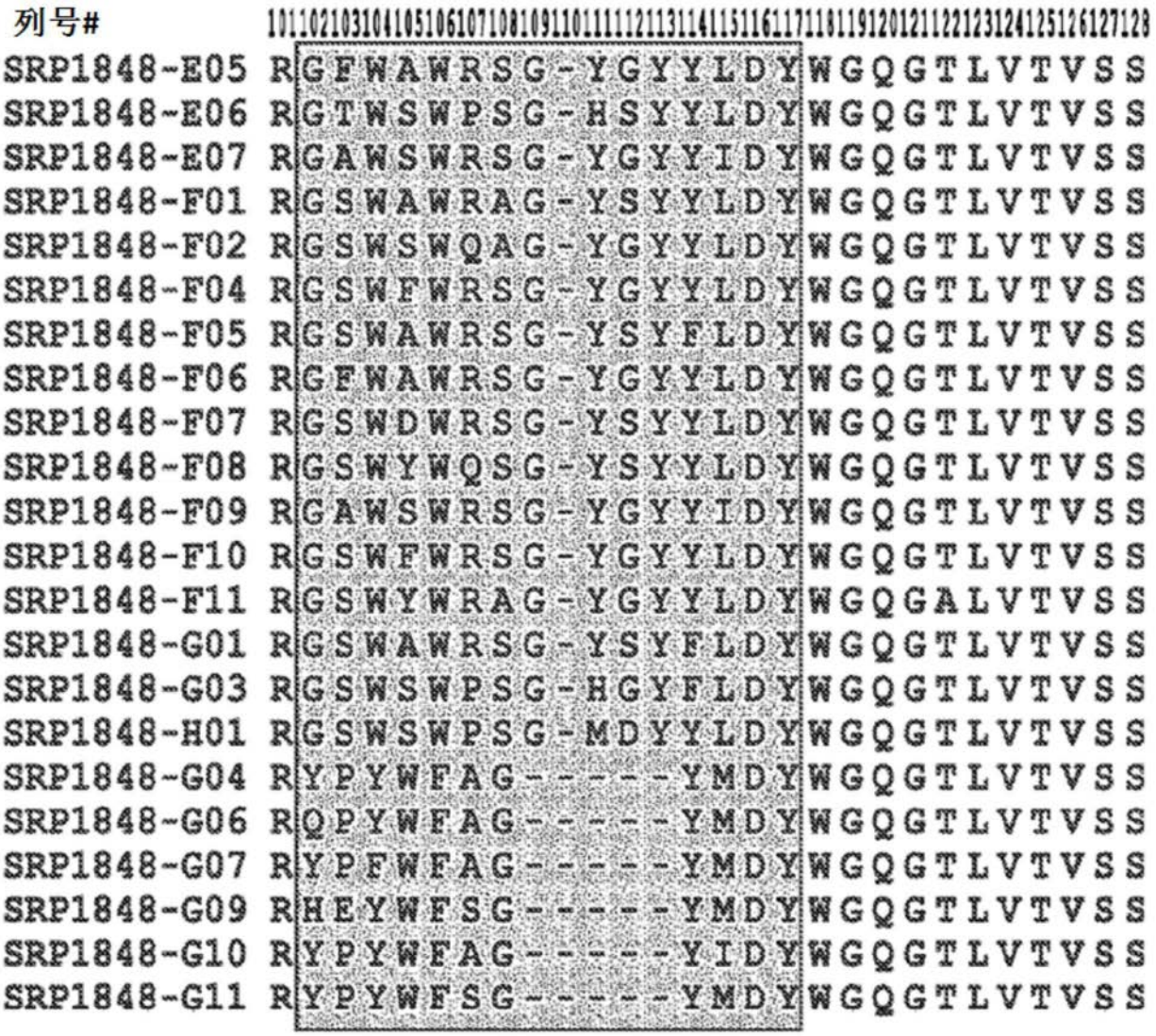

列号# 101102103104105106107108109110111112113114115116117118119120121122123124125126127128
SRP1848-E05 RGFWAWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-E06 RGTWSWPSG-HSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-E07 RGAWSWRSG-YGYYIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F01 RGSWAWRAG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F02 RGSWSWQAG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F04 RGSWFWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F05 RGSWAWRSG-YSYFLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F06 RGFWAWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F07 RGSWDWRSG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F08 RGSWYWQSG-YSYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F09 RGAWSWRSG-YGYYIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F10 RGSWFWRSG-YGYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-F11 RGSWYWRAG-YGYYLDYWGQGALVTVSS
SRP1848-G01 RGSWAWRSG-YSYFLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G03 RGSWSWPSG-HGYFLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-H01 RGSWSWPSG-MDYYLDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G04 RYPYWFAG----YMDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G06 RQPYWFAG-----YMDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G07 RYPFWFAG-----YMDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G09 RHEYWFSG-----YMDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G10 RYPYWFAG-----YIDYWGQGTLVTVSS
SRP1848-G11 RYPYWFSG-----YMDYWGQGTLVTVSS

图3(续)


SRP2060-E10 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTFGMGVGWVRQAPGKGLEWVSHIWWDDDKYYHPA
SRP2060-E05 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTFGMGVGWVRQAPGKGLEWVSHIWWDDDKYYHPA
SRP2060-B01 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCALSGFSLSTFGMGVGWVRQATGKGLEWVSHIWWDDDKYYHPA
SRP2060-A06 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAFSGFSLSTFGMGVGWVRQAPGKGLEWVGHIWWDDDKYYYPA
SRP2060-E10 LKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVWGQGTTVTVSS
SRP2060-E05 LKGRFTVSKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVWGQGTTVTVSS
SRP2060-B01 LKGRFTISKDNSKNTVHLQMNSLRAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFNVWGQGTTVTVSS
SRP2060-A06 LKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCGRNHFPHYYGSSHWYFDVWGQGTTVTVSS

图4



图5

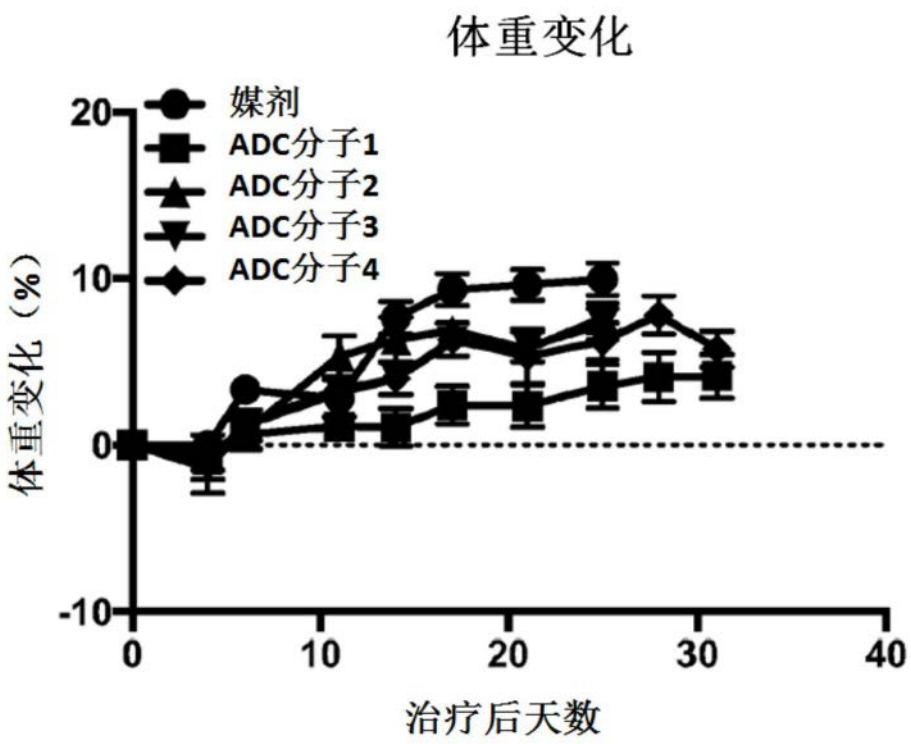

体重变化
媒剂
ADC分子1
ADC分子2
ADC分子3
ADC分子4
体重变化（%）
20
10
0
-10
0
10
20
30
40
治疗后天数

图6

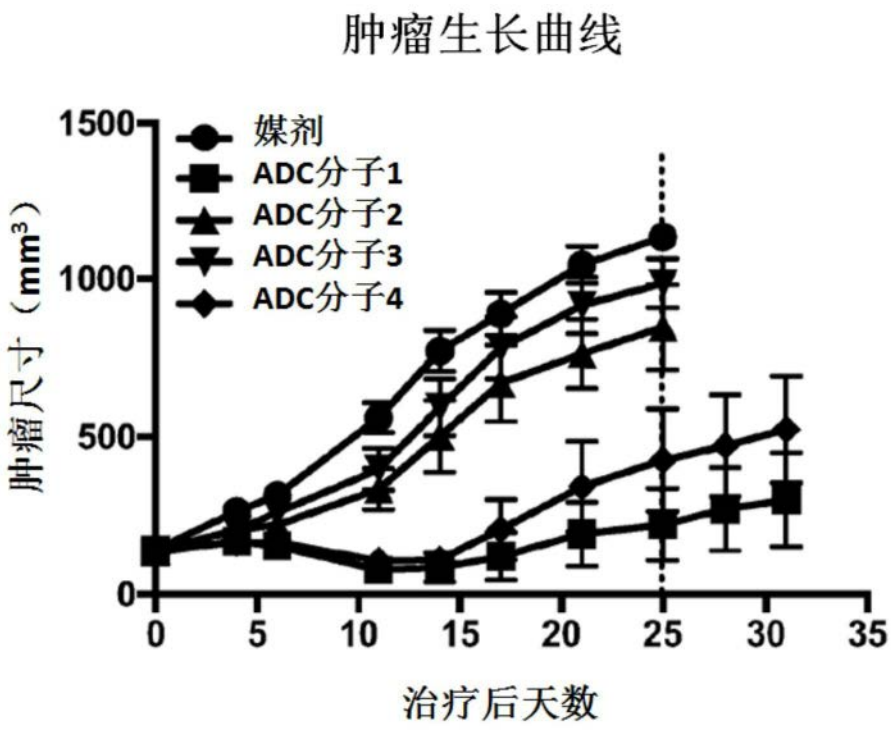

肿瘤生长曲线
媒剂
ADC分子1
ADC分子2
ADC分子3
ADC分子4
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
治疗后天数

图7A

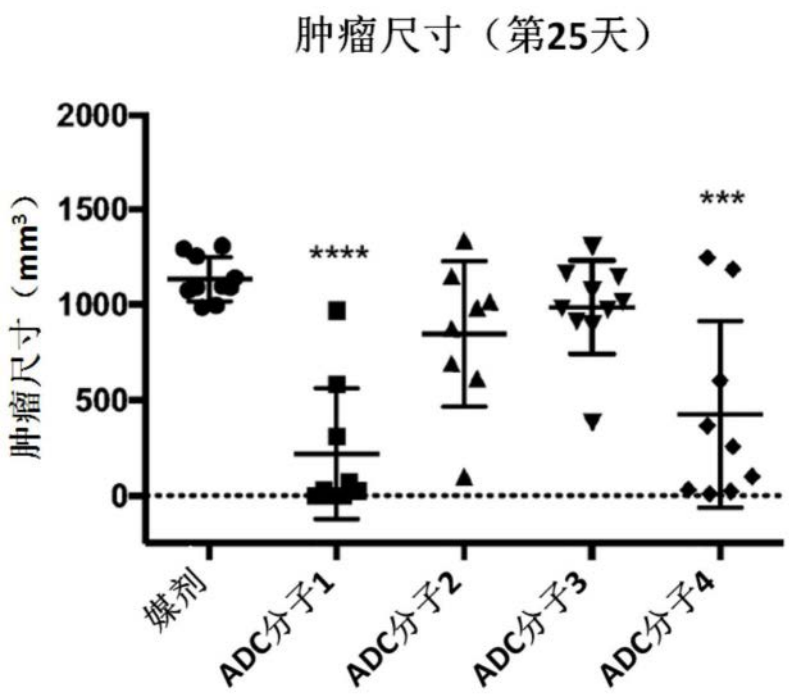

肿瘤尺寸（第25天）
肿瘤尺寸（mm³）
2000
1500
1000
500
0
****
***
媒剂
ADC分子1
ADC分子2
ADC分子3
ADC分子4

图7B

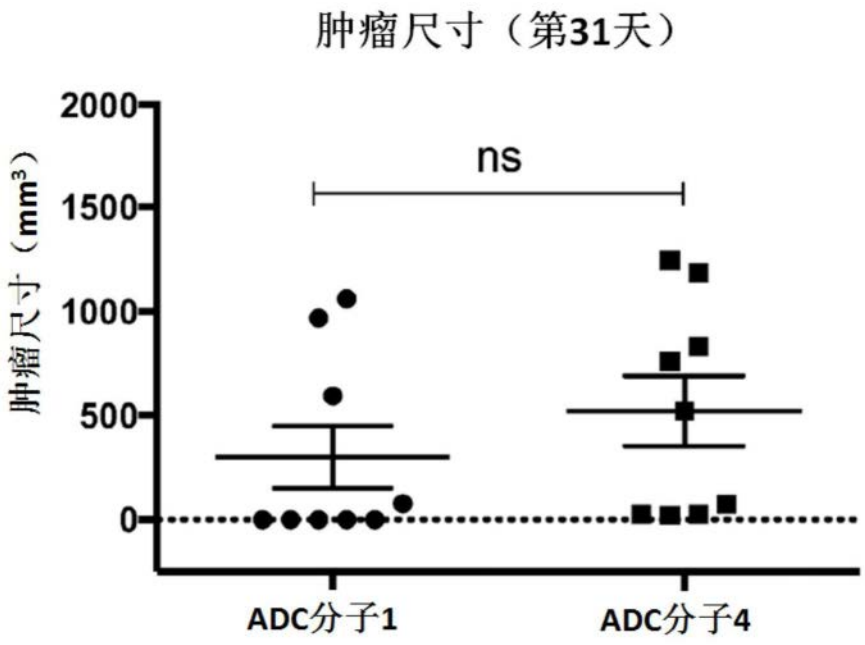

肿瘤尺寸（第31天）
肿瘤尺寸（mm³）
2000
1500
1000
500
0
ns
ADC分子1
ADC分子4

图8

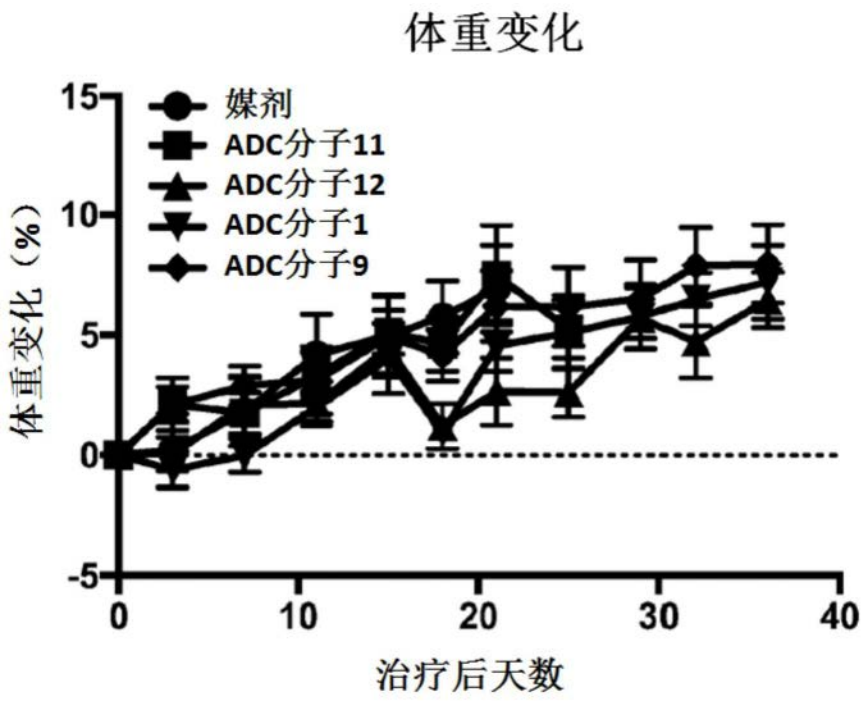

体重变化
媒剂
ADC分子11
ADC分子12
ADC分子1
ADC分子9
体重变化（%）
15
10
5
0
-5
0
10
20
30
40
治疗后天数

图9

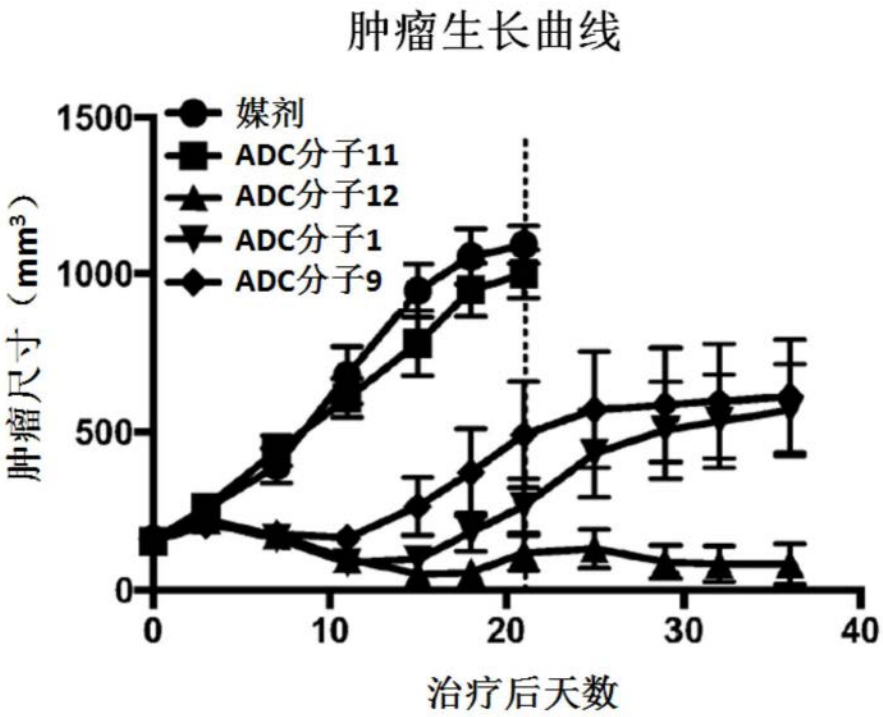

肿瘤生长曲线
媒剂
ADC分子11
ADC分子12
ADC分子1
ADC分子9
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
治疗后天数

