(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 114920840 A
(43)申请公布日 2022.08.19

(21)申请号 202210015917.3

(22)申请日 2015.10.13

(30)优先权数据
62/063,852 2014.10.14 US
62/094,847 2014.12.19 US
62/198,545 2015.07.29 US
62/213,076 2015.09.01 US

(62)分案原申请数据
201580067903.4 2015.10.13

(71)申请人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔
申请人 达纳-法伯癌症研究公司
哈佛大学

(72)发明人 G·J·弗里曼 A·H·夏普
G·J·弗雷 H·W·常
J·M·玛塔拉扎 G·德拉诺夫

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 胡志君 黄革生

(51)Int.Cl.
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 31/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

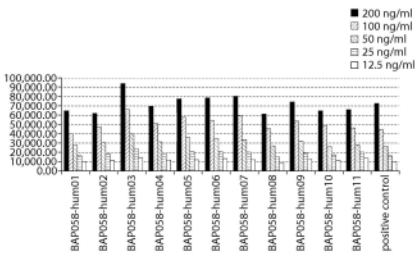
权利要求书2页 说明书270页
序列表178页 附图20页

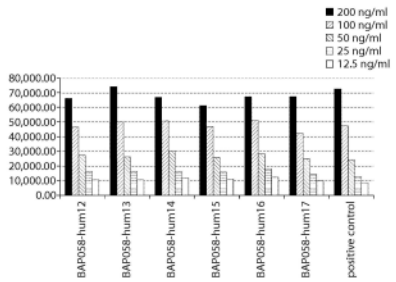
(54)发明名称

针对PD-L1的抗体分子及其用途

(57)摘要

公开了与PD-L1特异性结合的抗体分子。还公开了包含抗PD-L1抗体分子的联合疗法。抗PD-L1抗体分子可以用来治疗、预防和/或诊断癌性或感染性疾病和病状。





CN 114920840 A

1.能够与人程序性死亡配体1(PD-L1)结合的分离的抗体分子,其包含:

(i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

(ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:9的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11的VLCDR3氨基酸序列。

2.能够与人程序性死亡配体1(PD-L1)结合的分离的抗体分子,其包含:

(i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

(ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

3.药物组合物,包含根据权利要求1或2所述的分离抗体分子和可药用载体、赋形剂或稳定剂。

4.分离的核酸,其编码根据权利要求1或2所述抗体分子的抗体重链或轻链的可变区。

5.表达载体,包含根据权利要求4所述的核酸。

6.宿主细胞,包含根据权利要求4所述的核酸。

7.产生抗体分子或其片段的方法,包括在适于基因表达的条件下培养权利要求6所述的宿主细胞。

8.检测生物样品中PD-L1的方法,包括(i)使样品或受试者(和任选地,参比样品或受试者)与权利要求1或2所述的分离抗体分子在允许抗体分子和多肽的相互作用发生的条件下接触,和(ii)检测在抗体分子和样品或受试者(和任选地,参比样品或受试者)之间复合物的形成。

9.根据权利要求1或2所述的抗体分子或根据权利要求3所述的药物组合物的用途,用于制造治疗受试者中癌症或感染性疾病的药物。

10.两种、三种或更多种治疗剂的组合在制造用于治疗受试者中癌症的药物中的用途,其中治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的两种或全部类别:

(i)选自以下一者或多者的增强肿瘤抗原呈递的药物:STING激动剂、TLR激动剂、A2AR拮抗剂、溶瘤性病毒、TIM-3调节物、血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、c-Met抑制剂、TGFb抑制剂、IDO/TDO抑制剂、疫苗,或双特异性或三特异性细胞结合者或其组合;

(ii)(任选地)选自以下一者或多者的增强效应细胞反应的药物:GITR激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、IAP的抑制剂(凋亡蛋白的抑制剂)、EGFR(表皮生长因子受体)的抑制剂、雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、与CD3和肿瘤抗原结合的双特异性抗体分子、CD40激动剂、OX40激动剂或CD27激动剂或其组合;或

(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,其选自权利要求1或2所述的抗PD-L1抗体分子和任选地以下一者或多者:GITR激动剂、选自PD-1、LAG-3、TIM-3或CTLA-4中的一种或多种免疫检查点分子的抑制剂、CSF-1/1R抑制剂、IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂、CXCR2抑制剂、PI3Kγ或PI3Kδ的抑制剂,(vii)BAFF-R抑制剂、MALT-1/BTK抑制剂、JAK抑制剂、CRTH2抑制剂、VEGFR抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、IDO/TDO抑制剂、A2AR拮抗剂、TGFb抑制剂或PFKFB3

抑制剂或其组合。

针对PD-L1的抗体分子及其用途

[0001] 本申请是中国专利申请201580067903.4的分案申请，原申请的申请日是2015年10月13日，发明名称是“针对PD-L1的抗体分子及其用途”。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2014年10月14日提交的美国临时申请号62/063,852、2014年12月19日提交的美国临时申请号62/094,847、2015年7月29日提交的美国临时申请号62/198,545和2015年9月1日提交的美国临时申请号62/213,076的权益，前述申请的内容因而通过引用的方式完整并入。

[0004] 序列表

[0005] 本申请含有已经通过电子方式以ASCII格式提交并因而通过引用的方式完整并入的序列表。2015年10月13日创建的所述ASCII副本命名为C2160-7003WO_SL.txt并且大小为310,216比特。

背景技术

[0006] T细胞介导抗原免疫应答的能力需要两种不同的信号传导相互作用(Vigliett,V.等人(2007)Neurotherapeutics 4:666-675;Korm,A.J.等人(2007)Adv.Immunol.90:297-339)。首先，已经在抗原呈递细胞(APC)表面上排列的抗原呈递给抗原特异性幼稚$CD4^+$T细胞。这种呈递借助T细胞受体(TCR)传输信号，其指导T细胞启动对呈递的抗原特异的免疫应答。第二，通过APC和不同T细胞表面分子之间相互作用所介导的多种共刺激信号和抑制性信号触发T细胞活化和增殖及最终触发它们的抑制作用。

[0007] 免疫系统受共刺激性和共抑制性配体和受体的网络严密控制。这些分子提供第二信号用于T细胞活化并且提供平衡的正向和负向信号网络，以使针对感染的免疫应答最大化，同时限制针对自身的免疫(Wang,L.等人(Epub Mar.7,2011)J.Exp.Med.208(3):577-92;Lepenies,B.等人(2008)Endocrine,Metabolic&Immune Disorders--Drug Targets 8:279-288)。共刺激信号的例子包括APC的B7.1(CD80)配体和B7.2(CD86)配体和$CD4^+$T淋巴细胞的CD28受体和CTLA-4受体之间的结合(Sharpe,A.H.等人(2002)Nature Rev.Immunol.2:116-126;Lindley,P.S.等人(2009)Immunol.Rev.229:307-321)。B7.1或B7.2与CD28的结合刺激T细胞活化，而B7.1或B7.2与CTLA-4的结合抑制这种活化(Dong,C.等人(2003)Immunolog.Res.28(1):39-48;Greenwald,R.J.等人(2005)Ann.Rev.Immunol.23:515-548)。CD28在T细胞表面上组成型表达(Gross,J.等人(1992)J.Immunol.149:380-388)，而CTLA-4表达是在T细胞活化后快速上调的(Linsley,P.等人(1996)Immunity 4:535-543)。

[0008] CD28受体的其他配体包括一组相关的B7分子，也称作“B7超家族”(Coyle,A.J.等人(2001)Nature Immunol.2(3):203-209;Sharpe,A.H.等人(2002)Nature Rev.Immunol.2:116-126;Collins,M.等人(2005)Genome Biol.6:223.1-223.7;Korman,A.J.等人(2007)Adv.Immunol.90:297-339)。已知B7超家族的几个成员，包括B7.1(CD80)、B7.2(CD86)、诱导型共刺激配体(ICOS-L)、程序性死亡-1配体(PD-L1;B7-H1)、程序性死亡-2配体(PD-L2;B7-DC)、B7-H3、B7-H4和B7-H6(Collins,M.等人(2005)Genome Biol.6:

223.1-223.7)。

[0009] 程序性死亡1(PD-1)蛋白是T细胞调节物的延展型CD28/CTLA-4家族的抑制性成员(Okazaki等人(2002)Curr Opin Immunol 14:391779-82;Bennett等人(2003)J.Immunol.170:711-8)。CD28家族的其他成员包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。已经鉴定到PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体,程序死亡配体1(PD-L1)和程序死亡配体2(PD-L2)。已经显示与PD-1结合时,PD-L1和PD-L2下调T细胞活化和细胞因子分泌(Freeman等人(2000)J Exp Med 192:1027-34;Latchman等人(2001)Nat Immunol 2:261-8;Carter等人(2002)Eur J Immunol 32:634-43;Ohigashi等人(2005)Clin Cancer Res 11:2947-53).

[0010] PD-L1(也称作分化抗原簇274(CD274)或B7同源物1(B7-H1))是40kDa I型跨膜蛋白。PD-L1与活化的T细胞、B细胞和髓样细胞上存在的其受体PD-1结合,以调节活化或抑制。PD-L1和PD-L2均是与PD-1结合、但不与CD28或CTLA-4结合的B7同源物(Blank等人(2005)Cancer Immunol Immunother.54:307-14)。PD-L1与T细胞上其受体PD-1的结合输送抑制TCR介导的活化的信号,其中TCR介导的活化为IL-2产生和T细胞增殖。该机制涉及抑制ZAP70磷酸化和其与CD3ζ结合(Sheppard等人(2004)FEBS Lett.574:37-41)。PD-1信号传导减弱因TCR信号传导所致的PKC-θ活化环磷酸化,这是激活转录因子NF-κB和AP-1和产生IL-2必需的。PD-L1还与共刺激分子CD80(B7-1)结合,但不与CD86(B7-2)结合(Butte等人(2008)Mol Immunol.45:3567-72)。

[0011] 已经显示细胞表面上的PD-L1表达受IFN-γ刺激上调。已经在许多癌中发现PD-L1表达,包括人肺癌、卵巢癌和结肠癌和多种骨髓瘤,并且经常与预后不良相关(Iwai等人(2002)PNAS 99:12293-7;Ohigashi等人(2005)Clin Cancer Res 11:2947-53;Okazaki等人(2007)Intern.Immun.19:813-24;Thompson等人(2006)Cancer Res.66:3381-5)。已经提出PD-L1通过增加抗原特异性T细胞克隆的凋亡在肿瘤免疫中发挥作用(Dong等人(2002)Nat Med 8:793-800)。还已经提出PD-L1可能参与肠粘膜炎症并且对PD-L1的抑制阻抑与结肠炎相关的消耗疾病(Kanai等人(2003)J Immunol 171:4156-63)。

[0012] 鉴于免疫检查点途径在调节免疫应答中的重要性,需要开发新药物,所述新药物调节免疫抑制性蛋白(如PD-L1)的活性,因此导致免疫系统的激活。这类药物可以例如用于癌症免疫疗法和治疗其他疾病如慢性感染。