图10A

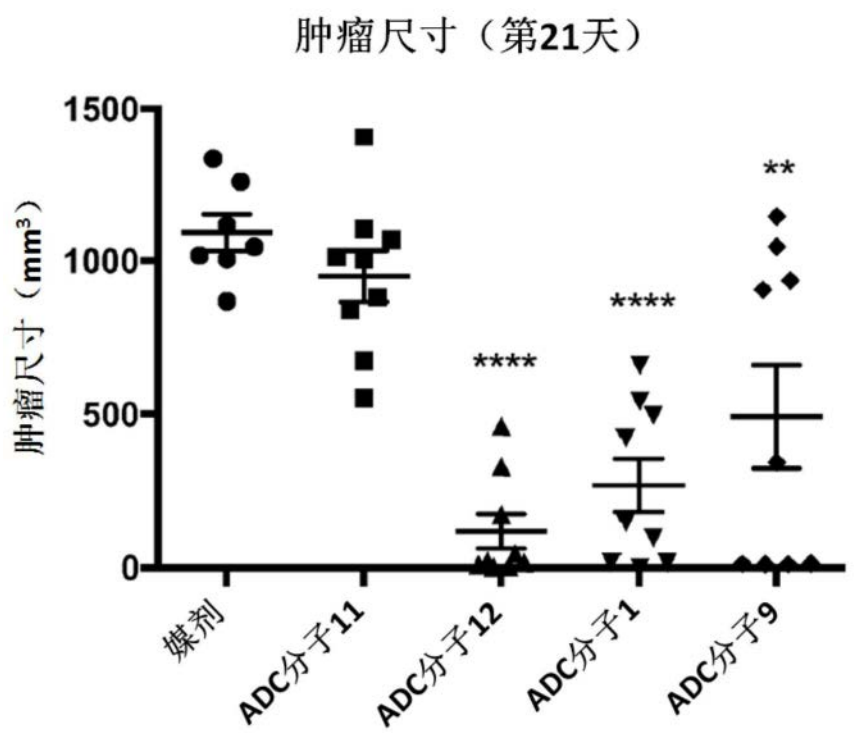

肿瘤尺寸（第21天）
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1000
500
0
****
****
**
媒剂
ADC分子11
ADC分子12
ADC分子1
ADC分子9

图10B

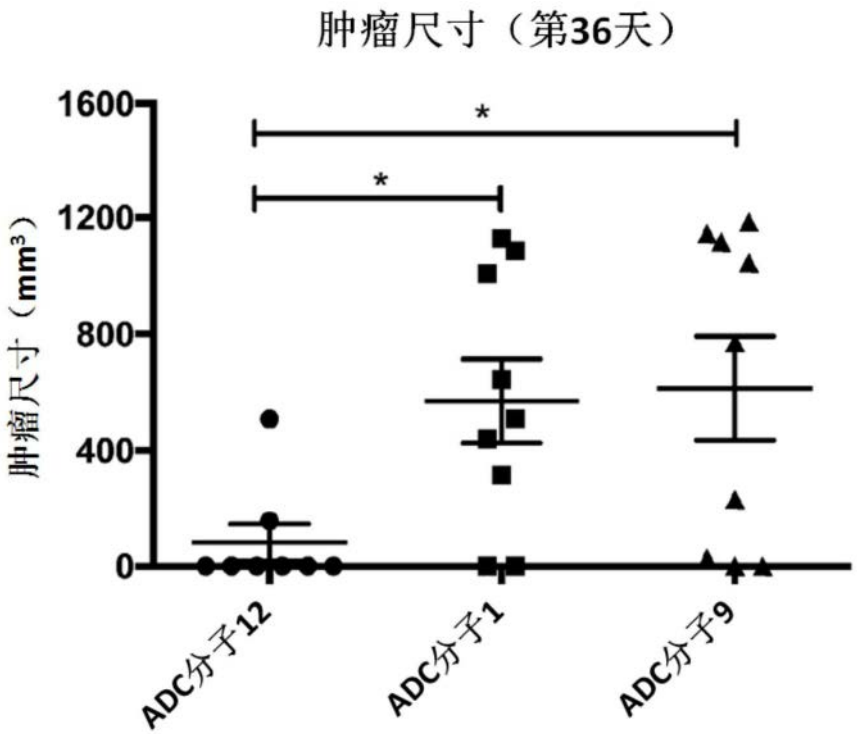

肿瘤尺寸（第36天）
肿瘤尺寸（mm³）
1600
1200
800
400
0
*
*
ADC分子12
ADC分子1
ADC分子9

图11

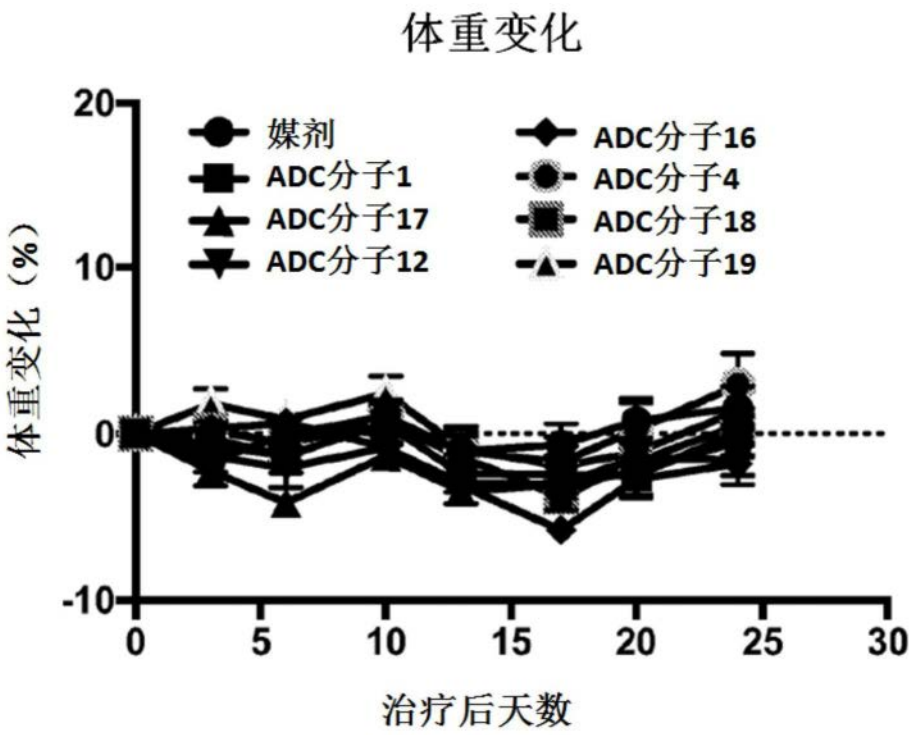

体重变化
媒剂
ADC分子1
ADC分子17
ADC分子12
ADC分子16
ADC分子4
ADC分子18
ADC分子19
体重变化（%）
20
10
0
-10
0
5
10
15
20
25
30
治疗后天数

图12

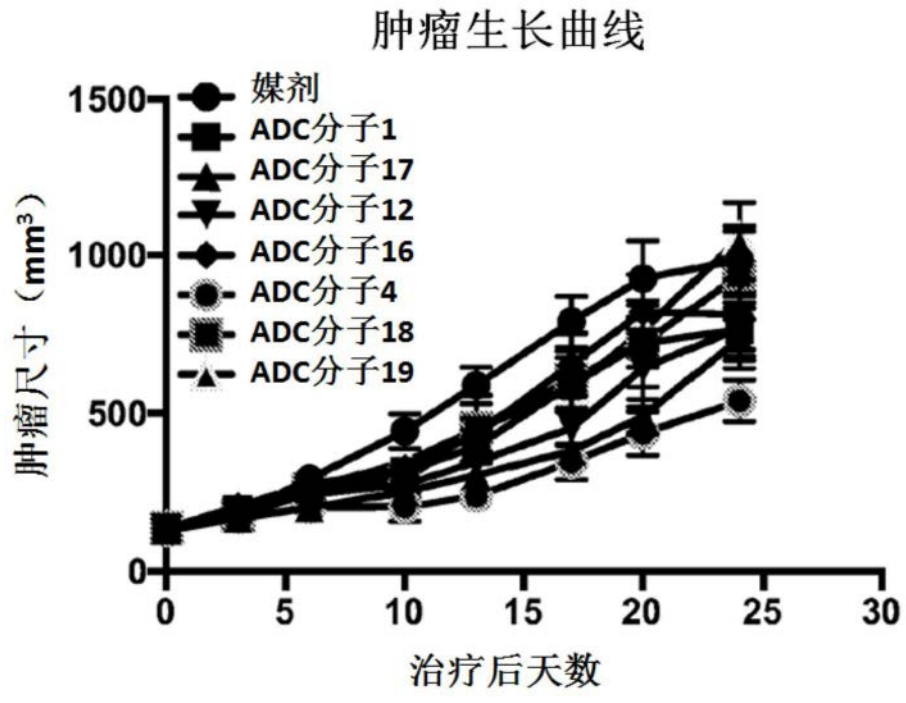

肿瘤生长曲线
媒剂
ADC分子1
ADC分子17
ADC分子12
ADC分子16
ADC分子4
ADC分子18
ADC分子19
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
治疗后天数

图13A

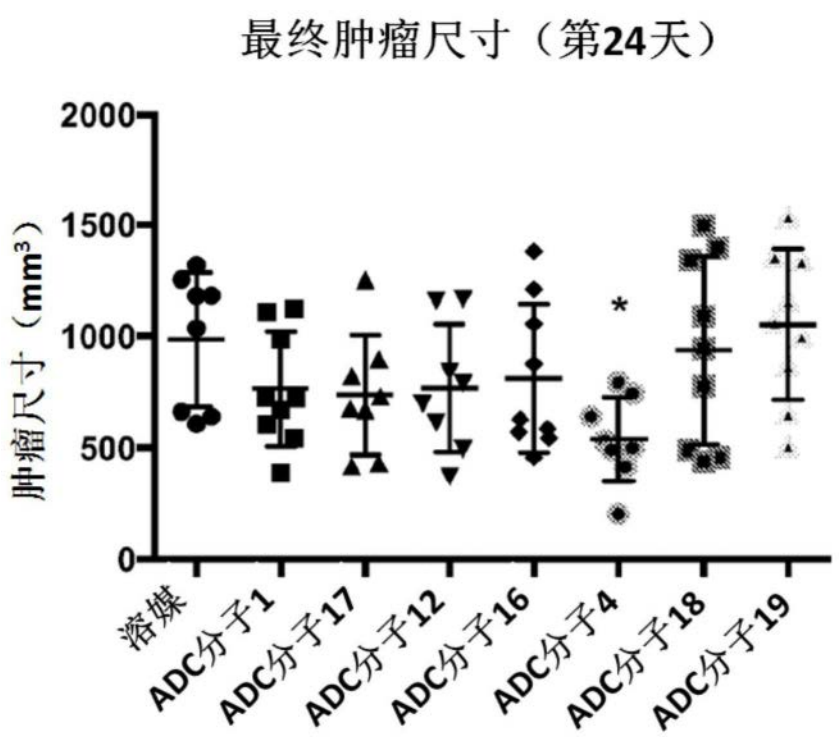

最终肿瘤尺寸（第24天）
肿瘤尺寸（mm³）
2000
1500
1000
500
0
*
溶媒
ADC分子1
ADC分子17
ADC分子12
ADC分子16
ADC分子4
ADC分子18
ADC分子19

图13B

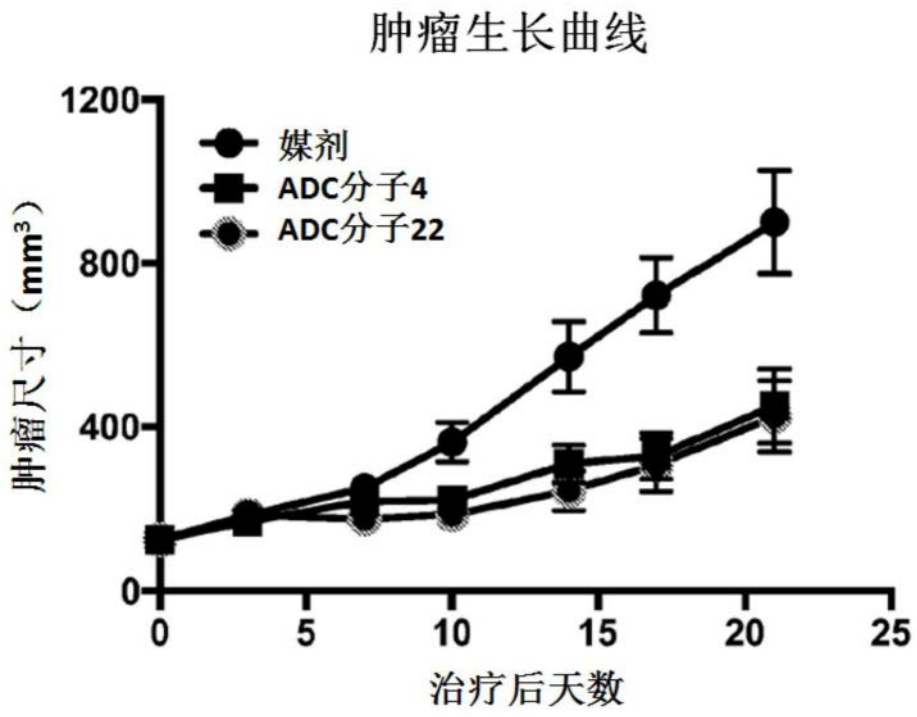

肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
1200
800
400
0
媒剂
ADC分子4
ADC分子22
0
5
10
15
20
25
治疗后天数

图14A

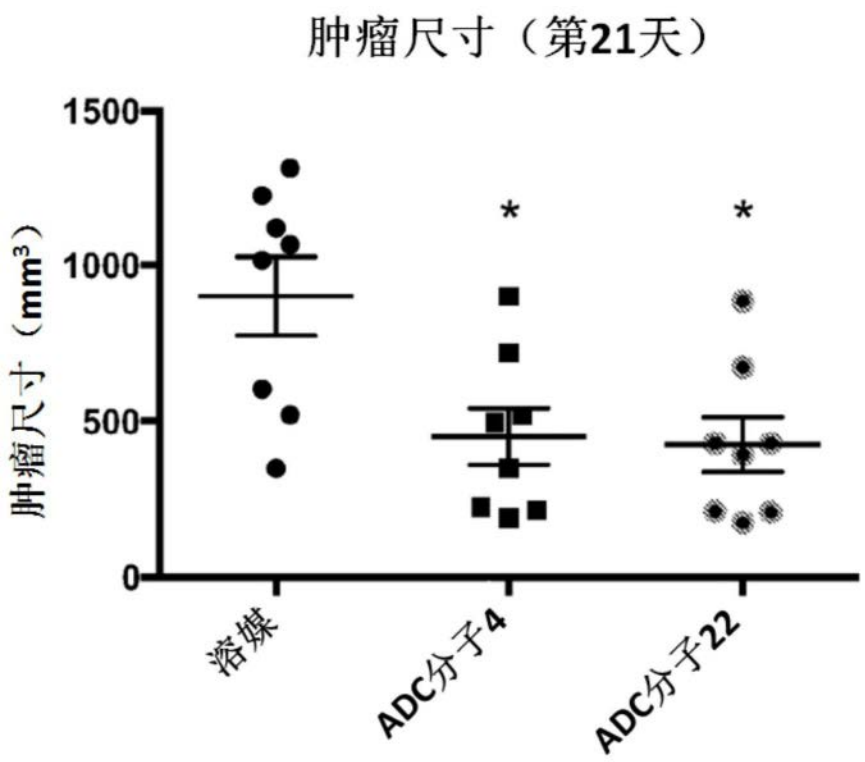


图14B

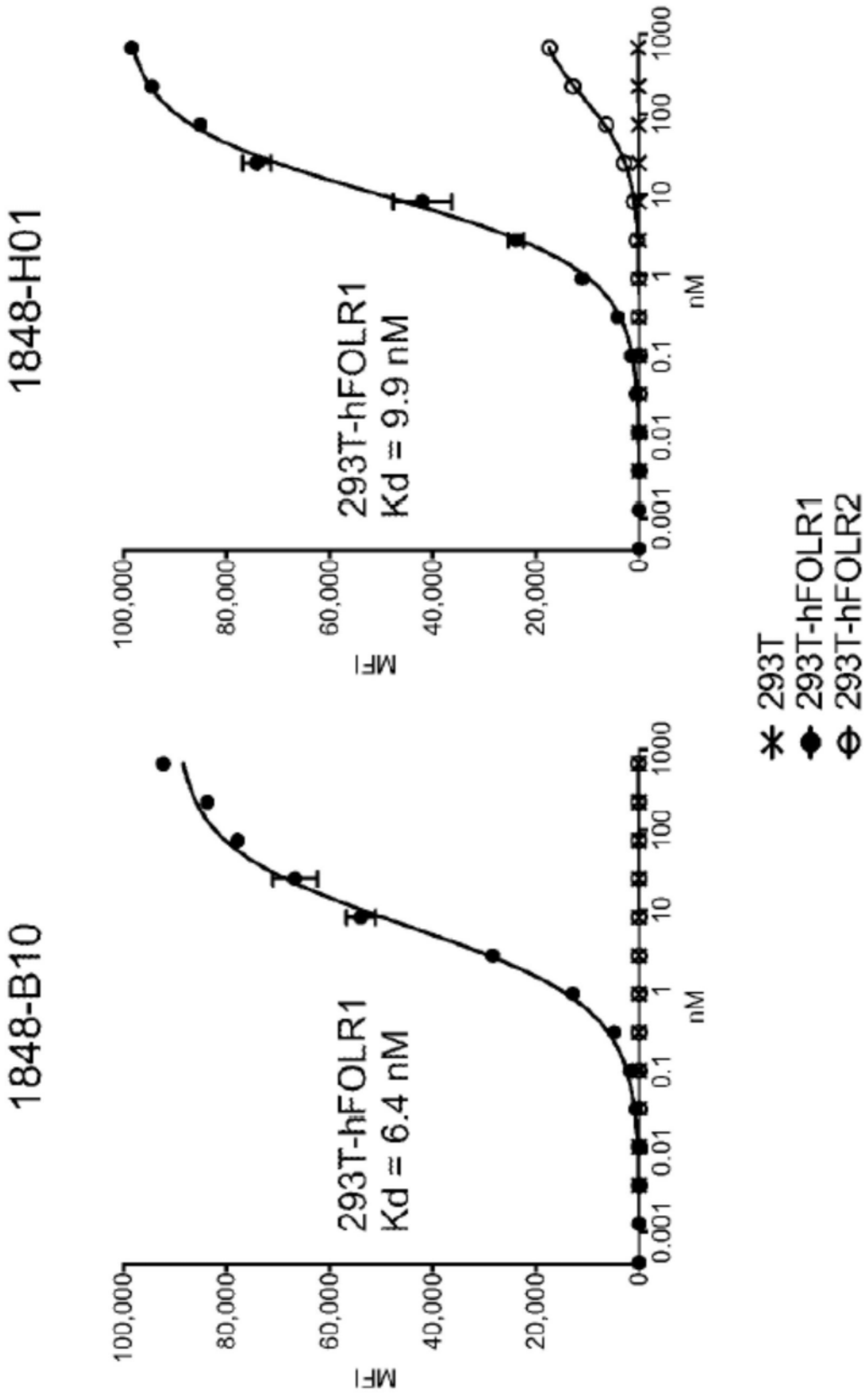

1848-H01
293T-hFOLR1
Kd = 9.9 nM
MFI
nM
1848-B10
293T-hFOLR1
Kd = 6.4 nM
293T
293T-hFOLR1
293T-hFOLR2

图15

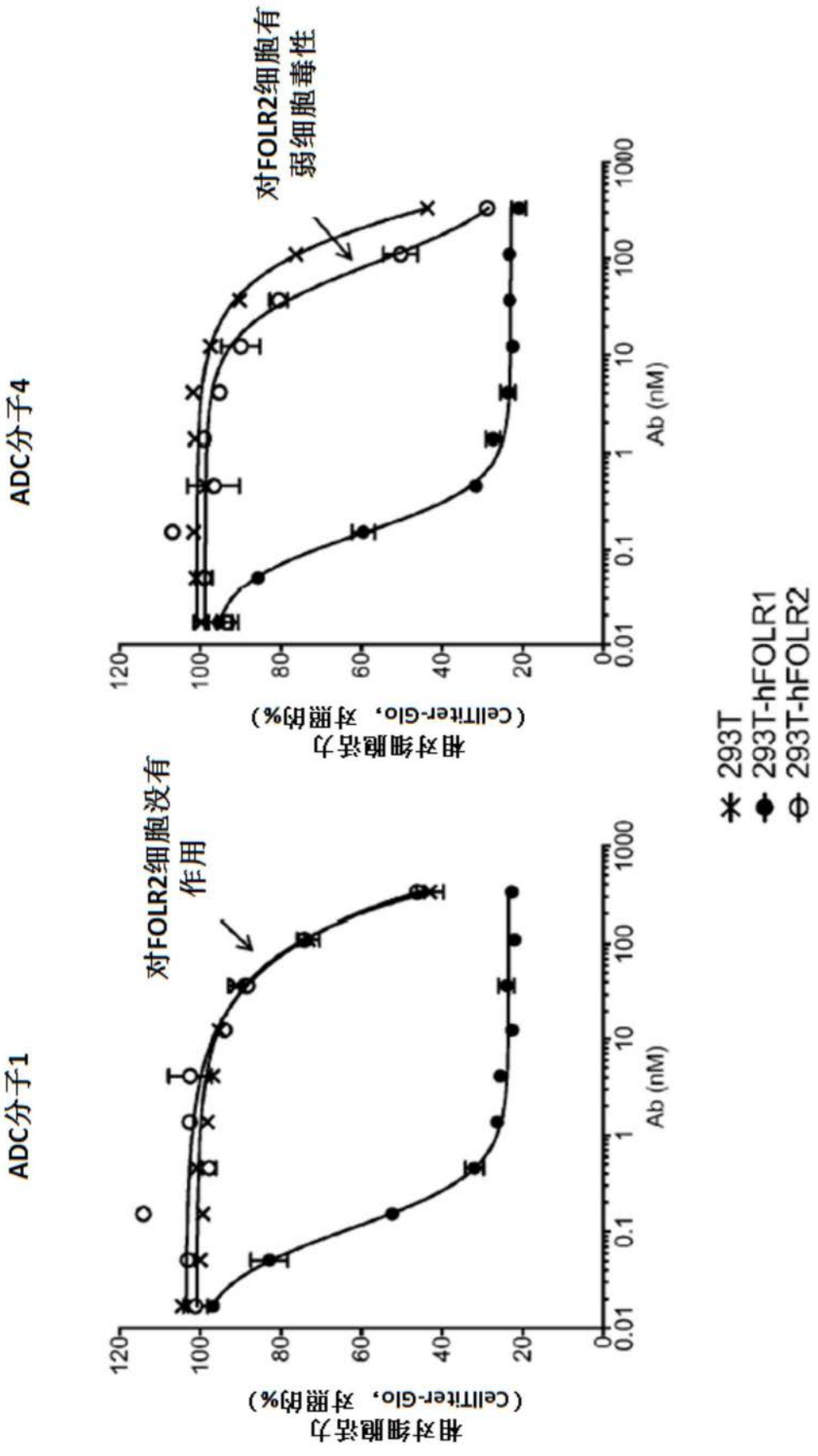

ADC分子1
ADC分子4
对FOLR2细胞没有作用
对FOLR2细胞有弱细胞毒性
相对细胞活力
(CellTiter-Glo，对照的%)
Ab (nM)
293T
293T-hFOLR1
293T-hFOLR2

图16

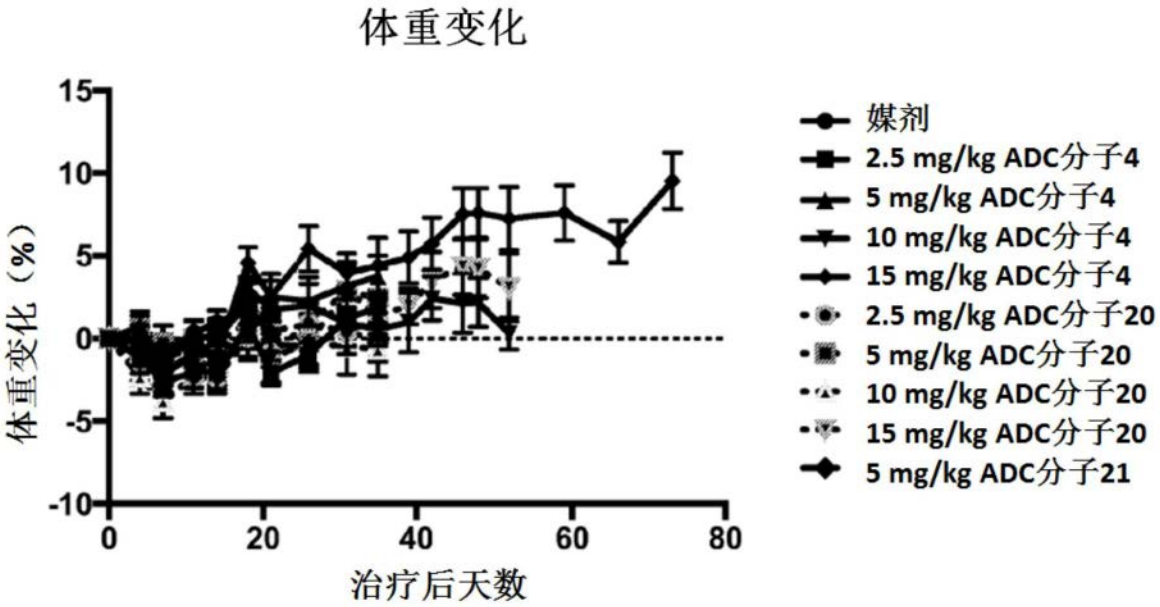

体重变化
体重变化（%）
15
10
5
0
-5
-10
0
20
40
60
80
治疗后天数
媒剂
2.5 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子4
10 mg/kg ADC分子4
15 mg/kg ADC分子4
2.5 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子20
10 mg/kg ADC分子20
15 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子21

图17

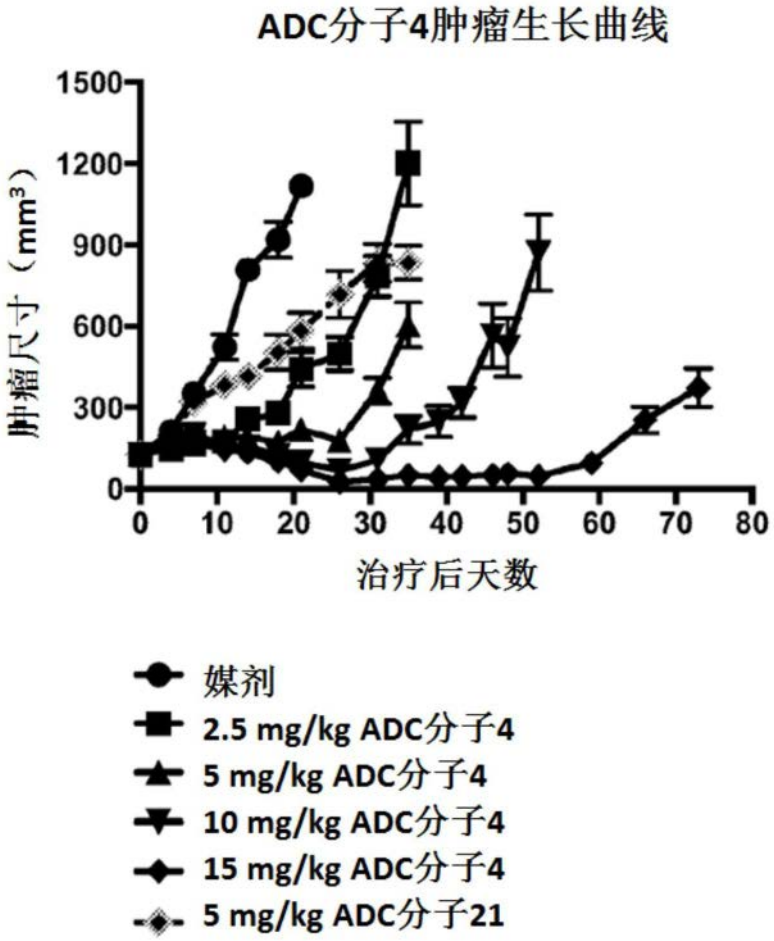

ADC分子4肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
治疗后天数
媒剂
2.5 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子4
10 mg/kg ADC分子4
15 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子21

图18A

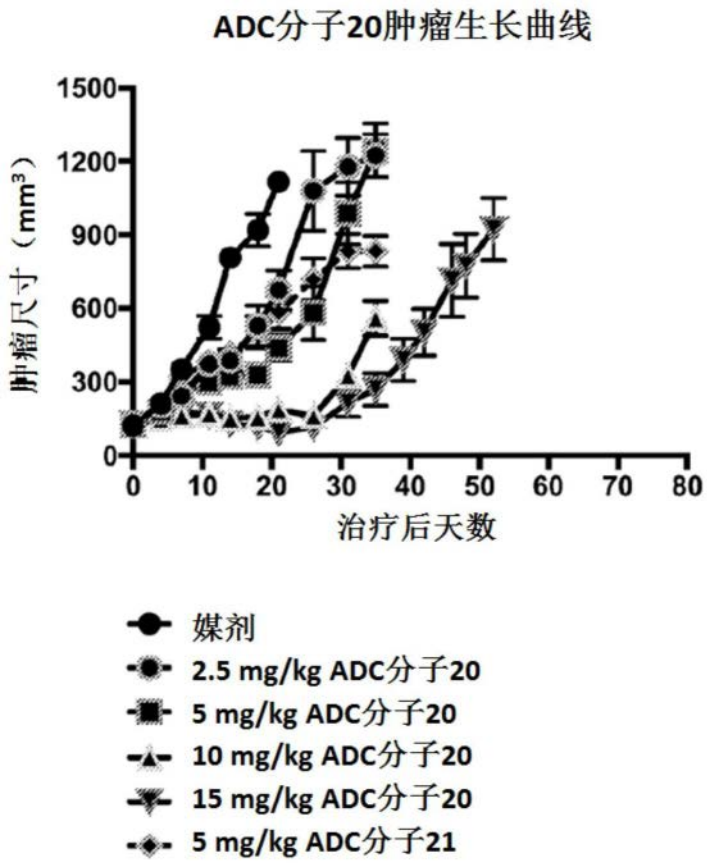

ADC分子20肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
治疗后天数
媒剂
2.5 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子20
10 mg/kg ADC分子20
15 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子21