[0013] 发明概述

[0014] 本文公开了以高亲和力和特异性与程序性死亡配体1(PD-L1)结合的抗体分子(例如,人源化抗体分子)。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含构架区(例如,FW1、FW2、FW3和/或FW4)的新组合,例如,重链构架区和/或轻链构架区的新组合。还提供编码抗体分子的核酸分子、用于产生抗体分子的表达载体、宿主细胞和方法。还提供包含抗体分子的免疫缀合物、多特异性或双特异性抗体分子和药物组合物。本文公开的抗PD-L1抗体分子可以(单独或联合其他药物或治疗模式)用来治疗、预防和/或诊断疾病如癌性疾病(例如,实体瘤和软组织瘤)以及感染性疾病(例如,慢性传染病或败血症)。本文中额外地公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的方法和组合物,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)增强抗原呈递(例如,肿瘤抗原呈递)的药物;(ii)增强效应细胞反应(例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物;或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中,该组合包含PD-L1的抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。因

此,本文公开了用于检测PD-L1的组合物和方法以及使用抗PD-L1抗体分子及其组合治疗多种疾病(包括癌症和/或感染性疾病)的方法。

[0015] 因此,在一个方面,本发明表征了具有以下一个或多个特性的抗体分子(例如,分离或重组的抗体分子):

[0016] (i)以高亲和力,例如以至少约$10^{7}M^{-1}$、一般约$10^{8}M^{-1}$和更一般约$10^{9}M^{-1}$至$10^{10}M^{-1}$或更强的亲和力常数与PD-L1(例如,人PD-L1)结合;

[0017] (ii)基本上不与CD28、CTLA-4、ICOS或BTLA结合;

[0018] (iii)抑制或减少PD-L1与受体,例如与PD-1或CD80(B7-1)或与这两者的结合;

[0019] (vii)与PD-L1上的表位(例如,与鼠单克隆抗体BAP058或嵌合抗体BAP058(例如,BAP058-chi)识别的表位相同或相似的表位)特异性结合;

[0020] (v)显示与BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0021] (vi)显示与表1中所述抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0022] (vii)显示与具有表1中所示氨基酸序列的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0023] (viii)显示与表1中所示核苷酸序列编码的抗体分子(例如,重链可变区和轻链可变区)相同或相似的结合亲和力或特异性或这两者;

[0024] (ix)抑制(例如,竞争性抑制)第二抗体分子与PD-L1的结合,其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子,例如,选自例如BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的抗体分子;

[0025] (x)结合与针对PD-L1的第二抗体分子相同或重叠的表位,其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子,例如,选自例如BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的抗体分子;

[0026] (xi)与第二抗体分子竞争对PD-L1的结合和/或结合与第二抗体分子相同的表位,其中第二抗体分子是本文所述的抗体分子,例如,选自例如BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的抗体分子;

[0027] (xii)具有本文所述的抗体分子(例如,选自例如BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的抗体分子)的一个或多个生物学特性;

[0028] (xiii)具有本文所述的抗体分子(例如,选自例如BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的抗体分子)的一种或多种药代动力学特性;

[0029] (xiv)抑制PD-L1的一种或多种活性,例如,导致以下一者或多者:肿瘤浸润型淋巴细胞增加、T细胞受体介导的增殖增加、或癌细胞的免疫逃避减少;或

[0030] (xv)结合人PD-L1并且与食蟹猴PD-L1交叉反应。

[0031] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以高亲和力,例如,以下述K_D与PD-L1结合,所述K_D大约等于鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子(例如,本文所述的鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子)的K_D或比其高或低至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的K_D小于约0.4、0.3、0.2、0.1或0.05nM,例如,通过Biacore方法测量。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的K_D小于约0.2nM,例如,约0.171nM。在其他实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的K_D小于约10、5、3、2或1nM,例如,通过表达PD-L1的细胞(例如,300.19细胞)上的结合所测量。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的K_D小于约1nM,例如,约0.285nM。

[0032] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以慢于1×10^{-4}、5×10^{-5}或$1\times10^{-5}s^{-1}$,例如约$6.33\times10^{-5}s^{-1}$的K_d与PD-L1结合。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以快于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}或$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$,例如约$3.07\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$的$K_a$与PD-L1结合。

[0033] 在一些实施方案中,抗体分子的表达水平高于鼠或嵌合抗体分子(例如,本文所述的鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子)的表达水平,例如高于其至少约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。在一些实施方案中,抗体分子在CHO细胞中表达。

[0034] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以这样的IC_{50}(50%抑制作用时的浓度)减少一种或多种PD-L1相关活性,所述IC_{50}大约等于鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子(例如,本文所述的鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子)的IC_{50}或较其更低,例如低于其至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的IC_{50}小于约6、5、4、3、2或1nM,例如,通过表达PD-L1的细胞(例如,300.19细胞)上的结合所测量。在一些实施方案中,鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子的IC_{50}小于约4nM,例如,约3.40nM(或约0.51μg/mL)。在一些实施方案中,减少的PD-L1相关活性是PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合作用。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子与葡萄球菌肠毒素B(SEB)活化的外周血单个核细胞(PBMC)结合。在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子增加全血中SEB活化的IL-2表达。例如与使用同种型对照(例如,IgG4)时IL-2的表达相比,抗PD-L1抗体增加IL-2的表达至少约2、3、

4或5倍。

[0035] 在一些实施方案中，抗PD-L1抗体分子具有改善的稳定性，例如与鼠或嵌合PD-L1抗体分子(例如，本文所述的鼠或嵌合抗PD-L1抗体分子)相比，在体内或体外更稳定至少约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10倍。

[0036] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子是人源化抗体分子并且基于T细胞表位分析，具有300至700、400至650、450至600的风险评分，或如本文所述的风险评分。

[0037] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个抗原结合区(例如，可变区)或其抗原结合片段，所述抗原结合区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0038] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个可变区，所述可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0039] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个或两个重链可变区，所述重链可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0040] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个或两个轻链可变区，所述轻链可变区来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0041] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含用于IgG4(例如，人IgG4)的重链恒定

区。在一个实施方案中，人IgG4包含在位置228处的置换(例如，Ser至Pro置换)。在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含用于IgG1(例如，人IgG1)的重链恒定区。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置297处的置换(例如，Asn至Ala置换)。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置265处的置换、在位置329处的置换或这两者(例如，在位置265处的Asp至Ala置换和/或在位置329处的Pro至Ala置换)。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置234处的置换、在位置235处的置换或这两者(例如，在位置234处的Leu至Ala置换和/或在位置235处的Leu至Ala置换)。在一个实施方案中，重链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列，或与之基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更多同一)的序列。

[0042] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含κ轻链恒定区，例如，人κ轻链恒定区。在一个实施方案中，轻链恒定区包含在表3中所述的氨基酸序列，或与之基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更多同一)的序列。

[0043] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含用于IgG4(例如，人IgG4)的重链恒定区和κ轻链恒定区，例如，人κ轻链恒定区，例如，包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含用于IgG1(例如，人IgG1)的重链恒定区和κ轻链恒定区，例如，人κ轻链恒定区，例如，包含在表3中所述的氨基酸序列或与之基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更多同一)的序列的重链恒定区和轻链恒定区。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置297处的置换(例如，Asn至Ala置换)。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置265处的置换、在位置329处的置换或这两者(例如，在位置265处的Asp至Ala置换和/或在位置329处的Pro至Ala置换)。在一个实施方案中，人IgG1包含在位置234处的置换、在位置235处的置换或这两者(例如，在位置234处的Leu至Ala置换和/或在位置235处的Leu至Ala置换)。

[0044] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含重链可变结构域和恒定区、轻链可变结构域和恒定区或这两者，所述可变结构域和恒定区包含BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的氨基酸序列；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。抗PD-1抗体分子任选地包含来自重链、轻链或这两者的前导序列。

[0045] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR)，所述互补决定区来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或者来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0046] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表

1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0047] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个CDR，所述CDR来自本文所述抗体(例如选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的轻链可变区；或如表1中所述，或由表1中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0048] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含在轻链CDR中的置换，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的置换。

[0049] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0050] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含全部六个CDR，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)；或如表1中所述，或由表1中核苷酸序列编码，或者来自密切相关的CDR，例如，相同的或具有至少一个氨基酸改变，但是不多于两个、三个或四个改变(例如，置换、缺失或插入，例如，保守性置换)的CDR。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含在轻链CDR中的置换，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的置换。在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如，如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆

0)的重链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列,或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0051] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列,或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0052] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列;或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0053] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含全部六个根据Kabat等人的CDR(例如,如表1中所述的全部六个根据Kabat定义的CDR),所述CDR来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列;或相对于表1中所示的全部六个根据Kabat等人的CDR具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子可以包含本文所述的任何CDR。

[0054] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变

环(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环),所述高变环来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-L1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0055] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个Chothia高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环),所述高变环属于本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-L1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0056] 在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个、三个、四个、五个或六个高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环),所述高变环来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区和轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或至少来自接触PD-L1的那些高变环的氨基酸;或相对于表1中所示的一个、两个、三个、四个、五个或六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0057] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含全部六个高变环(例如,如表1中所述的全部六个根据Chothia定义的高变环),所述高变环属于本文所述的抗体,例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O;或密切相关的高变环,例如,相同的或具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)的高变环;或相对于表1中所示的全部六个根据Chothia定义的高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四

个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子可以包含本文所述的任何高变环。

[0058] 在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个高变环,所述高变环具有与本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的相应高变环相同的规范结构:例如,与本文所述抗体的重链可变结构域和/或轻链可变结构域至少环1和/或环2相同的规范结构。关于高变环规范结构的描述,参见,例如,Chothia等人(1992)J.Mol.Biol.227:799-817;Tomlinson等人(1992)J.Mol.Biol.227:776-798。可以通过查看这些参考文献中描述的表确定这些结构。

[0059] 在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含根据Kabat等人和Chothia等人定义的CDR或高变环的组合。

[0060] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR或高变环),所述CDR或高变环来自本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的重链可变区;或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列;或相对于表1中所示的一个、两个或三个根据Kabat和/或Chothia的CDR或高变环具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换)。

[0061] 例如,抗PD-L1抗体分子可以包含根据Kabat等人的VH CDR1或根据Chothia等人的VH高变环1或其组合,例如,如表1中所显示。在一个实施方案中,VH CDR1的Kabat和Chothia CDR的组合包含氨基酸序列GYTFTSYWMY(SEQ ID NO:195),或与之基本上同一的氨基酸序列(例如,具有至少一个氨基酸改变,但是不多于两个、三个或四个改变(例如,置换、缺失或插入,例如,保守性置换))。抗PD-L1抗体分子还可以例如包含根据Kabat等人的VH CDR 2-3和根据Kabat等人的VL CDR 1-3,例如,如表1中所显示。因此,在一些实施方案中,构架区基于根据Kabat等人定义的CDR和根据Chothia等人的高变环定义的组合界定,例如,抗PD-L1抗体分子可以包含基于根据Chothia等人的VH高变环1界定的VH FR1和基于根据Kabat等人的VH CDR 1-2界定的VH FR2,例如,如表1中所显示。抗PD-L1抗体分子还可以例如包含基于根据Kabat等人的VH CDR 2-3界定的VH FR 3-4和基于根据Kabat等人的VL CDR 1-3界定的VL FR 1-4。

[0062] 抗PD-L1抗体分子可以含有根据Kabat定义和Chothia定义的CDR或高变环的任何组合。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义的CDR(例如,如表1中所述的至少一个、两个或三个根据Kabat和Chothia定义

的CDR)，所述CDR来自本文所述的抗体(例如，选自以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O)的轻链可变区。