图18B

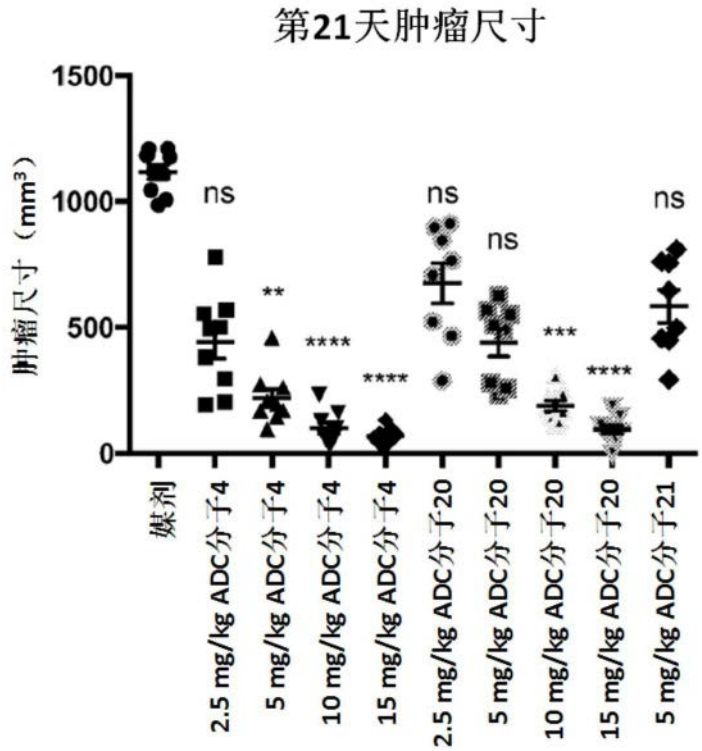

第21天肿瘤尺寸
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1000
500
0
ns
**
****
****
ns
ns
***
****
ns
媒剂
2.5 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子4
10 mg/kg ADC分子4
15 mg/kg ADC分子4
2.5 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子20
10 mg/kg ADC分子20
15 mg/kg ADC分子20
5 mg/kg ADC分子21

图18C

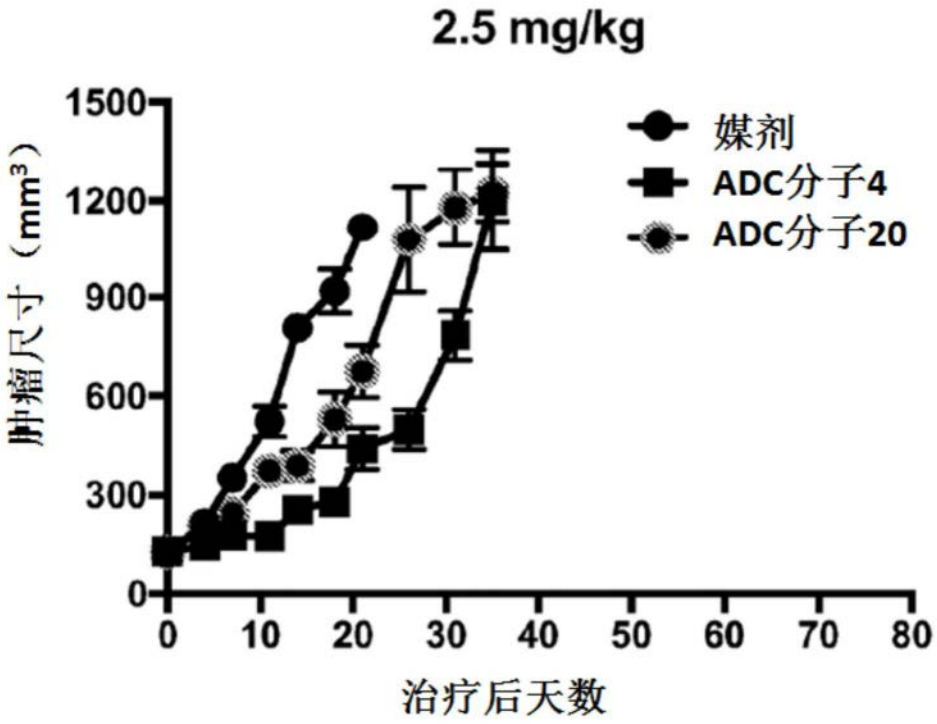

2.5 mg/kg
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
治疗后天数
媒剂
ADC分子4
ADC分子20

图19A

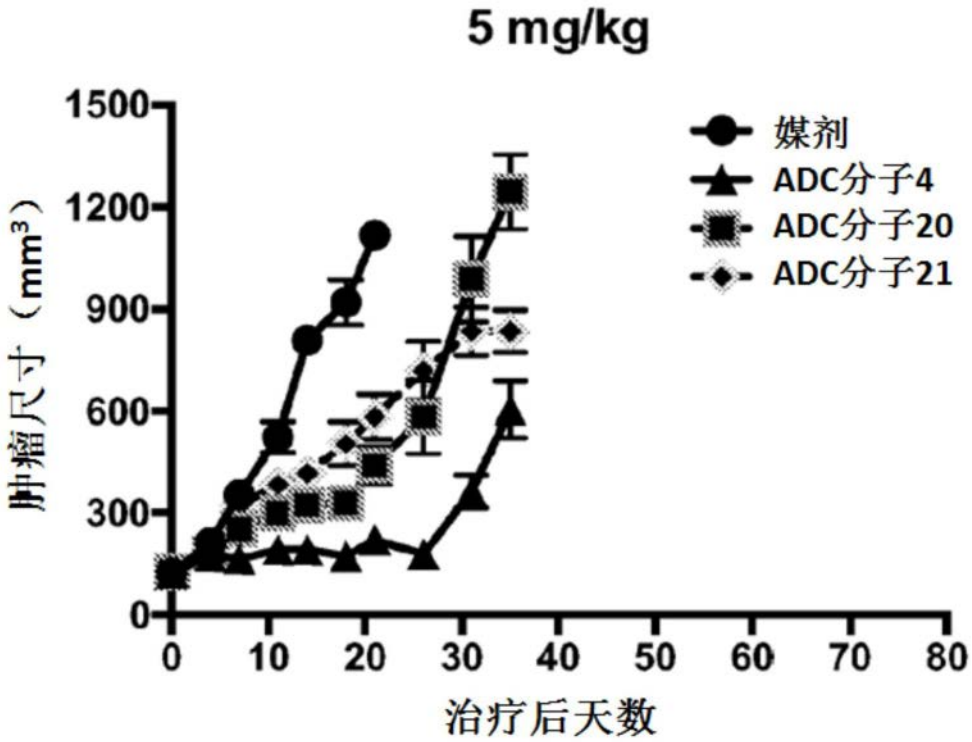

5 mg/kg
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
治疗后天数
媒剂
ADC分子4
ADC分子20
ADC分子21

图19B

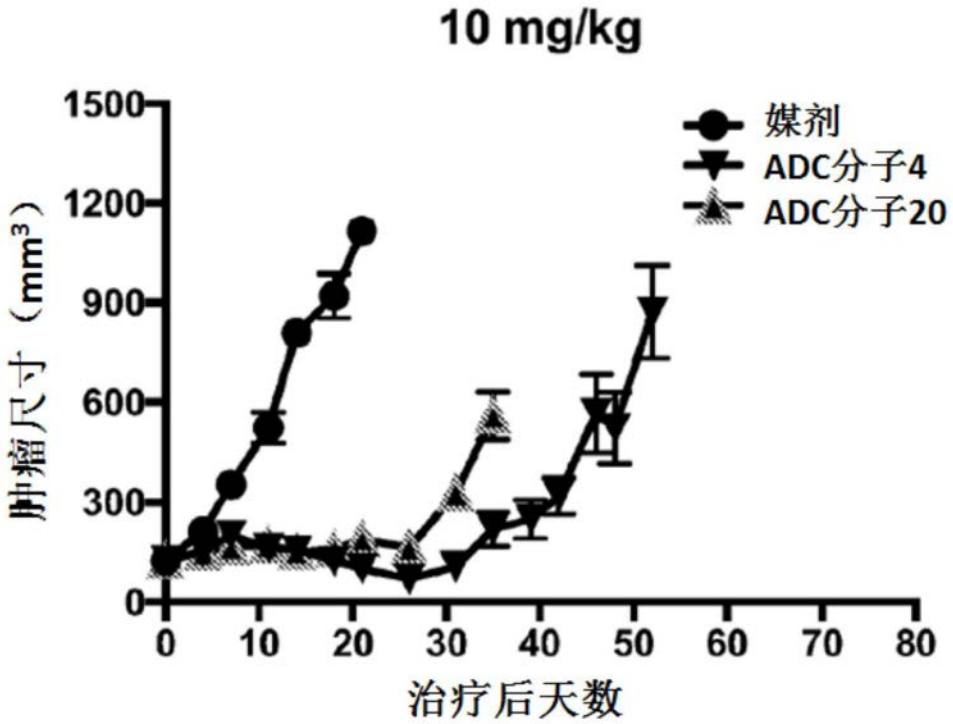

10 mg/kg
肿瘤尺寸（mm³）
1500
1200
900
600
300
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
治疗后天数
媒剂
ADC分子4
ADC分子20

图19C

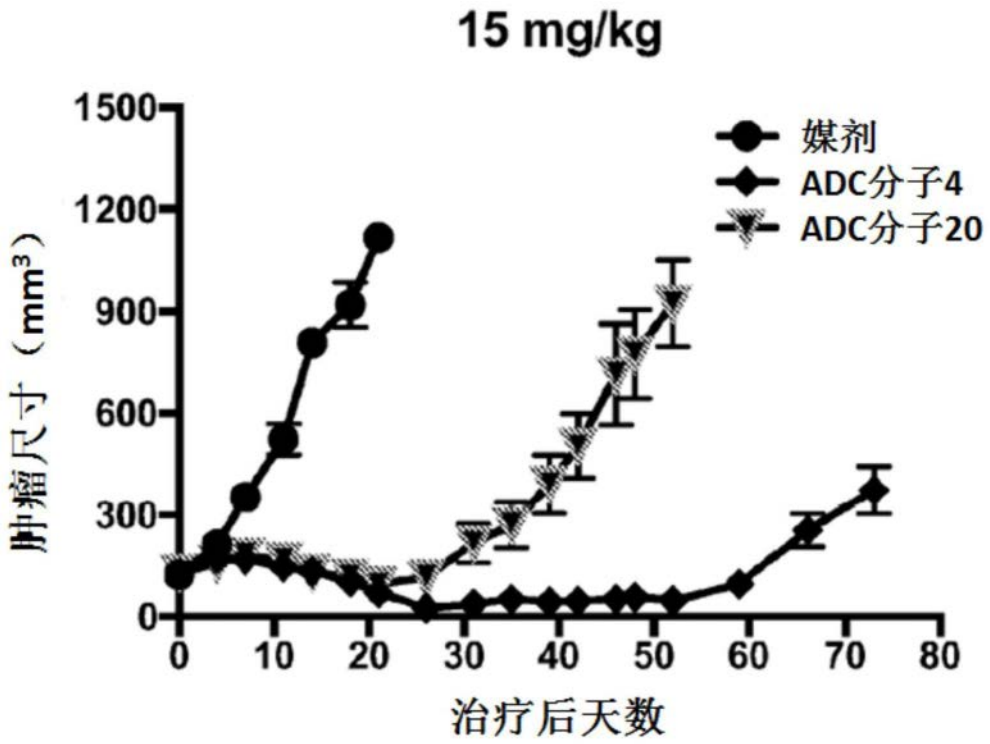
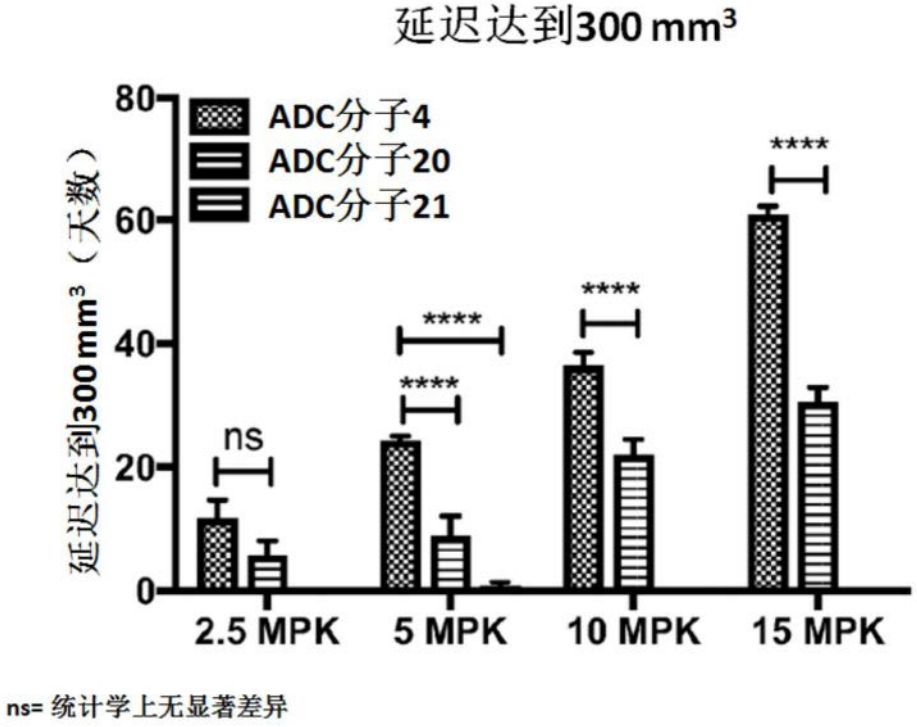


图19D



ns= 统计学上无显著差异

图20

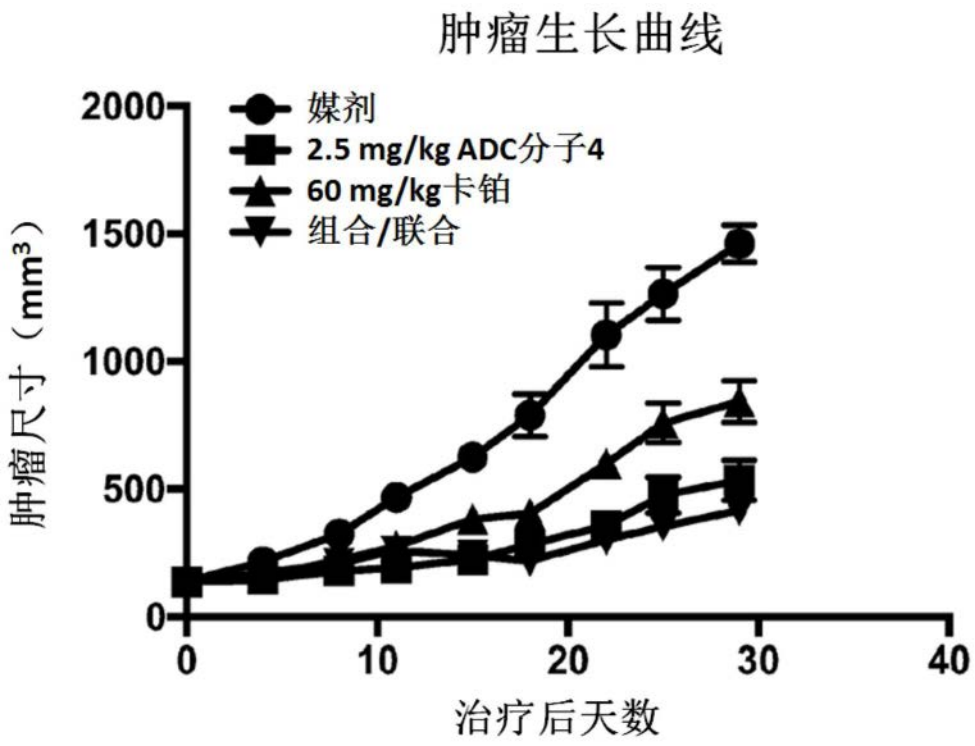
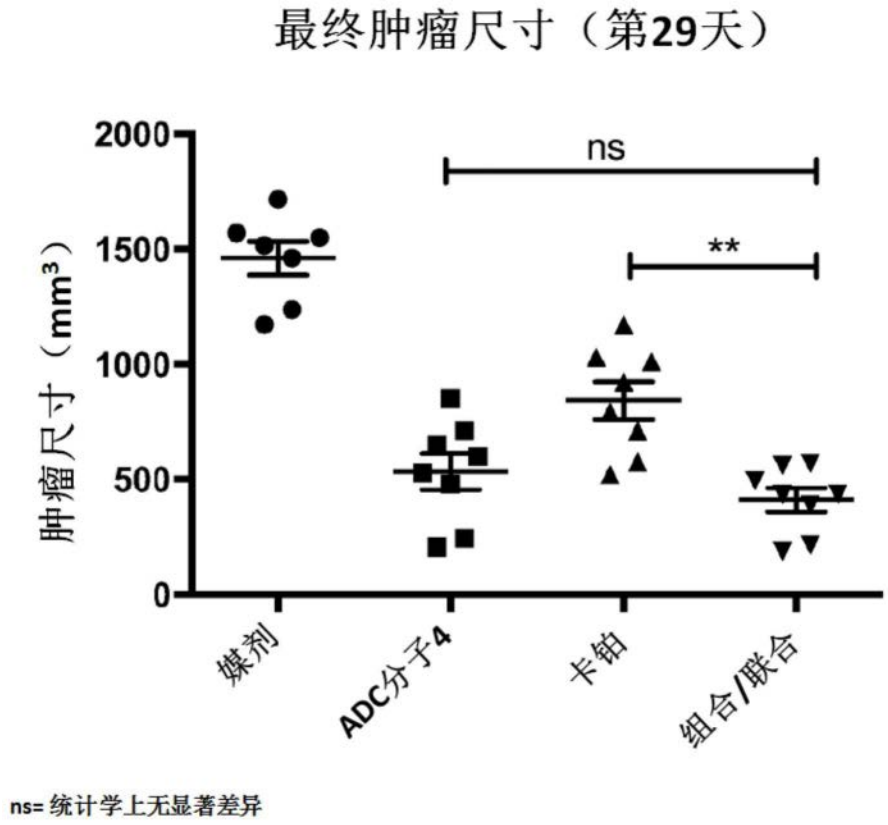