[0063] 在一个实施方案(例如，包含本文(例如，表1中)提及的可变区、CDR(例如，Chothia CDR或Kabat CDR)或其他序列的实施方案)中，抗体分子是单特异性抗体分子，双特异性抗体分子，或是包含抗体的抗原结合片段(例如，半抗体(half antibody)或半抗体的抗原结合片段)的抗体分子。在实施方案中，抗体分子是具有针对PD-L1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性的双特异性抗体分子。在实施方案中，针对TIM-3、LAG-3和/或PD-1的第二结合特异性包括如本文所述的氨基酸序列，或由如本文所述的核苷酸序列编码(例如，如名为“免疫检查点分子的抑制剂”部分中公开，该部分始于下文的第218页(包括其中提到的全部出版物)。

[0064] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含：

[0065] (i)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和

[0066] (ii)轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:9的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11的VLCDR3氨基酸序列；

[0067] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含：

[0068] (i)重链可变区(VH)，所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列；和

[0069] (ii)轻链可变区(VL)，所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列；

[0070] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列。

[0071] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子的轻链或重链可变构架(例如，包含至少FR1、FR2、FR3和任选地FR4的区域)可以选自：(a)轻链或重链可变构架，其包含至少80％、85％、87％90％、92％、93％、95％、97％、98％或优选地100％来自人轻链或重链可变构架的氨基酸残基，例如，来自人类成熟抗体、人类种系序列或人类共有序列的轻链或重链可变构架残基；(b)轻链或重链可变构架，其包含20％至80％、40％至60％、60％至90％或70％至95％来自人轻链或重链可变构架的氨基酸残基，例如，来自人类成熟抗体、人种系序列或人类共有序列的轻链或重链可变构架残基；(c)非人类构架(例如，啮齿类构架)；或(d)已经修饰例如旨在移除抗原性或细胞毒决定簇的(例如，去免疫化，或部分人源化)的非人类构架。在一个实施方案中，轻链或重链可变构架区(特别是FR1、FR2和/或FR3)包含与人种系基因的VL或VH区段的构架至少70％、75％、80％、85％、87％、88％、90％、92％、94％、95％、96％、97％、98％、99％同一或与人种系基因的VL或VH区段的构架同一的轻链或重链可变构架序

列。

[0072] 在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自BAP058-chi-HC的氨基酸序列(例如，在完整可变区中FR区的氨基酸序列(例如图8A-8B中所示))或SEQ ID NO:16的重链可变结构域，所述重链可变结构域具有至少1、2、3、4、5、6、7、10、15、20个或更多个变化，例如，氨基酸置换或缺失。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域具有以下一种或多种情况：BAP058-chi-HC的氨基酸序列(例如，(例如，图8A-8B中所示的)完整可变区中FR的氨基酸序列)或SEQ ID NO:16在位置1处的Q、在位置2处的I、在位置3处的T、在位置5处的V或K、在位置9处的P、在位置10处的T、在位置11处的V、在位置12处的K、在位置15处的T、在位置16处的E或Q、在位置17处的T、在位置18处的L、在位置19处的R或T、在位置20处的I或V、在位置21处的T、在位置23处的T、在位置24处的G、V或F、在位置37处的I、在位置38处的R、在位置40处的A或P或S、在位置41处的T或R、在位置42处的S、在位置43处的Q或K、在位置48处的M或L或V、在位置67处的R、在位置68处的F或V或L、在位置70处的I、在位置71处的S、在位置72处的A、K或R、在位置74处的D或T或N、在位置76处的T或K、在位置77处的N、在位置78处的Q、在位置79处的F或V或L、在位置80处的S或V、在位置81处的L、在位置82处的E或K或T、在位置83处的M、在位置84处的T或N、在位置85处的N、在位置86处的V或M、在位置87处的K或R或D、在位置88处的T或A或P、在位置89处的A或V、在位置91处的T、或在位置93处的T。

[0073] 备选地或与本文所述的BAP058-chi-HC的重链置换组合，抗PD-L1抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域具有偏离来自BAP058-chi-LC的氨基酸序列(例如，图9A-9B中所示的氨基酸序列)或SEQ ID NO:17的至少1、2、3、4、5、6、7、10、15、20个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域具有以下一种或多种情况：BAP058-chi-LC的氨基酸序列(例如，图10A-10B中所示的氨基酸序列)或SEQ ID NO:24或26在位置1处的E或A、在位置2处的V、在位置3处的V或Q、在位置4处的L、在位置7处的T、在位置8处的P、在位置9处的D或L或S或A、在位置10处的S或T、在位置11处的Q或L、在位置12处的P、在位置13处的V或L或A、在位置14处的T、在位置15处的P或L、在位置16处的K、在位置17处的Q或E、在位置18处的K或P、在位置19处的A、在位置20处的T、在位置21处的L、在位置22处的S、在位置37处的L、在位置43处的A、在位置45处的R或Q、在位置58处的I、在位置60处的A或S或P、在位置63处的S、在位置67处的Y、在位置70处的E、在位置73处的F、在位置74处的K、在位置76处的N、在位置77处的S或R、在位置78处的I或L、在位置79处的E、在位置80处的P或A、在位置81处的D、在位置83处的F或I或V或A、在位置84处的G、在位置85处的T或V或Y，或在位置87处的Y。

[0074] 在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含一个、两个、三个或四个重链构架区(例如，表2中所示的VHFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列。

[0075] 又在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如，表2中所示的VLFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同一的序列。

[0076] 在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含一个、两个、三个或四个重链构架区(例如，表2中所示的VHFW氨基酸序列，或其由表2中所示的核苷酸序列编码)，或与之基本上同

一的序列;和一个、两个、三个或四个轻链构架区(例如,表2中所示的VLFW氨基酸序列,或其由表2中所示的核苷酸序列编码),或与之基本上同一的序列。

[0077] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum07、BAP058-hum14或BAP058-hum16的重链构架区1(VHFW1)(例如,SEQ ID NO:124)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum06、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum12、BAP058-hum15、BAP058-hum17、BAP058-克隆L或BAP058-克隆M的重链构架区1(VHFW1)(例如,SEQ ID NO:126)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum03、BAP058-hum05、BAP058-hum11、BAP058-hum13、BAP058-克隆K、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的重链构架区1(VHFW1)(例如,SEQ ID NO:128)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum10的重链构架区1(VHFW1)(例如,SEQ ID NO:130)。

[0078] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum11、BAP058-hum14、BAP058-克隆K或BAP058-克隆N的重链构架区2(VHFW2)(例如,SEQ ID NO:132)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum12或BAP058-克隆L的重链构架区2(VHFW2)(例如,SEQ ID NO:134)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum15或BAP058-克隆M的重链构架区2(VHFW2)(例如,SEQ ID NO:136)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum05、BAP058-hum07或BAP058-hum16的重链构架区2(VHFW2)(例如,SEQ ID NO:138)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum08、BAP058-hum13、BAP058-hum17或BAP058-克隆O的重链构架区2(VHFW2)(例如,SEQ ID NO:140)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum10的重链构架区2(例如,SEQ ID NO:142)。

[0079] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum07、BAP058-hum14或BAP058-hum16的重链构架区3(VHFW3)(例如,SEQ ID NO:144)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum03、BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum15、BAP058-克隆K、BAP058-克隆M或BAP058-克隆N的重链构架区3(VHFW3)(例如,SEQ ID NO:146)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum12或BAP058-克隆L的重链构架区3(VHFW3)(例如,SEQ ID NO:148)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum05、BAP058-hum08或BAP058-hum17的重链构架区3(VHFW3)(例如,SEQ ID NO:150)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的重链构架区3(VHFW3)(例如,SEQ ID NO:152)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的重链构架区4(VHFW4)(例如,SEQ ID NO:154)。

[0080] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L或BAP058-克隆M的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:156)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-BAPhum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11或BAP058-克隆N的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:158)。在一些实施方案中,抗体分

子包含BAP058-hum01或BAP058-hum09的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:160)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum02或BAP058-hum12的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:162)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum07的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:164)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的轻链构架区1(VLFW1)(例如,SEQ ID NO:166)。

[0081] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17或BAP058-克隆N的轻链构架区2(VLFW2)(例如,SEQ ID NO:168)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum09、BAP058-hum13、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M或BAP058-克隆O的轻链构架区2(VLFW2)(例如,SEQ ID NO:170)。

[0082] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum08、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17或BAP058-克隆N的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:172)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum12、BAP058-克隆L或BAP058-克隆M的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:174)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum01或BAP058-hum09的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:176)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum02的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:178)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum03或BAP058-克隆K的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:180)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum07的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:182)。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的轻链构架区3(VLFW3)(例如,SEQ ID NO:184)。

[0083] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:186)。

[0084] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01、BAP058-hum02或BAP058-hum14的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum07或BAP058-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:138(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum12或BAP058-克隆L的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:134(VHFW2)和SEQ ID NO:148(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum06、BAP058-hum09、BAP058-hum15或BAP058-克隆M的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:136(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum08或BAP058-hum17的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:140(VHFW2)和SEQ ID NO:150(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum03、BAP058-hum11、BAP058-

克隆K或BAP058-克隆N的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:140(VHFW2)和SEQ ID NO:152(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum05的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:138(VHFW2)和SEQ ID NO:150(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum10的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:130(VHFW1)、SEQ ID NO:142(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))。在一些实施方案中,抗体分子还包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的重链构架区4(VHFW4)(例如,SEQ ID NO:154)。

[0085] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01或BAP058-hum09的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:160(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:176(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16或BAP058-hum17的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-克隆L或BAP058-克隆M的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum08、BAP058-hum10或BAP058-hum11的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:166(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:184(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum02的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:162(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:178(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum03的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:180(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum07的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:164(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:182(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-hum12的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:162(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-克隆K的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:180(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子包含BAP058-克隆N的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。在一些实施方案中,抗体分子还包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:186)。

[0086] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum01的重链构架区1-3(例如,

SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))和BAP058-hum01的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:160(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:176(VLFW3))。

[0087] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum02的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))和BAP058-hum02的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:162(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:178(VLFW3))。

[0088] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum03的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum03的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:180(VLFW3))。

[0089] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum04或BAP058-克隆L的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:134(VHFW2)和SEQ ID NO:148(VHFW3))和BAP058-hum04或BAP058-克隆L的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。

[0090] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum05的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:138(VHFW2)和SEQ ID NO:150(VHFW3))和BAP058-hum05的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。

[0091] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum06或BAP058-克隆M的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:136(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum06或BAP058-克隆M的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。

[0092] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum07的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:138(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))和BAP058-hum07的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:164(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:182(VLFW3))。

[0093] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum08的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:140(VHFW2)和SEQ ID NO:150(VHFW3))和BAP058-hum08的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0094] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum09的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:136(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum09的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:160(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:176(VLFW3))。

[0095] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum10的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:130(VHFW1)、SEQ ID NO:142(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum10的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0096] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum11的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum11的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0097] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum12的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:134(VHFW2)和SEQ ID NO:148(VHFW3))和BAP058-hum12的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:162(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:174(VLFW3))。

[0098] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum13或BAP058-克隆O的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:140(VHFW2)和SEQ ID NO:152(VHFW3))和BAP058-hum13或BAP058-克隆O的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:166(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:184(VLFW3))。