图21A



ns= 统计学上无显著差异

图21B

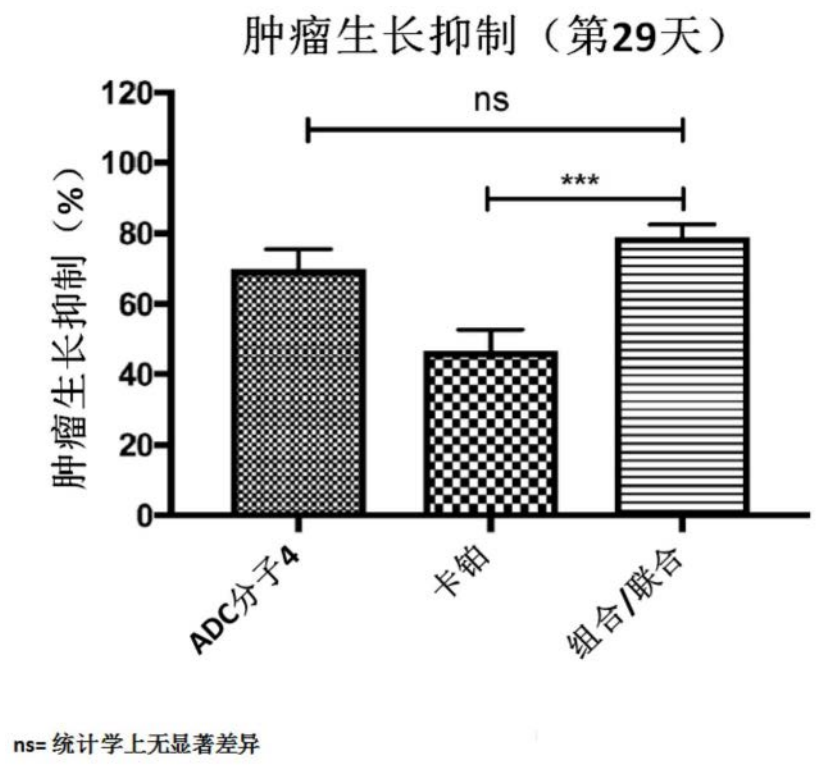

肿瘤生长抑制（第29天）
肿瘤生长抑制（%）
120
100
80
60
40
20
0
ns
***
ADC分子4
卡铂
组合/联合
ns= 统计学上无显著差异

图21C

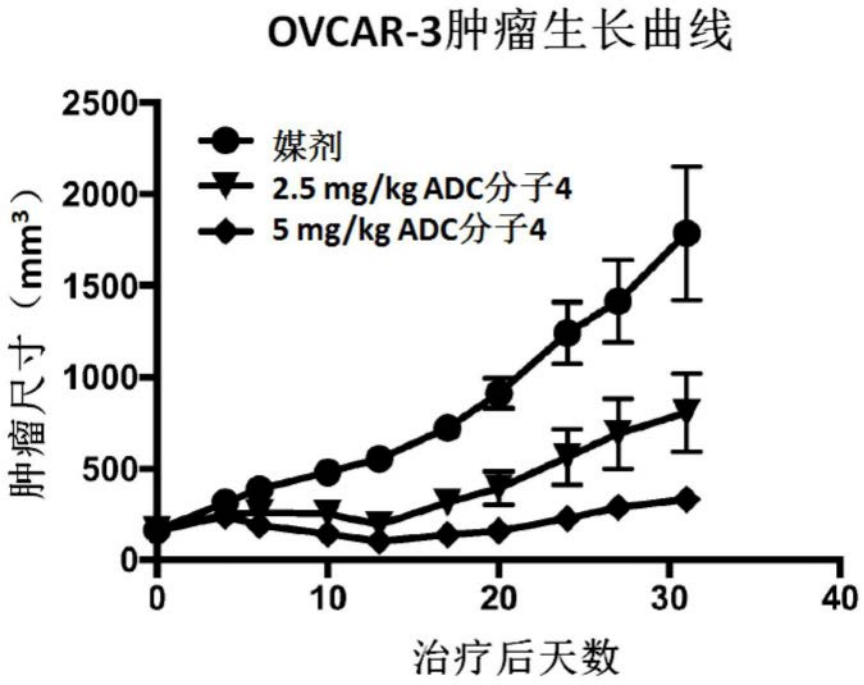

OVCAR-3肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
2500
2000
1500
1000
500
0
媒剂
2.5 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子4
0
10
20
30
40
治疗后天数

图22A

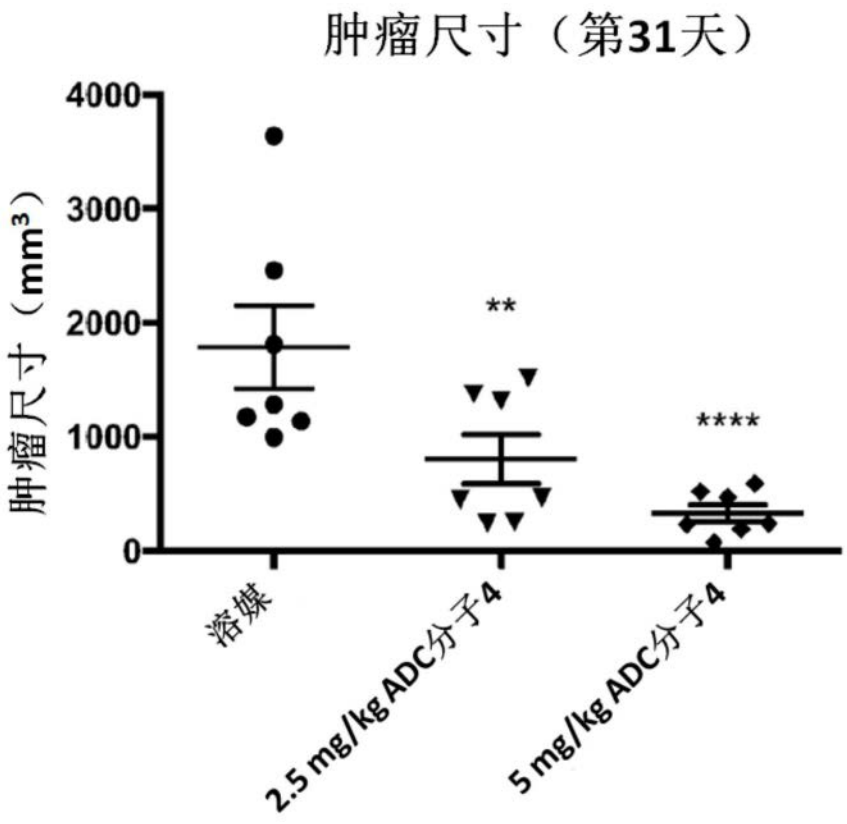

肿瘤尺寸（第31天）
肿瘤尺寸（mm³）
4000
3000
2000
1000
0
**
****
溶媒
2.5 mg/kg ADC分子4
5 mg/kg ADC分子4

图22B

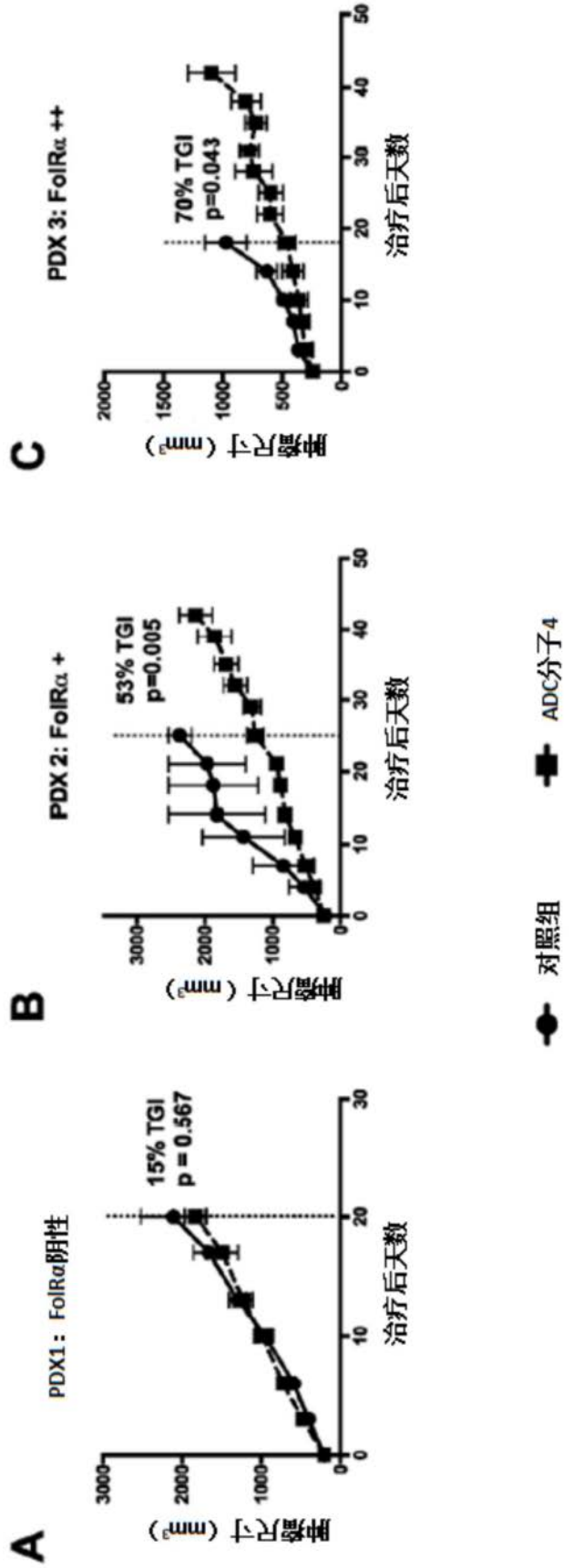

A
PDX1：FolRα阴性
15% TGI
p = 0.567
肿瘤尺寸（mm³）
治疗后天数
B
PDX 2: FolRα +
53% TGI
p=0.005
肿瘤尺寸（mm³）
治疗后天数
C
PDX 3: FolRα ++
70% TGI
p=0.043
肿瘤尺寸（mm³）
治疗后天数
对照组
ADC分子4

图23(A-C)

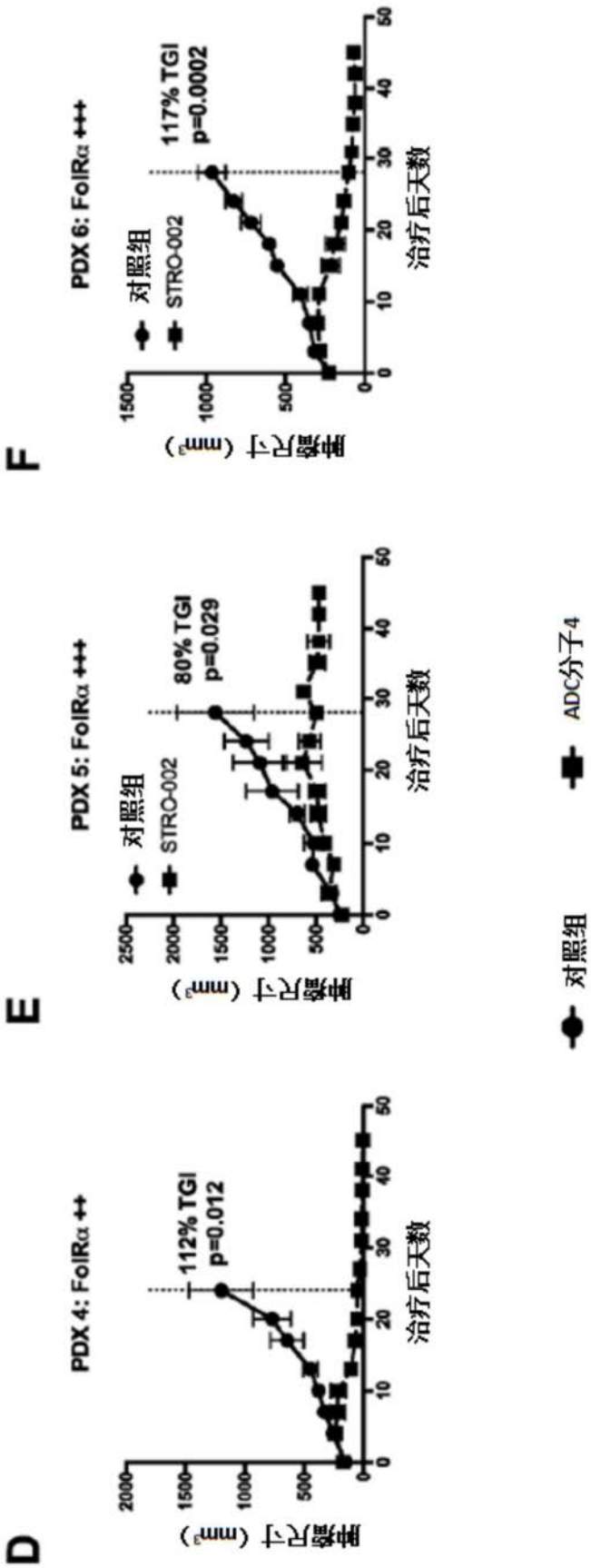

D
PDX 4: FolRα ++
112% TGI
p=0.012
肿瘤尺寸 (mm³)
治疗后天数
E
PDX 5: FolRα +++
对照组
STRO-002
80% TGI
p=0.029
肿瘤尺寸 (mm³)
治疗后天数
F
PDX 6: FolRα +++
对照组
STRO-002
117% TGI
p=0.0002
肿瘤尺寸 (mm³)
治疗后天数
对照组
ADC分子4

图23(D-F)