[0099] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum14的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))和BAP058-hum14的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0100] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum15的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:136(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-hum15的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0101] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum16的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:124(VHFW1)、SEQ ID NO:138(VHFW2)和SEQ ID NO:144(VHFW3))和BAP058-hum16的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0102] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-hum17的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:126(VHFW1)、SEQ ID NO:140(VHFW2)和SEQ ID NO:150(VHFW3))和BAP058-hum17的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:156(VLFW1)、SEQ ID NO:168(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0103] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含BAP058-克隆N的重链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:128(VHFW1)、SEQ ID NO:132(VHFW2)和SEQ ID NO:146(VHFW3))和BAP058-克隆N的轻链构架区1-3(例如,SEQ ID NO:158(VLFW1)、SEQ ID NO:170(VLFW2)和SEQ ID NO:172(VLFW3))。

[0104] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子还包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的重链构架区4(VHFW4)(例如,SEQ ID NO:154)和包含BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-

hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的轻链构架区4(VLFW4)(例如,SEQ ID NO:186)。

[0105] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含了具有如图4或图6中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区。在其他实施方案中,抗体分子包含了具有如图4或图6中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区。在另外的其他实施方案中,抗体分子包含了具有如图4或图6中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的重链构架区和具有如图4或图6中所示的构架区FW1、FW2和FW3组合的轻链构架区。

[0106] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子的重链可变结构域或轻链可变结构域或这两者包含氨基酸序列,所述氨基酸序列与本文公开的氨基酸序列基本上同一,例如,与本文所述的抗体,例如,选自任一者的抗体:BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的可变区至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更多同一;或如表1中所述,或由表1中核苷酸序列编码;或与本文所述抗体的可变区差异至少1或5个残基、但是少于40、30、20或10个残基。

[0107] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子的重链可变区或轻链可变区或这两者包含由本文所述的核酸序列或与本文所述的核酸序列(例如,如表1和表2中所示的核酸序列)或其互补序列(例如,在低严格性、中等严格性或高严格性或本文所述的其他杂交条件下)杂交的核酸编码的氨基酸序列。

[0108] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含至少一个、两个、三个或四个抗原结合区,例如,可变区,所述抗原结合区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1中所示的序列差异不多于1、2、5、10或15个氨基酸残基的序列)。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含由核酸编码的VH和/或VL结构域,所述核酸具有如表中1所述核苷酸序列,或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[0109] 在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述重链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR,所述轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR,所述重链可变区和轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。

[0110] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR和/或高变环，所述重链可变区具有下述抗体的氨基酸序列：本文所述的抗体，例如，选自作如表1中总结的以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O；或具有与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如，保守性置换)的序列)。在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR和/或高变环，所述轻链可变区具有下述抗体的氨基酸序列：本文所述的抗体，例如，选自作如表1中总结的以下任一者的抗体：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O；或具有与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如，保守性置换)的序列)。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子包含本文所述(例如，在表1中所述)的全部六个CDR和/或高变环。

[0111] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子具有在序列上与本文所述的可变区(例如，本文公开的FR区)序列同一或与所述可变区相差1、2、3或4个氨基酸的可变区。

[0112] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子是完整抗体或其片段(例如，Fab、$F(ab')_2$、Fv或单链Fv片段(scFv))。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子是单克隆抗体或单特异性的抗体。抗PD-L1抗体分子也可以人源化、嵌合、驼类(camelid)鲨鱼或体外生成的抗体分子。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子是人源化抗体分子。抗PD-L1抗体分子的重链和轻链可以是全长的(例如，抗体可以包含至少一条并且优选地两条完整重链，和至少一条并且优选地两条完整轻链)或可以包含抗原结合片段(例如，Fab、$F(ab')_2$、Fv、单链Fv片段、单结构域抗体、双体抗体(diabody)(dAb)、双价抗体或双特异性抗体或其片段、其单结构域变体或驼类抗体)。

[0113] 在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子处于双特异性或多特异性抗体分子形式。在一个实施方案中，双特异性抗体分子具有针对PD-L1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性。在一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和TIM-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和CEACAM-1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和CEACAM-5结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和PD-1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-L1和PD-L2结合。可以在多特异性抗体分子(例如，三特异性抗体)中产生前述分子的任何组合，例如，三特异性抗体包含针对PD-L1的第一结合特异性和针对以下一种或多种的分子的第二及第三结合特异性：TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、

CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2。在实施方案中,针对TIM-3、LAG-3和/或PD-1的第二和/或第三结合特异性包括如本文公开的氨基酸序列,或由本文公开的核苷酸序列编码(例如,如名为"免疫检查点分子的抑制剂"部分中公开,该部分始于下文的第218页(包括其中提到的全部出版物)。

[0114] 在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子与双特异性分子组合使用,所述双特异性分子包含以下一者或多者:TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2。在一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和LAG-3结合。在另一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和TIM-3结合。在另一个实施方案中,组合使用的双特异性抗体分子与LAG-3和TIM-3结合。

[0115] 在另外的其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子具有(Fc)选自例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区中;特别地,选自例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区,更具体地IgG1或IgG2(例如,人IgG1、IgG2或IgG4)的重链恒定区中的重链恒定区。在一个实施方案中,重链恒定区是人IgG1。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子具有例如选自κ或λ、优选地κ(例如,人κ)轻链恒定区中的轻链恒定区。在一个实施方案中,将恒定区改变,例如,突变,以修饰抗PD-L1抗体分子的特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。例如,将恒定区在位置296(M至Y)、298(S至T)、300(T至E)、477(H至K)和478(N至F)处突变以改变Fc受体结合作用(例如,突变的位置对应于SEQ ID NO:212或214的位置132(M至Y)、134(S至T)、136(T至E)、313(H至K)和314(N至F);或SEQ ID NO:215、216、217或218的位置135(M至Y)、137(S至T)、139(T至E)、316(H至K)和317(N至F)。在另一个实施方案中,将IgG4(例如,人IgG4)的重链恒定区在例如表3中所示的位置228处突变(例如,S至P)。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含在例如表3中所示的位置228处突变(例如,S至P)的人IgG4和例如表3中所示的κ轻链恒定区。在又一个实施方案中,IgG1(例如,人IgG1)的重链恒定区在例如表3中所示的以下一个或多个位置处突变:位置297(例如,N至A)、位置265(例如,D至A)、位置329(例如,P至A)、位置234(例如,L至A)或位置235(例如,L至A)。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含例如表3中所示在一个或多个前述位置处突变的人IgG1和例如表3中所示的κ轻链恒定区。

[0116] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子是分离或重组的。

[0117] 在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子是人源化抗体分子。

[0118] 本发明还表征了包含一个或两个核苷酸序列的核酸分子,所述核苷酸序列编码如本文所述的抗PD-L1抗体分子的重链可变区和轻链可变区、CDR、高变环、构架区。在某些实施方案中,编码抗PD-L1抗体分子的核苷酸序列是经密码子优化的。例如,本发明表征了第一核酸和第二核酸,所述第一核酸和第二核酸分别编码选自如表1中总结的BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的一种或多种抗体分子中的抗PD-L1抗体分子的重链可变区和轻链可变区,或与之基本上同一的序列。例如,该核酸

可以包含如表1和表2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[0119] 在其他实施方案中,核酸分子包含编码重链可变结构域和/或重链恒定区的核苷酸序列,所述重链可变结构域和/或重链恒定区包含BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的氨基酸序列;或如表1中所述的氨基酸序列;或表1中的核苷酸序列;或与任一前述序列基本上同一的序列(例如,与之至少85%、90%、95%、99%或更多同一的序列)。

[0120] 在其他实施方案中,核酸分子包含编码轻链可变结构域和/或轻链恒定区的核苷酸序列,所述轻链可变结构域和/或轻链恒定区包含BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O的氨基酸序列;或如表1中所述的氨基酸序列;或表1中的核苷酸序列;或与任一前述序列基本上同一的序列(例如,与之至少85%、90%、95%、99%或更多同一的序列)。

[0121] 编码抗PD-L1重链和轻链的可变结构域和恒定区的前述核苷酸序列可以存在于分离的核酸分子中或相同的核酸分子中。在某些实施方案中,核酸分子包含编码前导序列的核苷酸序列。

[0122] 在某些实施方案中,核酸分子包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。

[0123] 在另一个实施方案中,核酸分子包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述轻链可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。

[0124] 在又一个实施方案中,核酸分子包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列,所述可变区具有如表1中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个、两个、三个或更多个置换、插入或缺失(例如,保守性置换)的序列)。

[0125] 在另一个实施方案中,核酸分子包括如表1和表2中总结的BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的一个或多个重链构架区(例如,VHFW1(a型)、VHFW1(b型)、VHFW1(c型)、VHFW1(d型)、VHFW2(a型)、VHFW2(a'型)、VHFW2(b型)、VHFW2(c型)、VHFW2(d型)、VHFW2(e型)、VHFW3(a型)、VHFW3(b型)、VHFW3(c型)、VHFW3(d型)、VHFW3(e型)或VHFW4中任一者,或其任意组合,例如,如本文所述的构架组合),或与之基本上同一的序列。例如,该核酸分子可以包含如表1和表2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0126] 在另一个实施方案中，核酸分子包括如表1和表2中总结的BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-克隆K、BAP058-克隆L、BAP058-克隆M、BAP058-克隆N或BAP058-克隆O中任一者的一个或多个轻链构架区(例如，VLFW1(a型)、VLFW1(b型)、VLFW1(c型)、VLFW1(d型)、VLFW1(e型)、VLFW1(f型)、VLFW2(a型)、VLFW2(c型)、VLFW3(a型)、VLFW3(b型)、VLFW3(c型)、VLFW3(d型)、VLFW3(e型)、VLFW3(f型)、VLFW3(g型)或VLFW4中任一者，或其任意组合，例如，如本文所述的构架组合)，或与之基本上同一的序列。例如，该核酸分子可以包含如表1和表2中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如，与之至少约85％、90％、95％、99％或更多同一或者与表1和2中所示的序列差异不多于3、6、15、30或45个核苷酸的序列)。

[0127] 在另一个实施方案中，核酸分子包含如本文所述的一条或多条重链构架区和一个或多个轻链构架区。重链构架区和轻链构架区可以存在于相同的载体或分立的载体中。

[0128] 在另一个方面，本申请表征了含有本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于单一载体或分立载体中，所述载体存在于相同的宿主细胞或分立的宿主细胞中。宿主细胞可以是真核细胞，例如，哺乳动物细胞、昆虫细胞、酵母细胞或原核细胞，例如，大肠杆菌。例如，哺乳动物细胞可以是培养的细胞或细胞系。示例性哺乳动物细胞包括淋巴细胞系(例如，NSO)、中国仓鼠卵巢细胞(CHO)、COS细胞、卵母细胞细胞和来自转基因动物的细胞，例如，乳腺上皮细胞。

[0129] 在一个方面，本发明表征了一种提供本文所述抗体分子的方法。该方法包括：提供PD-L1抗原(例如，包含PD-L1表位的至少一部分的抗原)；获得与PD-L1多肽特异性结合的抗体分子；并且评价抗体分子是否与PD-L1多肽特异性结合，或评价抗体分子调节(例如，抑制)PD-L1活性的有效性。该方法还可以包括施用抗体分子至受试者，例如，人类或非人类动物。