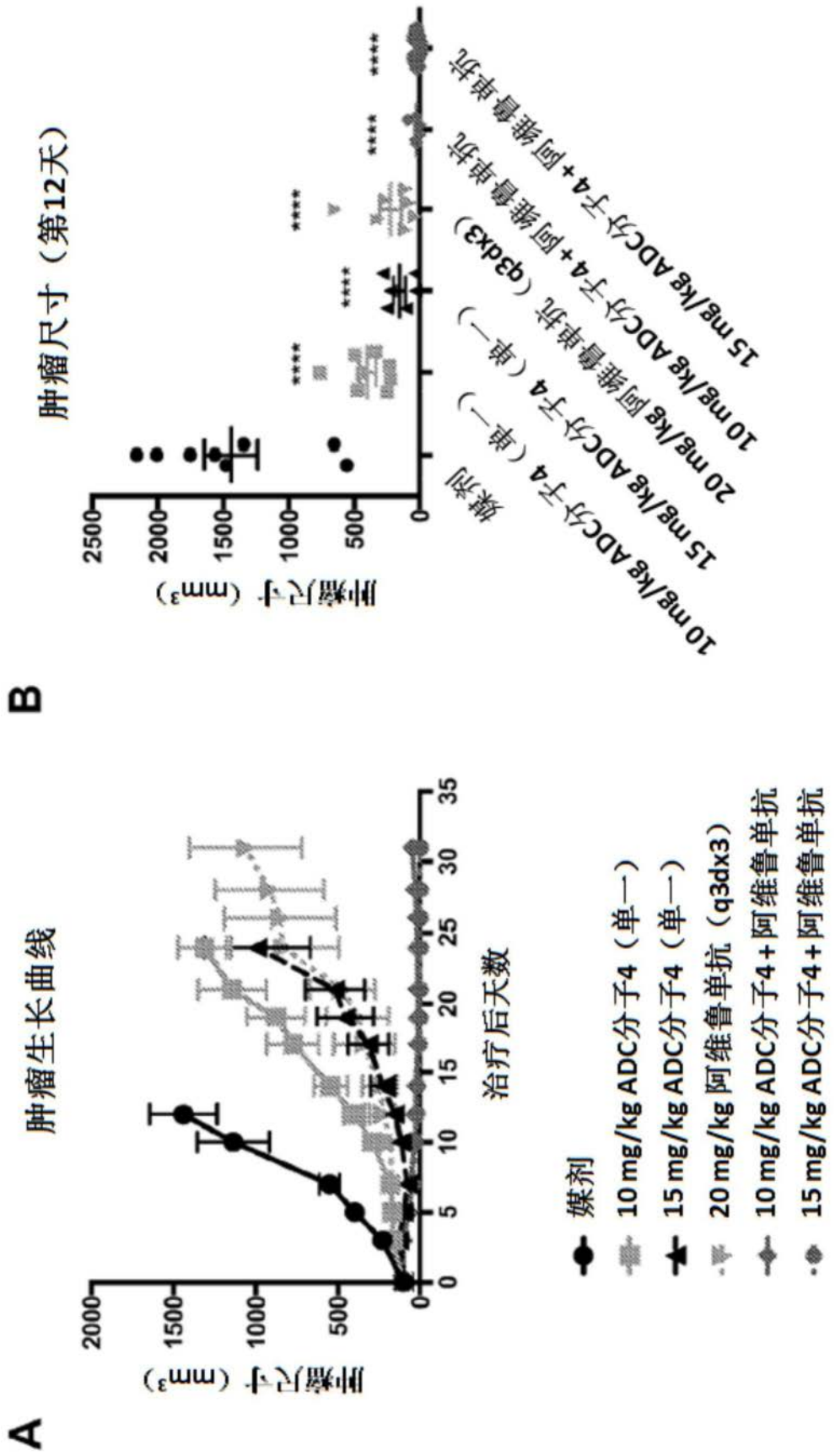

A
肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
治疗后天数
媒剂
10 mg/kg ADC分子4（单一）
15 mg/kg ADC分子4（单一）
20 mg/kg 阿维鲁单抗（q3dx3）
10 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗
15 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗
B
肿瘤尺寸（第12天）
肿瘤尺寸（mm³）
媒剂
10 mg/kg ADC分子4（单一）
15 mg/kg ADC分子4（单一）
20 mg/kg 阿维鲁单抗（q3dx3）
10 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗
15 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗

图24

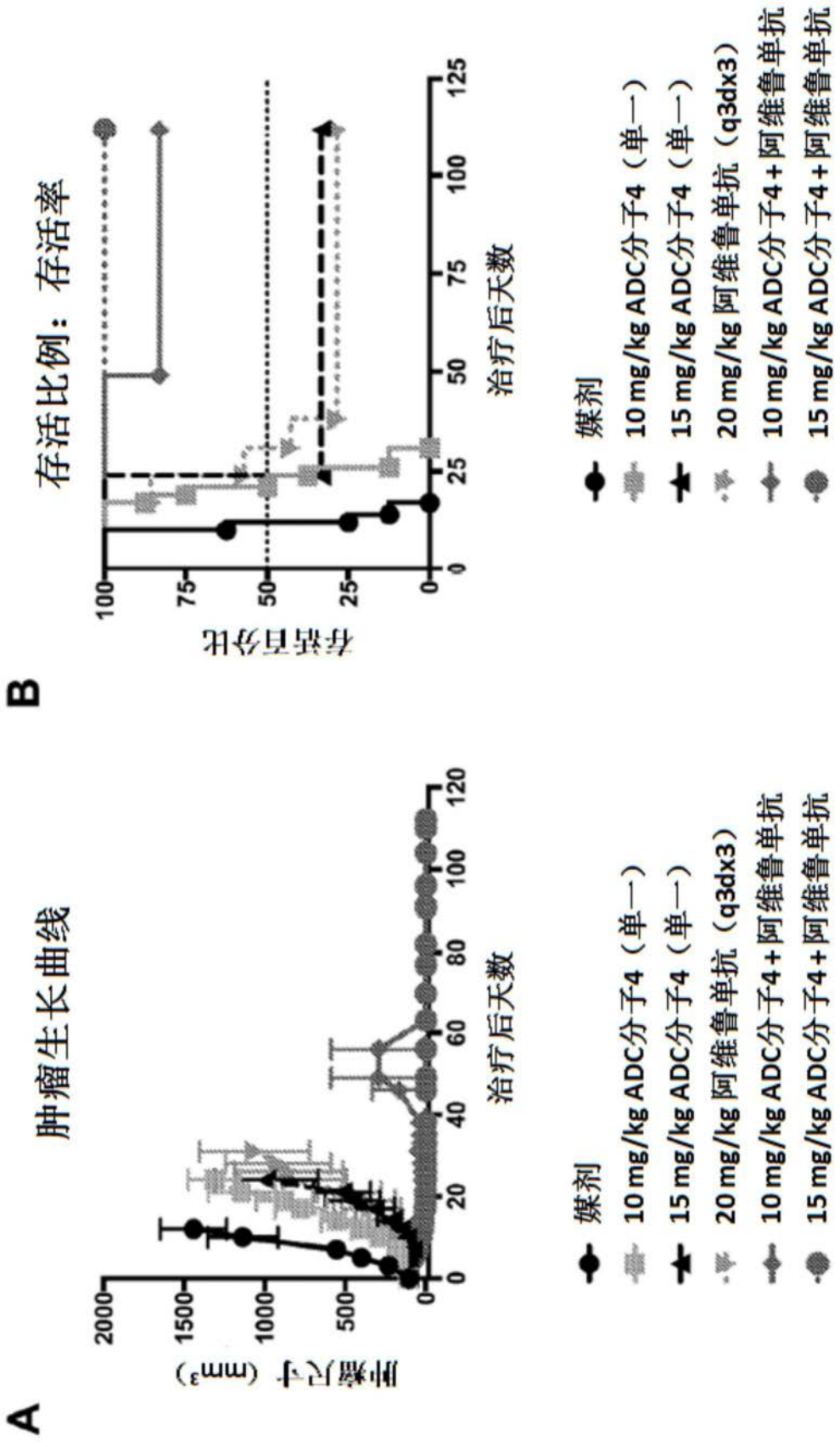

A
肿瘤生长曲线
肿瘤尺寸（mm³）
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
100
120
治疗后天数
B
存活比例：存活率
存活百分比
100
75
50
25
0
0
25
50
75
100
125
治疗后天数
媒剂
10 mg/kg ADC分子4（单一）
15 mg/kg ADC分子4（单一）
20 mg/kg 阿维鲁单抗（q3dx3）
10 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗
15 mg/kg ADC分子4＋阿维鲁单抗

图25

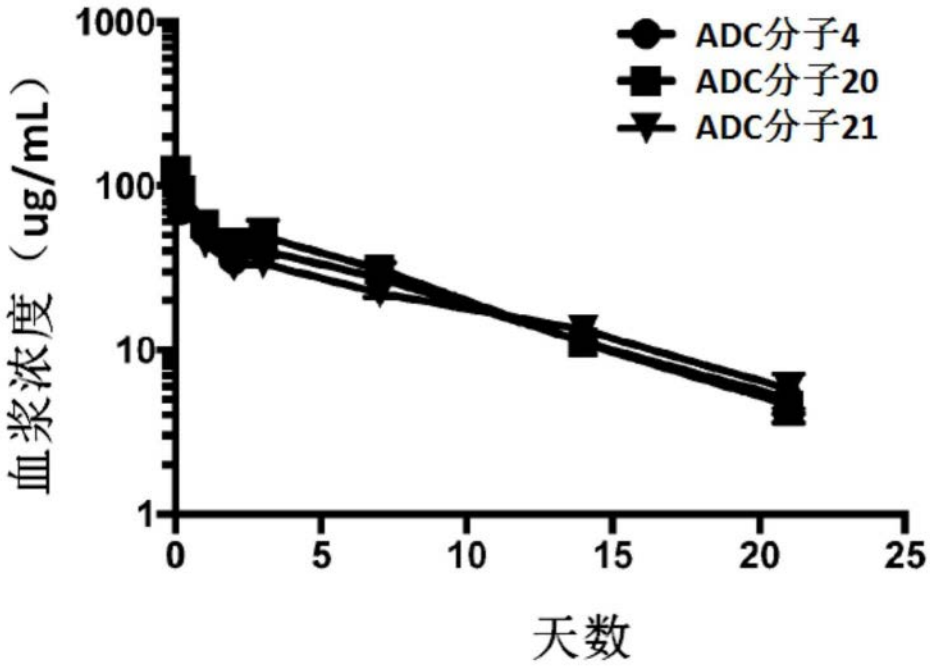

ADC分子4
ADC分子20
ADC分子21
血浆浓度（ug/mL）
1000
100
10
1
0
5
10
15
20
25
天数

图26

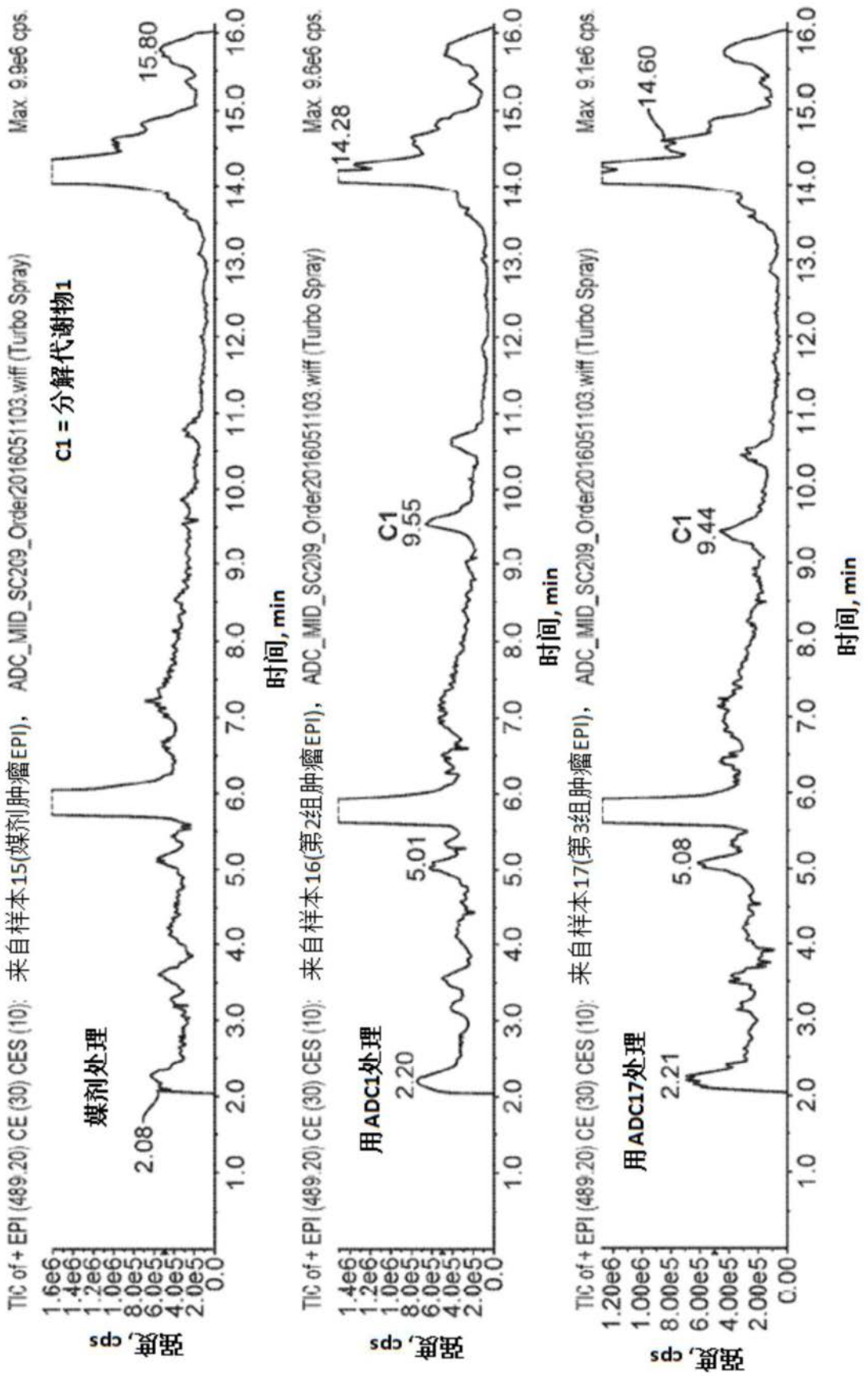

TIC of + EPI (489.20) CE (30) CES (10): 来自样本15(媒剂肿瘤EPI), ADC_MID_SC209_Order20160511103.wiff (Turbo Spray)
Max. 9.9e6 cps.
媒剂处理
C1 = 分解代谢物1
2.08
15.80
强度, cps
时间, min
TIC of + EPI (489.20) CE (30) CES (10): 来自样本16(第2组肿瘤EPI), ADC_MID_SC209_Order20160511103.wiff (Turbo Spray)
Max. 9.6e6 cps.
用ADC1处理
2.20
5.01
C1
9.55
14.28
强度, cps
时间, min
TIC of + EPI (489.20) CE (30) CES (10): 来自样本17(第3组肿瘤EPI), ADC_MID_SC209_Order20160511103.wiff (Turbo Spray)
Max. 9.1e6 cps.
用ADC17处理
2.21
5.08
C1
9.44
14.60
强度, cps
时间, min