[0130] 在另一个方面，本发明提供组合物，例如，药物组合物，所述组合物包含可药用载体、赋形剂或稳定剂，和至少一种本文所述的抗PD-L1抗体分子。在一个实施方案中，组合物，例如，药物组合物，包含抗体分子和一种或多种物质(例如，如本文所述的治疗剂或其他抗体分子)的组合。在一个实施方案中，抗体分子与标记物或治疗剂缀合。

[0131] 本文公开的抗PD-L1抗体分子可以抑制、减少或中和PD-L1的一种或多种活性，导致阻断或减少免疫检查点。在一个实施方案中，抗体分子导致以下一者或多者：肿瘤浸润型淋巴细胞增加、T细胞受体介导的增殖增加、癌细胞的免疫逃避减少、效应细胞功能(例如，一种或多种T细胞增殖、IFN-γ分泌或溶细胞功能)恢复、抑制调节性T细胞功能或影响多个细胞类型(如调节性T细胞、效应T细胞和NK细胞)的活性。因此，这类抗体分子可以用来治疗或预防其中需要在受试者中增强免疫应答的疾病。

[0132] 抗PD-L1抗体分子的用途

[0133] 因此，在另一个方面，提供一种调节受试者中免疫应答的方法。该方法包括向受试者施用单独或与一种或多种药剂或操作组合的本文公开的抗PD-L1抗体分子(例如，治疗有效量的抗PD-L1抗体分子)，从而调节受试者中的免疫应答。在一个实施方案中，抗体分子增强、刺激或增加受试者中的免疫应答。受试者可以是哺乳动物，例如，灵长类，优选地，高级

灵长类，例如，人类(例如，患有本文所述疾病或面临患有本文所述疾病的风险的患者)。在一个实施方案中，受试者需要增强免疫应答。在一个实施方案中，受试者患有本文所述疾病(例如，如本文所述的癌症或感染性疾病)或面临患有本文所述疾病的风险。在某些实施方案中，受试者免疫受损或面临免疫受损风险。例如，受试者接受或已经接受过化疗治疗和/或放射疗法。备选地或组合下，受试者因感染而免疫受损或面临因感染而免疫受损的风险。

[0134] 在一个方面，提供一种治疗(例如，如下一种或多种：减少、抑制或延迟其进展)受试者中癌症或肿瘤的方法。该方法包括向受试者单独或与一种或多种药剂或操作组合施用的本文公开的PD-L1抗体分子(例如，治疗有效量的抗PD-L1抗体分子)。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子与共刺激分子的调节物(例如，共刺激分子的激动剂)或抑制性分子的调节物(例如，免疫检查点抑制蛋白的抑制剂)组合施用，例如，如本文所述。

[0135] 在某些实施方案中，用抗PD-L1抗体分子治疗的癌包括但不限于实体瘤、血液学癌(例如，白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤)及转移性病灶。在一个实施方案中，癌是实体瘤。实体瘤的例子包括恶性肿瘤，例如，多个器官系统的肉瘤和癌，例如，腺癌和癌，如侵袭肺、乳房、卵巢、淋巴样、胃肠道的(例如，结肠)、肛门、生殖器和生殖泌尿道(例如，肾、膀胱上皮、膀胱细胞、前列腺)、咽、CNS(例如，脑、神经的或神经胶质细胞)、头和颈、皮肤(例如，黑素瘤)、鼻咽(例如，分化或未分化的转移性或局部复发性鼻咽癌)和胰的那些癌、以及腺癌，包括恶性肿瘤，如结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、非小细胞肺癌、小肠癌和食道癌。癌症可以处于早期、中期或晚期或是转移性癌。

[0136] 在一个实施方案中，癌选自肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)(例如，伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC、或NSCLC腺癌))、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤)、肾癌(例如，肾细胞癌)、肝癌、骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤)、前列腺癌，乳腺癌(例如，不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中一者、两者或全部的乳腺癌，例如，三阴性乳腺癌)、结直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如，头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、直肠癌、胃-食管癌、甲状腺癌、宫颈癌、淋巴细胞增生病(例如，移植后淋巴细胞增生病)或血液学癌、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或白血病(例如，髓样白血病或淋巴样白血病)。

[0137] 在另一个实施方案中，癌选自癌(例如，晚期或转移性癌)、黑素瘤或肺癌，例如，非小细胞肺癌。

[0138] 在一个实施方案中，癌是淋巴瘤，例如，弥漫性大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤。

[0139] 在一个实施方案中，癌是乳腺癌，例如，转移性乳腺癌。

[0140] 在一个实施方案中，癌是白血病，例如，慢性髓性白血病。

[0141] 在一个实施方案中，癌是头颈癌，例如，头颈鳞状细胞癌(HNSCC)。

[0142] 在一个实施方案中，癌是脊髓发育不良综合征。

[0143] 在一个实施方案中，癌是膀胱癌(例如，移行细胞癌)。

[0144] 在一个实施方案中，癌是结肠癌。

[0145] 在一个实施方案中，癌是肺癌，例如，非小细胞肺癌(NSCLC)，例如，IV期或复发性NSCLC)、NSCLC腺癌或NSCLC鳞状细胞癌或小细胞肺癌。

[0146] 在一个实施方案中，癌是皮肤癌，例如，黑素瘤(例如，III期或IV期黑素瘤)或Merkel细胞癌。在一个实施方案中，癌是黑素瘤，例如，晚期黑素瘤。在一个实施方案中，癌

是对其他治疗药无反应的晚期或不可切除性黑素瘤。在其他实施方案中，癌症是具有BRAF突变(例如，BRAF V600突变)的黑素瘤。在另外的其他实施方案中，在联用或不联用BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下，将抗PD-L1抗体分子在抗CTLA4抗体(例如，伊匹木单抗)治疗后施用。

[0147] 在另一个实施方案中，癌是肝癌，例如，晚期肝癌，伴以或不伴以病毒性感染，例如，慢性病毒性肝炎。

[0148] 在另一个实施方案中，癌是前列腺癌，例如，晚期前列腺癌。

[0149] 在又一个实施方案中，癌是骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤。

[0150] 在又一个实施方案中，癌是肾癌，例如，肾细胞癌(RCC)(例如，转移性RCC或透明细胞肾细胞癌(CCRCC)，例如，晚期或转移性透明细胞肾细胞癌)。

[0151] 在一个实施方案中，癌微环境具有升高水平的PD-L1表达。备选地或组合地，癌微环境可以具有增加的IFNγ和/或CD8表达。在一个实施方案中，备选地或组合地，受试者具有(例如与PD-1-$CD8^+$T细胞相比，在PD-1^+CD8^+T细胞中)升高的Bim表达水平。

[0152] 在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有以下一种或多种情况的肿瘤：PD-L1水平或表达高，或经鉴定为具有肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)$^+$(例如，经鉴定为具有数目增加的TIL)或前述两种情况。在某些实施方案中，受试者患有或经鉴定为患有PD-L1水平或表达高并且呈TIL+的肿瘤。在一些实施方案中，本文所述的方法还包括基于患有下述肿瘤或呈TIL+或前述两种情况而鉴定受试者，其中所述肿瘤具有以下一种或多种情况：PD-L1水平或表达高。在某些实施方案中，本文所述的方法进一步包括基于患有PD-L1水平或表达高的肿瘤且呈TIL+鉴定受试者。在一些实施方案中，TIL+的肿瘤为CD8和IFNγ阳性。在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞。在某些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ均为阳性的细胞。可以在接受治疗(例如，抗PD-L1抗体分子治疗和/或如本文所述的另一种治疗)之前、期间或之后鉴定受试者。在一个实施方案中，在接受治疗(例如，如本文所述的治疗)之前(例如，在启用治疗之前或在治疗间隔期之间)鉴定受试者。

[0153] 在一些实施方案中，本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者为阳性的细胞，鉴定受试者。在某些实施方案中，本文所述的方法还包括基于具有高百分数的对PD-L1、CD8和IFNγ全部为阳性的细胞，鉴定受试者。在一些实施方案中，受试者具有或经鉴定为具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者，并且患有或经鉴定为患有以下一种或多种癌：肺癌，例如，鳞状细胞肺癌或肺腺癌；头颈癌；鳞状细胞宫颈癌；胃癌；食管癌；甲状腺癌；黑素瘤和/或鼻咽癌(NPC)。在某些实施方案中，本文所述的方法还描述了基于以下情况鉴定受试者：具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中一者、两者或更多者和患有或经鉴定为患有以下一种或多种癌：肺癌，例如，鳞状细胞肺癌或肺腺癌；头颈癌；鳞状细胞宫颈癌；胃癌；甲状腺癌；黑素瘤和/或鼻咽癌。可以在接受治疗(例如，抗PD-L1抗体分子治疗和/或如本文所述的另一种治疗)之前、期间或之后鉴定受试者。在一个实施方案中，在接受治疗(例如，如本文所述的治疗)之前(例如，在启用治疗之前或在治疗间隔期之间)鉴定受试者。

[0154] 本文公开的方法和组合物用于治疗与前述癌症相关的转移性病灶。

[0155] 在又一个方面，本发明提供一种治疗受试者中感染性疾病的方法，包括向受试者

施用单独或与一种或多种药剂或操作组合的治疗有效量的本文所述的抗PD-L1抗体分子。在一个实施方案中，感染性疾病选自肝炎(例如，丙型肝炎感染)或败血症。

[0156] 仍然进一步，本发明提供一种增强受试者中针对抗原的免疫应答的方法，所述方法包括向受试者施用：(i)抗原；和(ii)抗PD-L1抗体分子，从而增强受试者中针对抗原的免疫应答。抗原可以例如是肿瘤抗原、病毒抗原、细菌性抗原或来自病原体的抗原。

[0157] 抗PD-L1抗体分子可以全身性(例如，经口、肠胃外、皮下、静脉内、直肠的、肌内、腹膜内、鼻内、透皮或通过吸入或腔内滴注)、局部、或通过施加至粘膜如鼻、咽喉和支气管施用至受试者。

[0158] 可以由技术人员确定抗PD-L1抗体分子的剂量和治疗方案。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子通过注射(例如，皮下或静脉内)以约1至30mg/kg，例如，约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg，或约3mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。在一个实施方案中，将抗PD-L1抗体分子以小于或约5mg/kg；小于或约4mg/kg；小于或约3mg/kg；小于或约2mg/kg；小于或约1mg/kg的剂量每隔一周单独或组合(例如，与抗LAG-3抗体分子组合)施用。在一个实施方案中，将抗PD-L1抗体分子以1至5mg/kg的剂量每隔一周、1至4mg/kg的剂量每隔一周、1至3mg/kg的剂量每隔一周或1至2mg/kg的剂量每隔一周施用。在一个实施方案中，将抗LAG-3抗体分子以1至5mg/kg的剂量每隔一周、1至4mg/kg的剂量每隔一周、1至3mg/kg的剂量每隔一周或1至2mg/kg的剂量每隔一周单独或组合(例如，与抗PD-L1抗体分子组合)施用。