图27

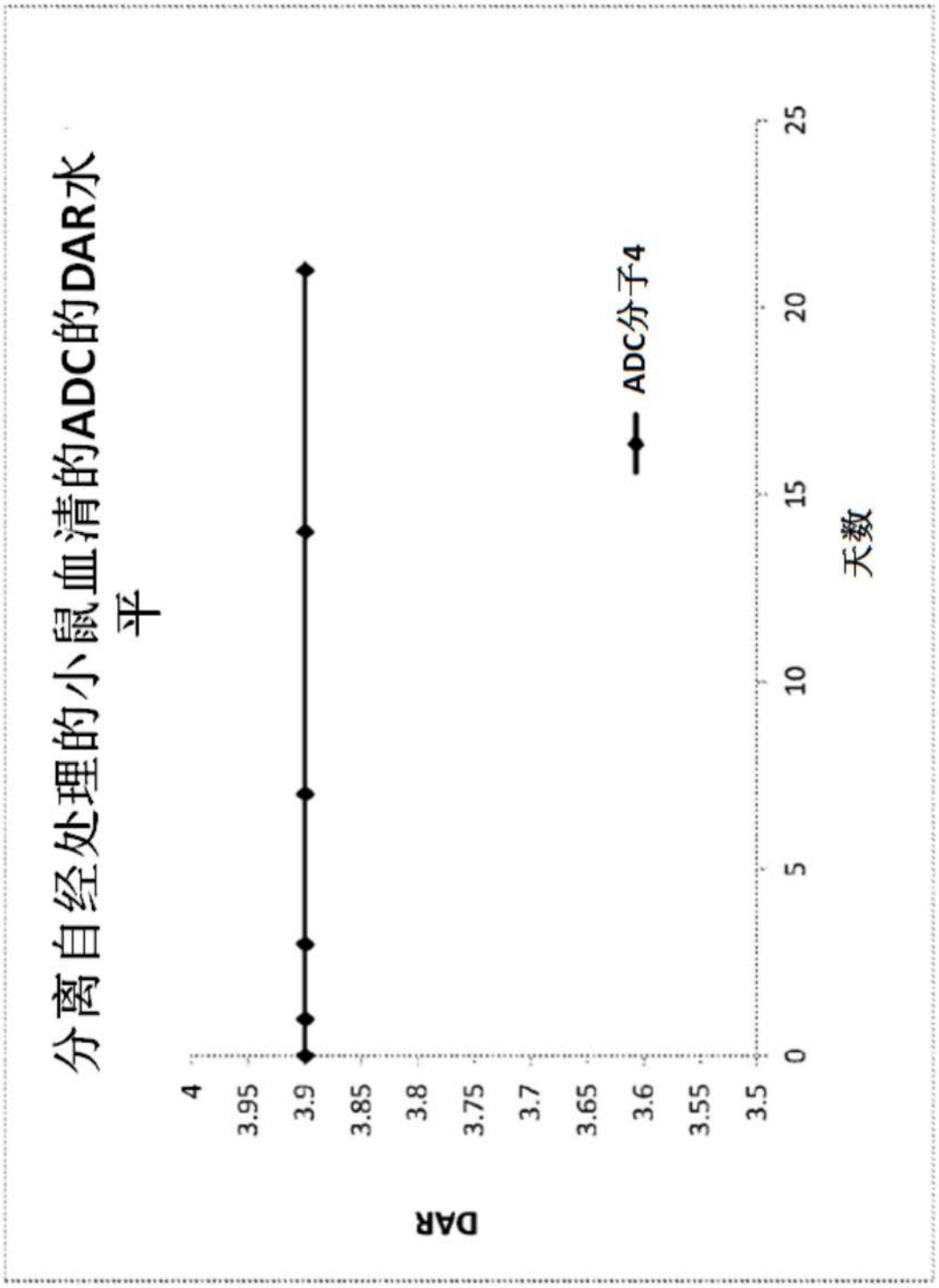
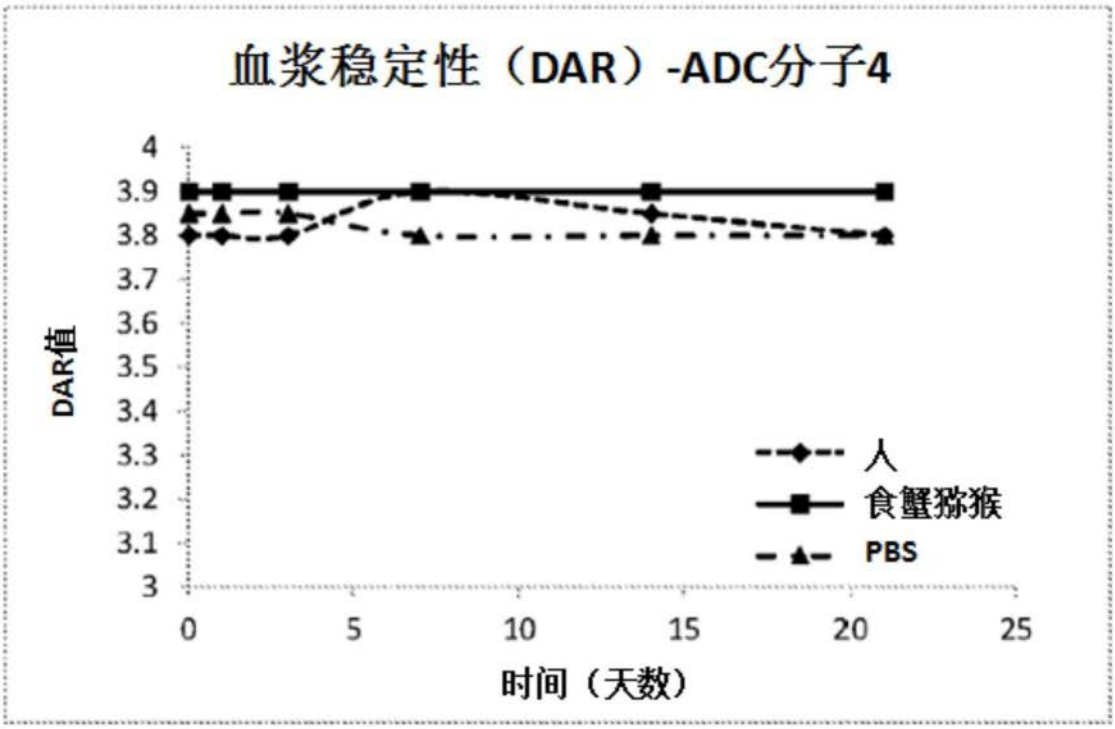

分离自经处理的小鼠血清的ADC的DAR水平
DAR
4
3.95
3.9
3.85
3.8
3.75
3.7
3.65
3.6
3.55
3.5
0
5
10
15
20
25
天数
ADC分子4

图28


血浆稳定性（DAR）-ADC分子4
DAR值
4
3.9
3.8
3.7
3.6
3.5
3.4
3.3
3.2
3.1
3
0
5
10
15
20
25
时间（天数）
人
食蟹猕猴
PBS

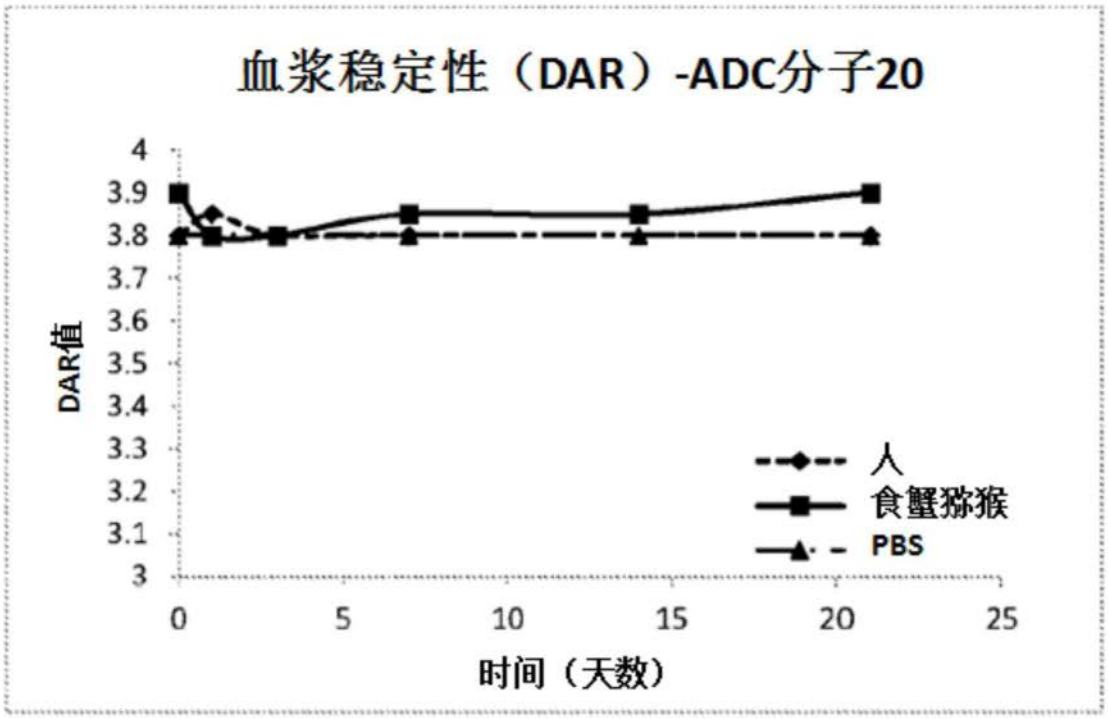

血浆稳定性（DAR）-ADC分子20
DAR值
4
3.9
3.8
3.7
3.6
3.5
3.4
3.3
3.2
3.1
3
0
5
10
15
20
25
时间（天数）
人
食蟹猕猴
PBS

图29

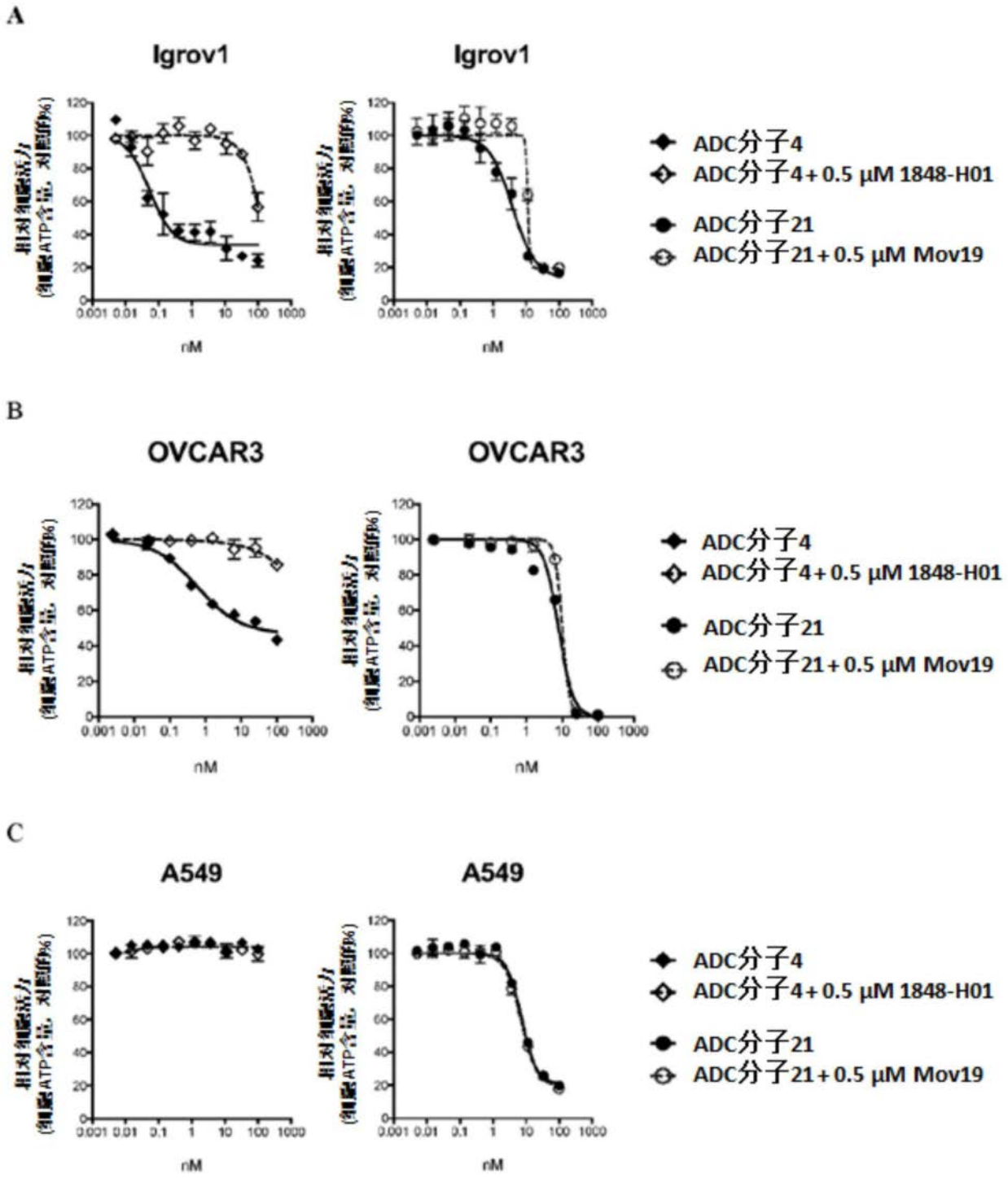

A
Igrov1
Igrov1
B
OVCAR3
OVCAR3
C
A549
A549
nM
ADC分子4
ADC分子4+0.5 μM 1848-H01
ADC分子21
ADC分子21+0.5 μM Mov19

图30

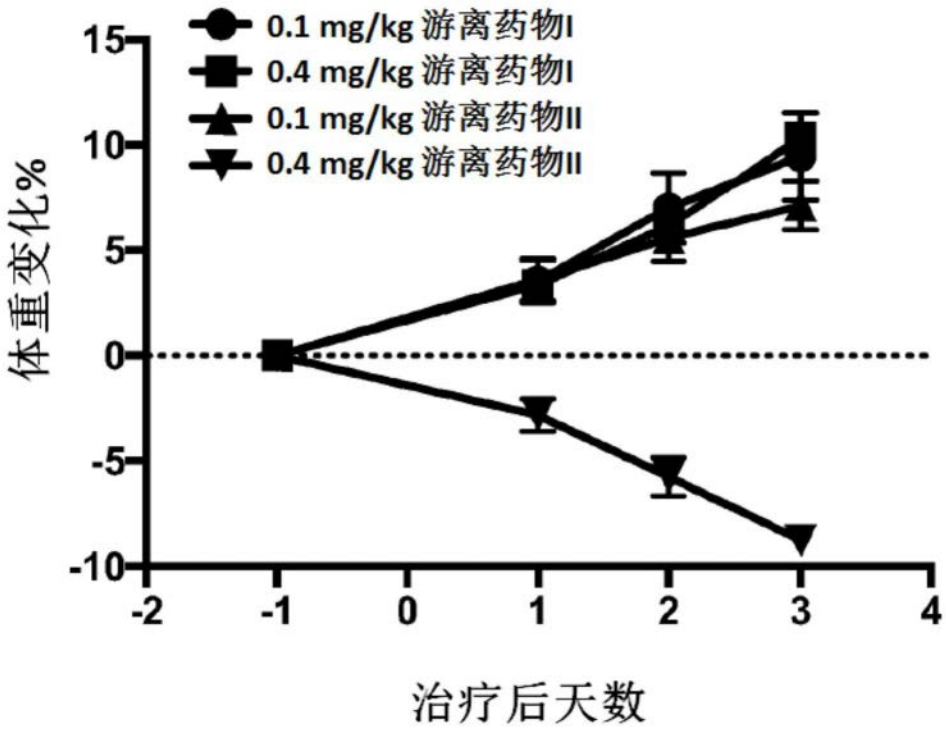

0.1 mg/kg 游离药物I
0.4 mg/kg 游离药物I
0.1 mg/kg 游离药物II
0.4 mg/kg 游离药物II
体重变化%
15
10
5
0
-5
-10
-2
-1
0
1
2
3
4
治疗后天数

图31

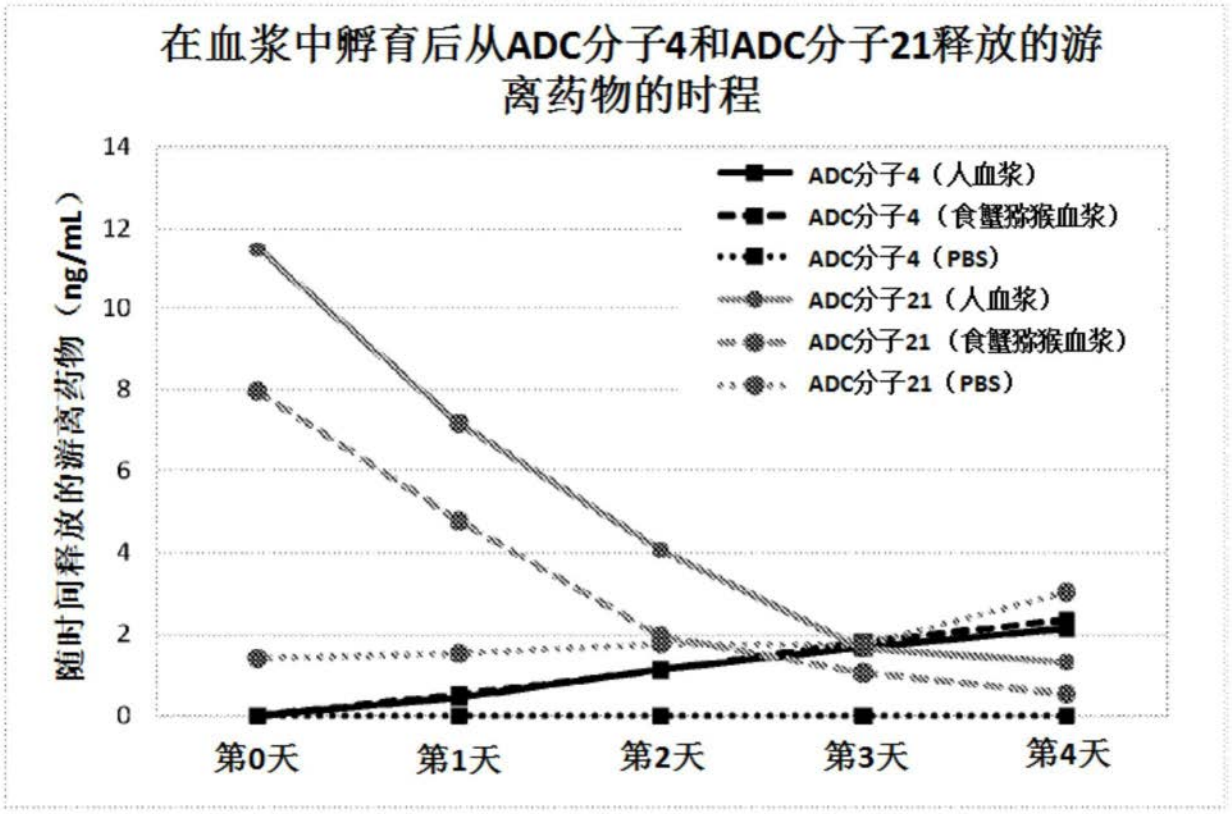

在血浆中孵育后从ADC分子4和ADC分子21释放的游离药物的时程
随时间释放的游离药物（ng/mL）
14
12
10
8
6
4
2
0
ADC分子4（人血浆）
ADC分子4（食蟹猕猴血浆）
ADC分子4（PBS）
ADC分子21（人血浆）
ADC分子21（食蟹猕猴血浆）
ADC分子21（PBS）
第0天
第1天
第2天
第3天
第4天

图32

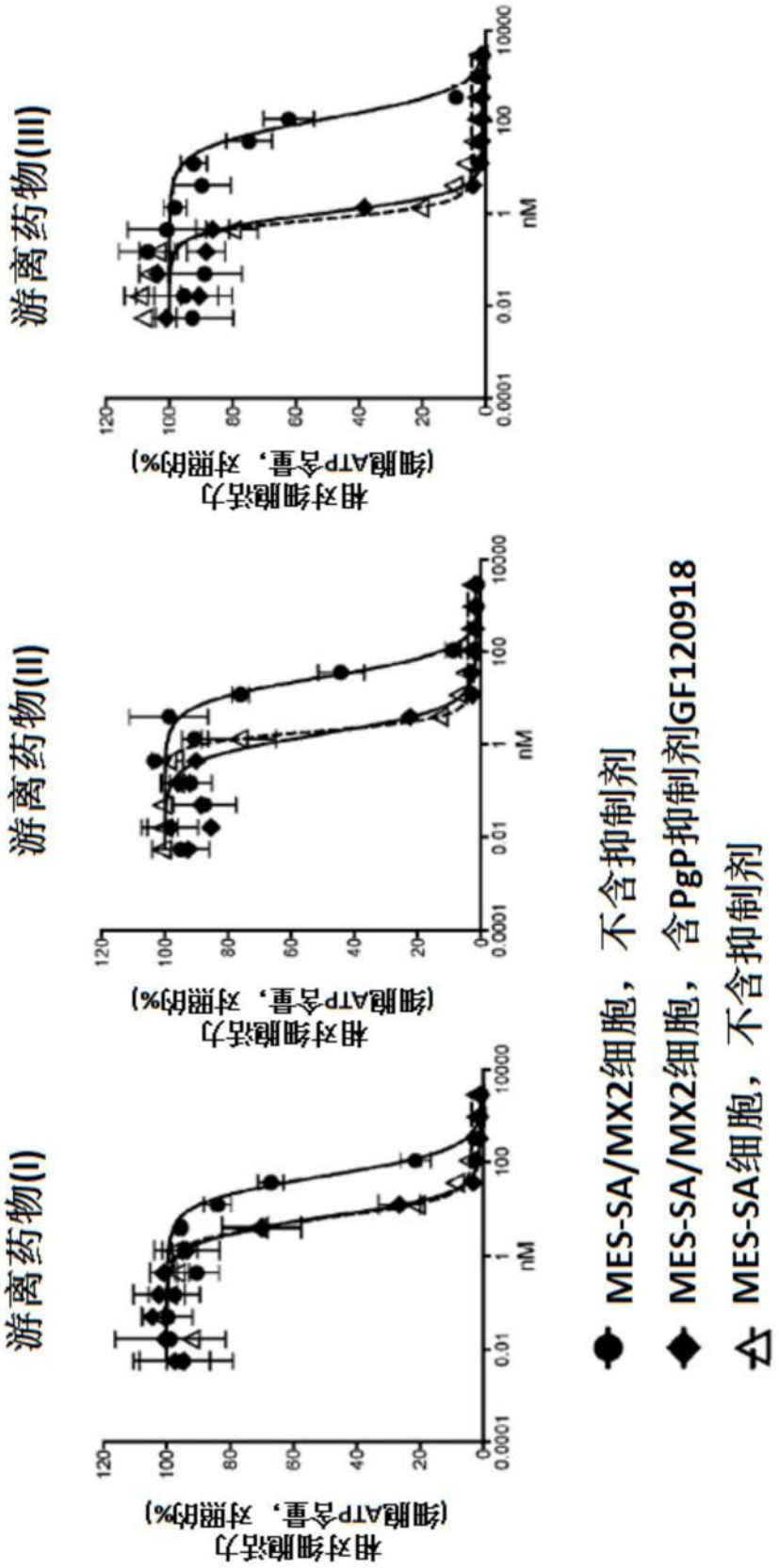
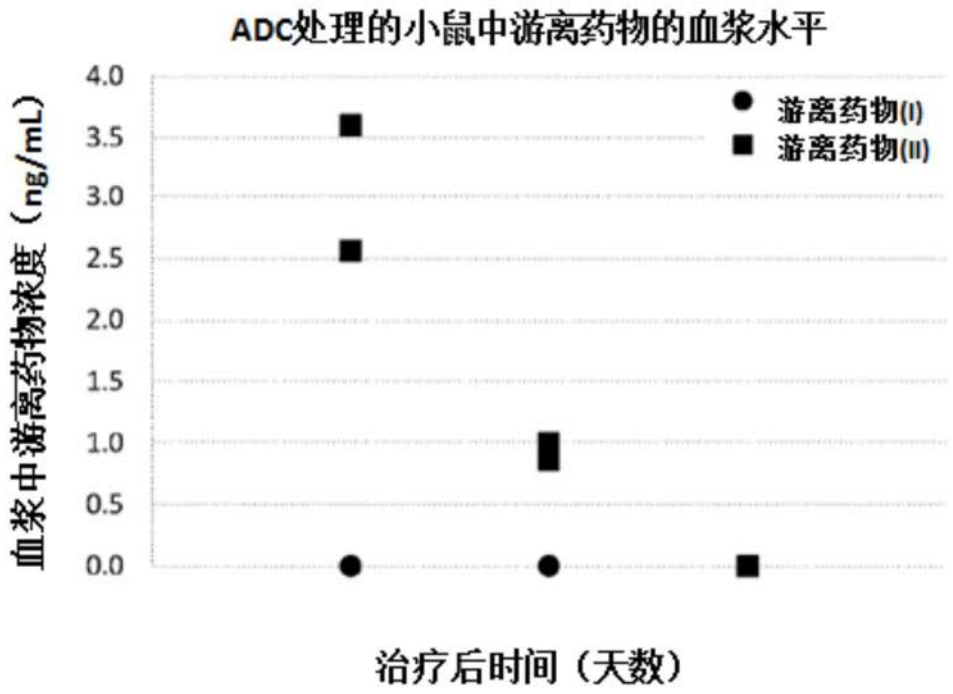

游离药物(I)
游离药物(II)
游离药物(III)
相对细胞活力
(细胞ATP含量，对照的%)
0
20
40
60
80
100
120
0.0001
0.01
1
100
10000
nM
MES-SA/MX2细胞，不含抑制剂
MES-SA/MX2细胞，含PgP抑制剂GF120918
MES-SA细胞，不含抑制剂

图33

A


ADC处理的小鼠中游离药物的血浆水平
血浆中游离药物浓度（ng/mL）
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
游离药物(I)
游离药物(II)
治疗后时间（天数）

B

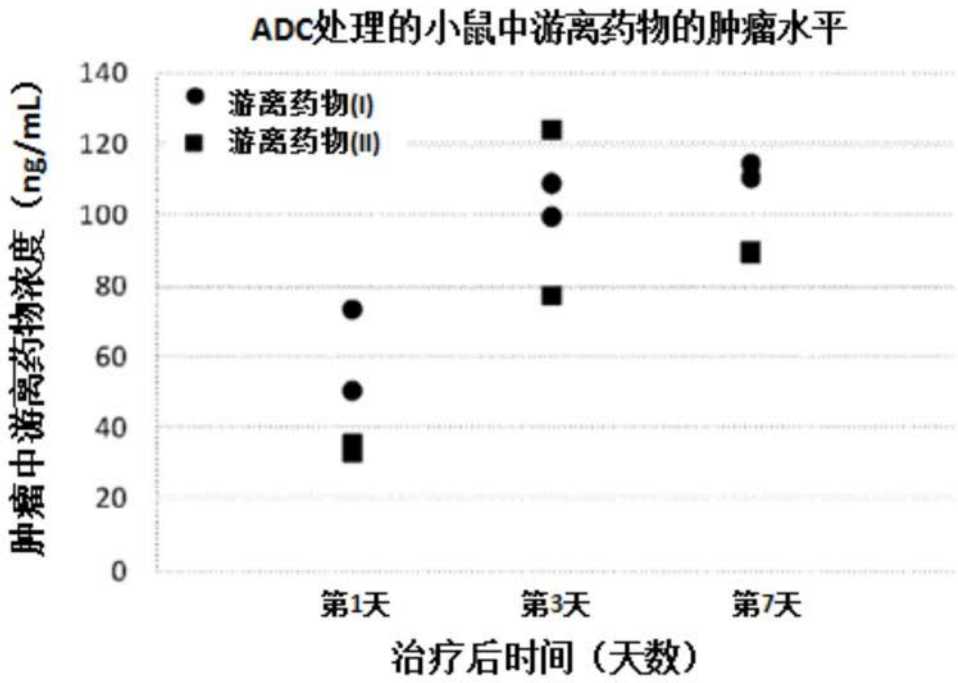

ADC处理的小鼠中游离药物的肿瘤水平
肿瘤中游离药物浓度（ng/mL）
140
120
100
80
60
40
20
0
游离药物(I)
游离药物(II)
第1天
第3天
第7天
治疗后时间（天数）

图34

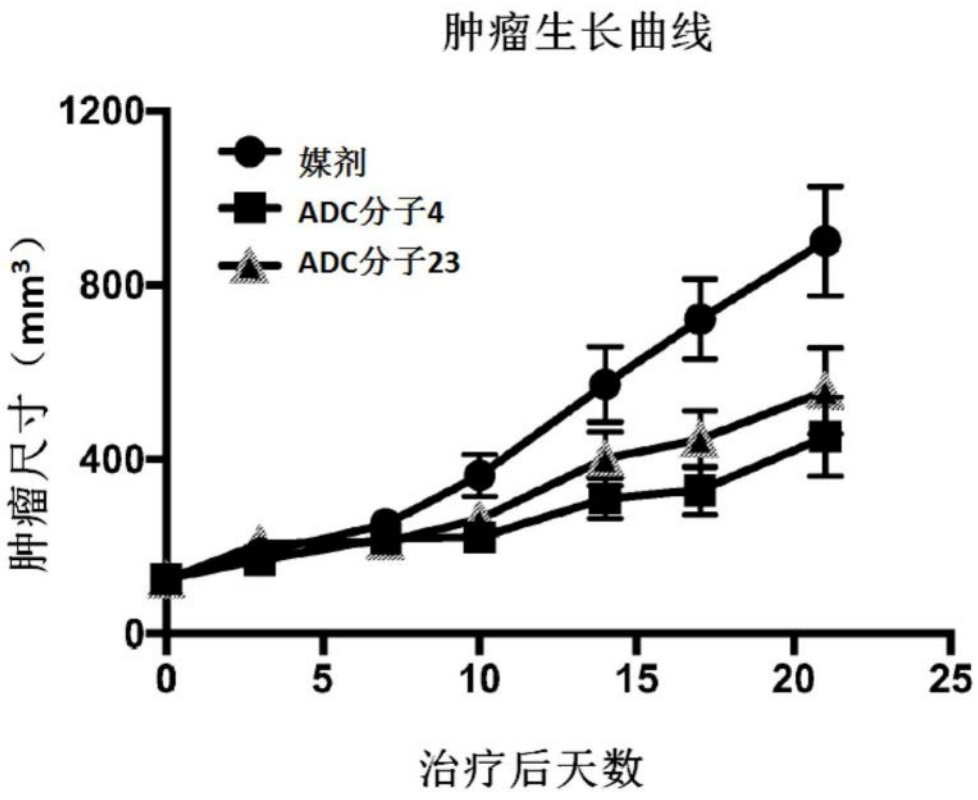

肿瘤生长曲线
1200
800
400
0
媒剂
ADC分子4
ADC分子23
肿瘤尺寸（mm³）
0
5
10
15
20
25
治疗后天数

图35A

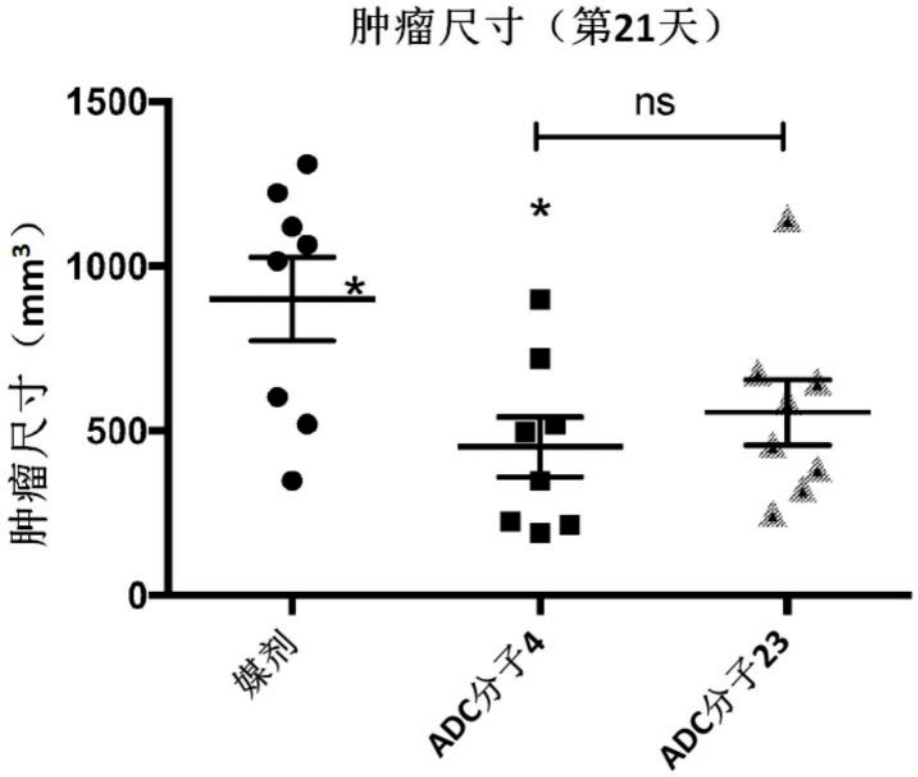

肿瘤尺寸（第21天）
1500
1000
500
0
肿瘤尺寸（mm³）
ns
*
*
媒剂
ADC分子4
ADC分子23

图35B

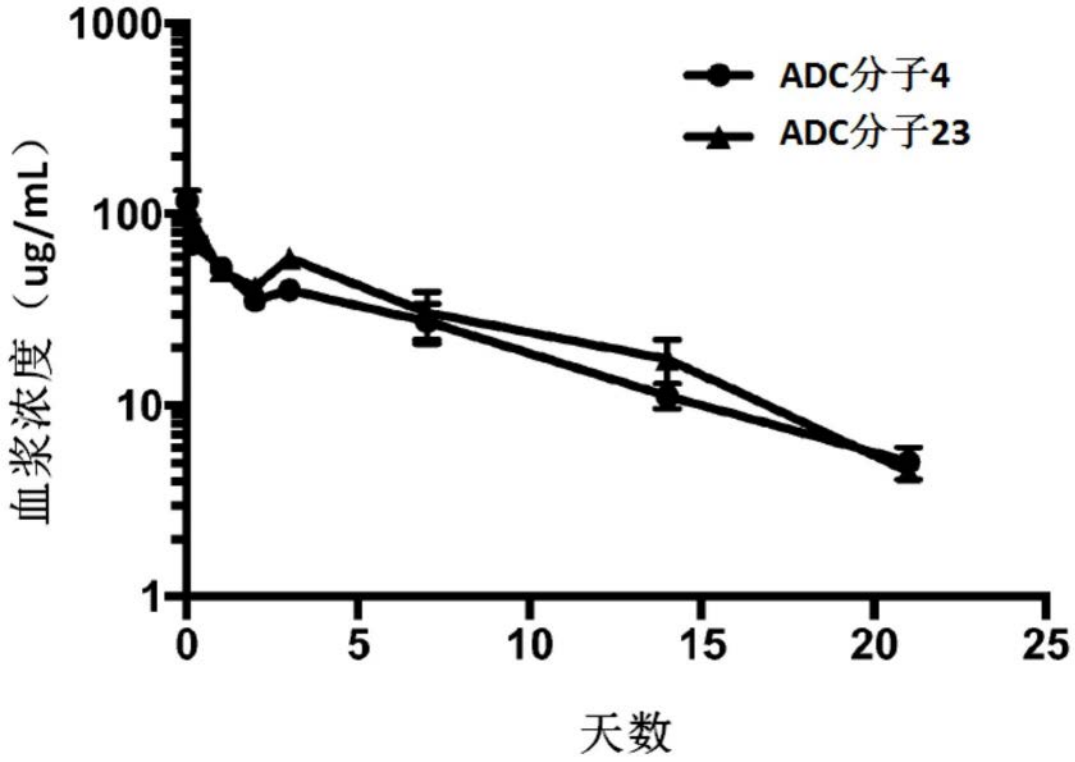


图36