[0159] 本文所述的抗体分子可以用于本文所述的方法中，不过作为替代或与本发明的抗PD-L1抗体分子组合时，可以使用其他抗PD-L1抗体。

[0160] 联合疗法

[0161] 本文所述的方法和组合物可以与其他药物或治疗模式组合使用。在一个实施方案中，本文所述的方法包括向受试者以有效治疗或预防疾病的量施用与药物或治疗性操作或模式组合的如本文所述的抗PD-L1抗体分子。抗PD-L1抗体分子和药物或治疗性操作或模式可以同时或按任何顺序依次施用。可以使用任何组合和顺序的抗PD-L1抗体分子和其他治疗剂、操作或模式(例如，如本文所述)。抗体分子和/或其他治疗剂、操作或模式可以在活动性疾病时间期间或在缓解或活动度更小的疾病时间期间施用。抗体分子可以在其他治疗前、与治疗同时、治疗后或在疾病缓解期间施用。

[0162] 在某些实施方案中，本文所述的方法和组合物与以下一者或多者组合施用：其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如，靶向抗癌疗法、基因治疗、病毒治疗、RNA治疗、骨髓移植、纳米疗法或溶瘤药物)、细胞毒性剂、基于免疫的治疗剂(例如，细胞因子或基于细胞的免疫治疗药)、外科手术(例如，肿块切除术或乳房切除术)或照射术或前述任一者的组合。额外的疗法可以为辅助疗法或新辅助疗法形式。在一些实施方案中，额外的疗法是酶抑制剂(例如，小分子的酶抑制剂)或转移抑制剂。可以与之组合施用的示例性细胞毒性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的药物、促凋亡药物、蛋白酶体抑制剂和照射(例如，局部或全身照射(例如，γ照射)。在其他实施方案中，额外的疗法是手术或辐射或其组合。在其他实施方案中，额外的疗法是靶向以下一者或多者的疗法：PI3K/AKT/mTOR途径、HSP90

抑制剂或微管蛋白抑制剂。

[0163] 备选地或与前述组合联合，本文所述的方法和组合物可以与一者或多者组合施用：免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子(例如，免疫检查点分子)的抑制剂)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形成的细胞免疫疗法。

[0164] 抗PD-L1抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下。

[0165] 在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子与共刺激分子或抑制性分子(例如，共抑制性配体或受体)的调节物组合施用。

[0166] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与调节物(例如，共刺激分子的激动剂)组合施用。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)：OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0167] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与选自以下的抑制性(或免疫检查点)分子的抑制剂组合施用：PD-1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ。对抑制性分子的抑制可以通过在DNA、RNA或蛋白质水平抑制而实施。在实施方案中，抑制性核酸(例如，dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中，抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽，例如，可溶性配体或抗体或其抗原结合片段。在一个实施方案中，抑制剂是与PD-1、PD-L2或CTLA-4结合的可溶性配体(例如，CTLA-4-Ig)或者抗体或抗体片段。例如，抗PD-L1抗体分子可以与抗CTLA-4抗体(例如，伊匹木单抗)组合施用，例如，以治疗癌症(例如，选自：黑素瘤，例如，转移性黑素瘤；肺癌，例如，非小细胞肺癌；或前列腺癌的癌症)。在一个实施方案中，在联用或不联用BRAF抑制剂(例如，威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下，将抗PD-1抗体分子在抗CTLA4抗体(例如，伊匹木单抗)治疗后施用。

[0168] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与抗LAG-3抗体或其抗原结合片段组合施用。

[0169] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。

[0170] 在另外的其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体(或其抗原结合片段)组合施用。

[0171] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)(例如，抗CEACAM抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与CEACAM-1抑制剂(例如，抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与CEACAM-5抑制剂(例如，抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。

[0172] 本文所述的抗体组合可以分别施用，例如，作为分立的抗体或其抗原结合片段分别施用，或连接时(例如作为双特异性或三特异性抗体分子)施用。在一个实施方案中，施用双特异性抗体，所述双特异性抗体包含抗PD-L1抗体分子和抗TIM-3、抗CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、或抗LAG-3抗体，或其抗原结合片段。在某些实施方案中，本文所述的抗体组合用来治疗癌，例如，如本文所述的癌(例如，实体瘤或血液学恶性病)。

[0173] 在一些实施方案中，本文公开的任何方法和组合物中使用的针对TIM-3、LAG-3和/或PD-1的抗体分子(例如，单特异性、双特异性或三特异性抗体)包含如本文所述的氨基酸序列，或由如下文所述的核苷酸序列编码(例如，如名为“免疫检查点分子的抑制剂”部分中公开，该部分始于下文的第218页(包括其中提到的全部出版物)。

[0174] 在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与细胞因子组合施用。细胞因子可以作为与抗PD-L1抗体分子的融合物施用，或作为单独的组合物施用。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体与一种、两种、三个或更多种细胞因子(例如，作为融合分子或作为单独组合物)组合施用。在一个实施方案中，细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在某些实施方案中，本文所述的抗PD-L1抗体分子和细胞因子组合用来治疗癌症，例如，如本文所述的癌症(例如，实体瘤)。

[0175] 在某些实施方案中，将抗PD-L1抗体分子与针对HLA C特异的抗体，例如，针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体特异的抗体(本文也称作“抗KIR抗体”)组合施用。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子和抗KIR抗体的组合用来治疗癌症，例如，如本文所述的癌症(例如，实体瘤，例如，晚期实体瘤)。

[0176] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与细胞免疫疗法(例如，**Provenge®**(例如，Sipuleucel-T))组合施用并且任选地与环磷酰胺组合施用。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子、**Provenge®**和/或环磷酰胺的组合用来治疗癌，例如，如本文所述的癌症(例如，前列腺癌，例如，晚期前列腺癌)。

[0177] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与疫苗，例如，癌疫苗(例如，树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在一个实施方案中，疫苗是基于肽、基于DNA、基于RNA或基于抗原的，或它们的组合。在实施方案中，疫苗包含一种或多种肽、核酸(例如，DNA或RNA)、抗原或它们的组合。在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用来治疗癌症，例如，如本文所述的癌症(例如，肾癌，例如，转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0178] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子与佐剂组合施用。

[0179] 在又一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如，可以将抗PD-L1抗体分子单独或与以下一者或多者组合使用以治疗骨髓瘤：化疗或其他抗癌药(例如，沙立度胺类似物，例如，来那度胺)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如，电融合)、或用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与抗TIM-3抗体组合使用以治疗骨髓瘤，例如，多发性骨髓瘤。

[0180] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与化疗组合使用以治疗肺癌，例如，非小细胞肺癌。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与标准肺癌(例如，NSCLC)化疗(例如，铂双联疗法)一起使用以治疗肺癌。在另外的其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与吲哚胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂(例如，(4E)-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-亚硝基亚甲基]-1,2,5-噁二唑-3-胺(也称作INCB24360)、indoximod(1-甲基-D-色氨酸)、α-环己基-5H-咪唑并[5,1α-]异吲哚-5-乙醇(也称作NLG919)，等))组合用于晚期或转移性癌症受试者(例如，转移性和复发性NSCL癌症患者)中。

[0181] 在另外的其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与以下一者或多者组合施用：基于免疫的策略(例如，白介素-2或干扰素-α)、靶向剂(例如，VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体)；VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉替尼、阿昔替尼和帕唑帕尼；RNAi抑制剂；或VEGF信号传导的下游介体的抑制剂，例如，雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂，例如，依维莫司和坦罗莫司。这类组合的任一者可以用来治疗肾癌，例如，肾细胞癌(RCC)(例如，透明细胞肾细胞癌(CCRCC))或转移性RCC。

[0182] 在一些实施方案中，抗PD-L1抗体分子，例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子，与MEK抑制剂(例如，如本文所述的MEK抑制剂)组合使用。在一些实施方案中，PD-L1抗体分子和MEK抑制剂的组合用来治疗癌症(例如，如本文所述的癌症)。在一些实施方案中，该组合治疗的癌选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。在某些实施方案中，癌包含BRAF突变(例如，BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性KRAS突变。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0183] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与奥沙利铂、甲酰四氢叶酸或5-FU(例如，FOLFOX联合治疗)的一者、两者或全体组合使用。备选地或组合时，该组合还包含VEGF抑制剂(例如，如本文中公开的VEGF抑制剂)。在一些实施方案中，抗PD-L1抗体、FOLFOX联合治疗和VEGF抑制剂的组合用来治疗癌症(例如，如本文所述的癌症)。在一些实施方案中，该组合治疗的癌选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0184] 在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如，阿昔替尼)一起施用以治疗肾细胞癌和其他实体瘤。

[0185] 在其他实施方案中，抗PD-L1抗体分子与4-1BB受体靶向剂(例如，刺激经4-1BB(CD-137)的信号传导的抗体，例如，PF-2566)一起施用。在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与酪氨酸激酶抑制剂(例如，阿昔替尼)和4-1BB受体靶向剂组合施用。

[0186] 抗PD-L1抗体分子可以与物质，例如，细胞毒性剂或部分(例如，治疗药物；发射辐射的化合物；植物源、真菌源或细菌源的分子；或生物蛋白质(例如，蛋白质毒素)或颗粒(例如，重组病毒粒子，例如，病毒衣壳蛋白)结合。例如，抗体可以偶联至放射性同位素如α-、β-或γ-发射体或β-和γ-发射体。

[0187] 可以使用任何组合和顺序的抗PD-L1抗体分子和其他治疗剂、操作或模式(例如，如本文所述)。抗体分子和/或其他治疗剂、操作或模式可以在活动性疾病时间期间或在缓解或活动度更小的疾病时间期间施用。抗体分子可以在其他治疗前、与治疗同时、治疗后或在疾病缓解期间施用。

[0188] 额外的联合疗法

[0189] 本文所述的方法和组合物(例如，PD-L1抗体和使用它们的方法)可以与其他药物或治疗模式，例如，选自表6列出的一种或多种药物中的第二治疗剂组合使用。在一个实施方案中，本文所述的方法包括向受试者以有效治疗或预防疾病(例如，如本文所述的疾病，例如，癌症)的量施用如本文所述的抗PD-L1抗体分子(任选地，与PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3，和/或CEACAM-5)或CTLA-4)的一种或多种抑制剂的组合)，还包括施用选自表6列出的一种或多种药物中的第二治疗剂。当组合施用时，抗PD-L1抗体分子、额外的药物(例如，第二或第三药物)或前者全部可以按这样的量或剂量施用，所

述量或剂量高于、低于或等于单独(例如,作为单药疗法)使用的每种药物的量或剂量。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子、额外的药物(例如,第二或第三药物)或前者全部的施用量或剂量比单独(例如,作为单药疗法)使用的每种药物的量或剂量低(例如,低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子、额外的药物(例如,第二或第三药物)或前者全部的产生所需效果(例如,治疗癌症)的量或剂量较低(例如,低至少20%、至少30%、至少40%或至少50%)。

[0190] 在其他实施方案中,第二治疗剂选自表6中列出的一种或多种药物。在一个实施方案中,癌症选自肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,具有鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC、或NSCLC腺癌),或在表6中列出的出版物中公开。在一些实施方案中,第二治疗剂选自以下一种或多种:1)蛋白激酶C(PKC)抑制剂;2)热休克蛋白90(HSP90)抑制剂;3)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和/或雷帕霉素靶(mTOR)的抑制剂;4)细胞色素P450的抑制剂(例如,CYP17抑制剂或17α-羟化酶/C17-20裂合酶抑制剂);5)铁螯合剂;6)芳香酶抑制剂;7)p53的抑制剂,例如,p53/Mdm2相互作用的抑制剂;8)凋亡诱导物;9)血管生成抑制剂;10)醛固酮合酶抑制剂;11)平滑化(SMO)受体抑制剂;12)催乳素受体(PRLR)抑制剂;13)Wnt信号传导抑制剂;14)CDK4/6抑制剂;15)成纤维细胞生长因子受体2(FGFR2)/成纤维细胞生长因子受体4(FGFR4)抑制剂;16)巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂;17)以下一者或多者的抑制剂:c-KIT、组胺释放、Flt3(例如,FLK2/STK1)或PKC;18)以下一者或多者的抑制剂:VEGFR-2(例如,FLK-1/KDR)、PDGFRβ、c-KIT或Raf激酶C;19)生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂;20)间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂;21)胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)抑制剂;22)P-糖蛋白1抑制剂;23)血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂;24)BCR-ABL激酶抑制剂;25)FGFR抑制剂;26)CYP11B2的抑制剂;27)HDM2抑制剂,例如,HDM2-p53相互作用的抑制剂;28)酪氨酸激酶的抑制剂;29)c-MET的抑制剂;30)JAK的抑制剂;31)DAC的抑制剂;32)11β-羟化酶的抑制剂;33)IAP的抑制剂;34)PIM激酶的抑制剂;35)Porcupine的抑制剂;36)BRAF(例如,BRAF V600E或野生型BRAF)的抑制剂;37)HER3的抑制剂;38)MEK的抑制剂;或39)脂质激酶的抑制剂,例如,如本文和表6中所述。

[0191] 在一个实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、化合物A33和化合物A13。

[0192] 在其他实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A5、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A29和化合物A40。

[0193] 在其他实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0194] 在一些实施方案中,第二治疗剂在治疗剂量或低于治疗剂量施用。在某些实施方案中,当第二治疗剂与抗PD-L1抗体分子组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比单独施用第二治疗剂时低。在某些实施方案中,当抗PD-L1抗体分子与第二治疗剂组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的抗PD-L1抗体分子浓度比单独施用抗PD-L1抗体分子时低。在某些实施方案中,在联合疗法中,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比第二治疗剂作为单药疗法的治疗性剂量低,例如,低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在某些实施方案中,在联合疗法中,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的抗PD-L1抗体分子浓

度比抗PD-L1抗体分子作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20％、20-30％、30-40％、40-50％、50-60％、60-70％、70-80％或80-90％。

[0195] 额外的特征和实施方案

[0196] 备选地，或与本文所公开的方法组合时，本发明表征了一种治疗(例如，抑制、减少、缓解或预防)受试者中疾病，例如，过度增生性病状或疾病(例如，癌症)的方法。该方法包括向受试者施用两种、三种或更多种治疗剂的组合，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原(例如，肿瘤抗原)呈递的药物；(ii)增强效应细胞反应(例如，B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物，因而治疗疾病，例如，过度增生性病状或疾病(例如，癌症)。在一些实施方案中，该组合包含PD-L1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。治疗的癌症可以例如是本文所述的癌症，如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤、鼻咽癌或乳腺癌。

[0197] 在另一个方面，本发明表征了一种减少过度增生性(例如，癌)细胞的活性(例如，生长、存活或活力、或前者全部)的方法。该方法包括使细胞与两种、三种或更多种治疗剂的组合接触，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原(例如，肿瘤抗原)呈递的药物；(ii)增强效应细胞反应(例如，B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物；或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物，因而减少过度增殖性细胞的活性。在一些实施方案中，该组合包含PD-L1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。该方法可以在受试者中进行，例如，作为治疗性方案的组成部分进行。癌细胞可以例如是来自本文所述的癌症(如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤、鼻咽癌或乳腺癌)的细胞。

[0198] 在本文所公开的方法的某些实施方案中，该方法还包括确定受试者中免疫细胞(例如，T细胞)浸润的水平和/或分布(例如，肿瘤浸润型淋巴细胞(TIL)的水平和/或分布)。在一个实施方案中，体内确定免疫细胞浸润的水平和/或分布，例如，以非侵入方式确定(例如，通过使用合适的成像技术(例如，正电子发射断层摄影术(PET)扫描)检测可检测标记的针对T细胞标志物的抗体)。在其他实施方案中，(例如，使用免疫组织化学技术)在获自受试者的样品(例如，肿瘤活检样品)中确定免疫细胞浸润的水平。在一些实施方案中，癌(例如，肿瘤)中TIL水平升高和/或分布更广泛(例如，相对于参比或对照)表示受试者的预后更好，例如，更积极的治疗结果。在一些实施方案中，癌(例如，肿瘤)中TIL水平降低和/或分布更不广泛(例如，相对于参比或对照)表示受试者的预后更差，例如，更不利的治疗结果。在一些实施方案中，参比是在不同时间间距(例如，在疗法之前或在疗法中早期阶段)的受试者。在实施方案中，对应于受试者中低水平或不可检测的肿瘤浸润，施用类别(i)或(ii)或者(i)和(ii)中的一种或多种药物。在其他实施方案中，对应于受试者中可检测水平或升高水平的肿瘤浸润，施用类别(iii)的一种或多种药物。也可以使用检测步骤，例如，以监测本文所述的治疗剂的有效性。例如，检测步骤可以用来检测类别(i)、(ii)和/或(iii)的治疗剂的有效性。

[0199] 在另一个方面，本发明表征了这样的组合物(例如，一种或多种组合物或剂型)，所述组合物包含两种、三种或更多种治疗剂的组合，所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别：(i)增强抗原呈递(例如，肿瘤抗原呈递)的药物；(ii)增强效应细胞

反应的药物(例如,活化和/或动员B细胞和/或T细胞);或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中,该组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。

[0200] 在又一个方面,本发明表征了一种用于治疗疾病(例如,癌症)的组合物(例如,如本文所述的一种或多种组合物或剂型)。在实施方案中,待用的组合物包含两种、三种或更多种治疗剂的组合,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)增强抗原呈递(例如,肿瘤抗原呈递)的药物;(ii)增强效应细胞反应的药物(例如,活化和/或动员B细胞和/或T细胞);或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物。在一些实施方案中,所用的组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。癌症可以例如是本文所述的癌症,如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤、鼻咽癌或乳腺癌。

[0201] 还公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的制剂(例如,剂型)和试剂盒(例如,治疗性试剂盒)和(任选地)使用说明书,其中所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)增强抗原呈递(例如,肿瘤抗原呈递)的药物;(ii)增强效应细胞反应的药物(例如,活化和/或动员B细胞和/或T细胞);或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,因而减少细胞活性。在一些实施方案中,该组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。

[0202] 本文公开的治疗剂组合包含本文所述的两种或更多种治疗药。组合中的治疗剂可以属于相同类别,例如,类别(i)的两种或更多种治疗药,或可以包括两个或更多个类别的至少一种药物(例如,类别(i)的治疗剂与类别(ii)的治疗剂组合),如下文描述。某些治疗药可以属于类别(i)-(iii)的两个或更多个类别。例如,治疗药(例如,GITR激动剂、IDO拮抗剂、TGF-b抑制剂等)可以充当多个类别中的治疗剂。

[0203] 在某些实施方案中,本文公开的组合包含一种、两种、三种、四种或更多种增强抗原(例如,肿瘤抗原)呈递的治疗剂(本文中称作“抗原-呈递组合”)。在某些实施方案中,抗原呈递组合包括以下一者或多者:增强抗原呈递的药物(例如,疫苗,例如,基于细胞或基于抗原的疫苗);增强肿瘤细胞溶胞的药物(例如,溶瘤性病毒);刺激(例如,去抑制)吞噬细胞的药物(例如,I型干扰素(IFN)激活剂(例如,TLR激动剂,RIG-I样受体激动剂(RLR)),和/或活化和/或招募树状细胞或巨噬细胞(例如,巨噬细胞I)的药物,例如,双特异性或三特异性细胞结合者(cell engager)。

[0204] 在一些实施方案中,该抗原呈递组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂:(i)干扰素基因刺激物的激动剂(STING激动剂)、(ii)toll样受体(TLR)的激动剂(例如,TLR-3、-4、-5、-7、-8或-9的激动剂)、(iii)TIM-3调节物(例如,抗TIM-3抗体分子)、(iv)血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、(v)c-Met抑制剂,(vi)TGFb抑制剂(例如,抗TGFb抗体)、(vii)IDO/TDO抑制剂、(viii)A2AR拮抗剂,(ix)溶瘤性病毒,(x)疫苗(例如,支架疫苗),或(xi)双特异性或三特异性细胞接合者。前述药物(i)-(xi)的任何组合可以用于抗原-呈递组合中。在一个示例性实施方案中,该抗原呈递组合包含STING激动剂。在另一个示例性实施方案中,该抗原呈递组合包含TLR激动剂(例如,TLR7激动剂)。在另一个示例性实施方案中,该抗原呈递组合包含STING激动剂和TLR激动剂(例如,TLR7激动剂)。在一些实施方案中,该抗原呈递组合选自STING激动剂、TLR激动剂、A2AR拮抗剂或溶瘤性病毒或其组合,及任选地,(iii)-(vii)或(x)-(xi)中一者或多者。在一些实施方案中,该抗原呈递组合

选自STING激动剂或TLR激动剂或二者的组合，和任选地，(iii)-(xi)中一者或多者。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和TIM-3调节物(例如，抗TIM-3抑制剂)。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和VEGFR抑制剂。在另一个实施方案中，该抗原呈递组合包含STING激动剂，TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)和c-MET抑制剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含溶瘤性病毒。在其他实施方案中，该抗原呈递组合包含溶瘤性病毒和细胞因子，例如，表达GM-CSF或CSF(例如，CSF1或CSF2)中一者或多者的溶瘤性病毒。在一些实施方案中，该抗原呈递组合包含具备或不具备Fc结构域的双特异性或三特异性细胞接合者，例如，针对CD47和CD19的双特异性或三特异性抗体分子。在一些实施方案中，该抗原呈递组合包含TGFb抑制剂(例如，抗TGFb抗体)。在其他实施方案中，该抗原呈递组合包含IDO/TDO抑制剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含A2AR拮抗剂。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗(例如，与MUC1组合的IL-2或基于树状细胞的疫苗(例如，**Provenge®**))。在另外的其他实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗和TLR激动剂(例如，如本文所述的TLR激动剂)。在某些实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗和STING激动剂。在某些实施方案中，该抗原呈递组合包含疫苗、STING激动剂和TLR激动剂。

[0205] 在某些实施方案中，该组合包含1、2、3、4、5种或更多种增强效应细胞应答的治疗剂(本文中称作“效应细胞组合”)。在一些实施方案中，效应细胞组合包括淋巴细胞激活剂，例如，NK细胞激活剂和/或T细胞激活剂。在一些实施方案中，效应细胞组合活化(例如，去抑制)肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)，例如，NK细胞或T细胞。在一些实施方案中，效应细胞组合包含NK细胞调节物，所述NK细胞调节物选自NK受体的调节物(例如，抗体分子)(例如，NKG2A、KIR3DL、NKp46、MICA或CEACAM1中一者或多者的调节物)；白介素或白介素变体(例如，IL-2、IL-15、IL-21、IL-13R或IL-12细胞因子或其变体，或其组合)；双特异性或三特异性细胞接合者(例如，NKG2A和CD138的双特异性抗体分子，或CD3和TCR的双特异性抗体分子)；NK细胞疗法；或包含NK细胞和抗原/免疫刺激剂的疫苗。在一些实施方案中，效应细胞组合包括免疫调节剂(例如，一种或多种如本文所述的共刺激分子的激活剂或免疫检查点分子的抑制剂)。在一些实施方案中，效应细胞组合包含T细胞调节物，所述T细胞调节物选自检查点抑制蛋白的抑制剂(例如，以下一者或多者的抑制剂：PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、VISTA、DKG-α、B7-H3、B7-H4、TIGIT、CTLA-4、BTLA、CD160、TIM1、IDO、LAIR1、IL-12或其组合，例如，PD-1和TIM-3的抑制剂，或PD-1和LAG-3的抑制剂)。在一个实施方案中，检查点抑制蛋白的抑制剂是抗体分子(例如，如本文所述的单特异性或双特异性抗体或其片段)。例如，检查点抑制蛋白的抑制剂是针对PD-1、PD-L1、TIM-3、LAG-3、VISTA、B7-H4、CTLA-4或TIGIT或其任意组合(例如，如本文所述的组合)的抗体分子。在一些实施方案中，效应细胞组合包含T细胞调节物，所述T细胞调节物选自共刺激分子的激动剂或激活剂。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段，或可溶性融合物)：GITR、OX40、ICOS、SLAM(例如，SLAMF7)、HVEM、LIGHT、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)，4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、CD7、NKG2C、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。在其他实施方案中，效应细胞组合包括双特异性T细胞接合者(例如，与CD3和肿瘤抗原(例如，EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。

[0206] 在一些实施方案中，效应细胞组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂：

(i)GITR调节物(例如,GITR激动剂)、(ii)PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)、(iii)PD-1抑制剂,(iv)IAP的抑制剂(凋亡蛋白的抑制剂)、(v)EGFR(表皮生长因子受体)的抑制剂,(vi)雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂、(vii)IL-15或其变体,(viii)CTLA-4抑制剂,(ix)双特异性T细胞接合者(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子、(xa)CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子)、(xi)OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子)、或(xii)CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。前述药物的任何组合可以用于效应细胞组合中。在一个示例性实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含PD-1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和PD-1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂、PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)和PD-1抑制剂。在其他实施方案中,效应细胞组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)和PD-1抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和IAP的抑制剂。在另一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和EGFR抑制蛋白的抑制剂。在又一个实施方案中,效应细胞组合包含GITR激动剂和mTOR抑制蛋白的抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包含IL-15或其变体。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,效应细胞组合包括双特异性T细胞接合者(例如,与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CD40激动剂(例如,抗CD40抗体分子)。在一个实施方案中,效应细胞组合包含OX40激动剂(例如,抗OX40抗体分子)。在一个实施方案中,效应细胞组合包含CD27激动剂(例如,抗CD27抗体分子)。

[0207] 在某些实施方案中,该组合包含1、2、3、4、5种或更多种减少肿瘤免疫抑制的治疗剂(本文中称作“抗肿瘤免疫抑制组合”)。在一些实施方案中,该组合调节T_{reg}、巨噬细胞2或MDSC中一者或多者的活性或水平。在一些实施方案中,该组合增加以下一种或多种情况:M2极化、T_{reg}消耗或T细胞招募。在一些实施方案中,抗肿瘤免疫抑制组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂:(i)免疫调节剂(例如,如本文所述的以下一者或多者:共刺激分子的激活剂(例如,GITR激动剂)、或免疫检查点分子(例如,PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3或CTLA-4中一者或多者)的抑制剂),(ii)CSF-1/1R抑制剂(例如,巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂),(iii)IL-17抑制剂,(iv)IL-1β抑制剂,(v)CXCR2抑制剂,(vi)磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K,例如,PI3Kδ或PI3Kγ)的抑制剂,(vii)BAFF-R抑制剂,(viii)MALT-1/BTK抑制剂,(ix)JAK抑制剂,(x)CRTH2抑制剂,(xi)VEGFR抑制剂,(xiii)IL-15或其变体,(xiv)CTLA-4抑制剂,(xv)IDO/TDO抑制剂,(xvi)A2AR拮抗剂,(xvii)TGFb抑制剂,或(xviii)PFKFB3抑制剂。在某些实施方案中,免疫调节剂是免疫检查点分子(例如,PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂或其任意组合)的抑制剂。前述药物的任何组合可以用于肿瘤免疫抑制组合中。在一个示例性实施方案中,抗肿瘤免疫抑制组合包含1、2、3、4、5种或更多种选自以下的治疗剂:PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)、PD-1抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3调节物(例如,抗TIM-3抑制剂)、GITR激动剂、CSF-1/1R抑制剂(例如,M-CSF抑制剂)、IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂或CXCR2抑

制剂。在一个实施方案中，抗肿瘤免疫抑制组合包含CSF-1/1R抑制剂(例如，M-CSF抑制剂)，IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂中一者、两者或全部。在一个实施方案中，抗肿瘤免疫抑制组合包含IL-17抑制剂、CXCR2抑制剂、CRTH2抑制剂、A2AR拮抗剂或PFKFB3抑制剂、或其组合。

[0208] 在一些实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗药。在其他实施方案中，该组合包含效应细胞组合的一种或多种治疗药。在另外的其他实施方案中，该组合包含抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗药。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗药和效应细胞组合的一种或多种治疗药。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗药和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗药。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗药、效应细胞组合的一种或多种治疗药和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗药。在其他实施方案中，该组合包含抗原呈递组合的一种或多种治疗药、效应细胞组合的一种或多种治疗药和抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗药。

[0209] 在某些实施方案中，该组合包含：

[0210] (i)抗原呈递组合的一种或多种治疗药，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：STING激动剂、TLR激动剂(例如，TLR7激动剂)或TIM-3调节物(例如，TIM-3抑制剂)；

[0211] (ii)效应细胞组合的一种或多种治疗药，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：GITR调节物(例如，GITR激动剂)、PD-L1抑制剂(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)或PD-1抑制剂；

[0212] (iii)抗肿瘤免疫抑制组合的一种或多种治疗药，所述治疗剂选自以下一者、两者或全部：CSF-1/1R抑制剂(例如，M-CSF抑制剂)、IL-17抑制剂或IL-1β抑制剂：

[0213] (iv)(i)和(ii)的组合；

[0214] (v)(i)和(iii)的组合；

[0215] (vi)(ii)和(iii)的组合；或

[0216] (vii)(i)、(ii)和(iii)的组合。

[0217] 该组合可以用来治疗如本文所述的癌症，如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤)、鼻咽癌或乳腺癌。

[0218] 在其他实施方案中，该组合包含来自抗原呈递组合的治疗剂(例如，STING激动剂、TLR激动剂、疫苗或溶瘤性病毒中的一者或多者)，所述治疗剂与来自效应细胞和/或抗肿瘤免疫抑制组合的治疗剂组合(例如，检查点抑制蛋白的抑制剂，例如，PD-L1、PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂或其任意组合)。在一个实施方案中，STING激动剂、TLR激动剂、疫苗或溶瘤性病毒的一者或多者与如本文所述的抗PD-L1抗体分子组合施用。在一个实施方案中，STING激动剂和/或疫苗与如本文所述的抗PD-L1抗体分子组合施用。在一个实施方案中，溶瘤性病毒与如本文所述的抗PD-L1抗体分子组合施用。该组合可以用来治疗如本文所述的癌症，如肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤)、鼻咽癌或乳腺癌。

[0219] 在某些实施方案中，该组合包含如在发明详述中提供的名为“抗原呈递组合、效应细胞组合和抗肿瘤免疫抑制组合的示例性组合”部分中所提供的治疗剂组合。

[0220] 本文公开的组合可以在单一组合物中一起施用或在两种或更多种不同组合物(例如，如本文所述的组合物或剂型)中分别施用。可以按任何顺序施用治疗药。第一药物和额

外药物(例如,第二、第三药物)可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径施用。例如,第一治疗剂可以与额外的药物同时、在其之前或之后施用。在某些实施方案中,第一药物局部施用,例如,类别(i)-(iii)中任意类别的治疗剂可以与肿瘤靶向剂,例如,肿瘤靶向抗体(例如,以形成抗体-药物缀合物)或任何其他递送剂(例如,制剂如靶向制剂)如此偶联,从而第一药物的施用定位于目的部位,例如,肿瘤部位(例如,树状细胞富集部位)。在一个实施方案中,治疗药是被导引至肿瘤环境,因此导致树状细胞活化的抗原(例如,疫苗,例如,原位癌疫苗)。治疗药还可以在肿瘤部位局部施用,例如,注射(例如,瘤内或瘤周施用)。治疗剂的局限化递送或施用可以减少将与全身性施用治疗药相关的一种或多种副作用或毒性。在一个示例性实施方案中,治疗药(例如,STING或TLR)可以与肿瘤结合抗体(例如,与HER2结合的抗体)缀合,因而递送治疗药至表达HER-2的细胞。

[0221] 检测/治疗诊断学

[0222] 在另一个方面,本发明表征了(例如,体外或体内)检测PD-L1在样品(例如,生物样品,例如,血清、精液或尿或组织活检样品(例如,来自过度增生性或癌性病灶))中存在的方法。主题方法可以用来评价(例如,监测受试者中本文所述疾病(例如,过度增生性或癌性疾病)的治疗或进展、其诊断和/或分期)。该方法包括:(i)在允许相互作用发生的条件下使样品(和任选地,参比,例如,对照样品)与如本文所述的抗体分子接触或向受试者施用所述抗体分子和(ii)检测抗体分子和样品(和任选地,参比,例如,对照样品)之间复合物的形成。复合物的形成表示存在PD-L1,并且可以显示本文所述治疗的适用性或需求。在一些实施方案中,在治疗之前,例如,在起始治疗之前或在治疗间隔后的某次治疗之前检测PD-L1。检测可以涉及免疫组织化学、免疫细胞化学、FACS、抗体分子复合磁珠、ELISA测定、PCR-技术(例如,RT-PCR)或体内成像技术。一般地,体内和体外检测方法中所用的抗体分子直接或间接地用可检测物质标记以促进检测结合的或未结合的结合物。合适的可检测物质包括多种生物学活性酶、辅基、荧光物质、发光物质、顺磁(例如,核磁共振活性)物质和放射性物质。在其他实施方案中,体内检测抗体分子,例如,使用如本文所述的体内成像技术(例如,PET成像)。

[0223] 额外的实施方案提供一种治疗癌症的方法,所述方法包括:确定受试者(例如,样品)(例如,包含癌细胞和任选地免疫细胞如TIL的受试者样品)中PD-L1、CD8或IFN-γ的一者、两者或全体的存在,因而提供PD-L1、CD8和IFN-γ的一者、两者或全体的值。该方法还可以包括将PD-L1、CD8和/或IFN-γ值与参比值(例如,对照值)比较。如果PD-L1值、CD8值和/或IFN-γ值大于参比值,例如,对照值,则向受试者施用治疗有效量的任选与一种或多种其他药物组合的抗PD-L1抗体(例如,本文所述的抗PD-L1抗体),因而治疗癌症。在一些实施方案中,在治疗之前,例如,在起始治疗之前或在治疗间隔后的某次治疗之前鉴定受试者。癌症可以例如是本文所述的癌症,如(鳞状)肺癌、肺癌(腺癌)、头颈癌、(鳞状)宫颈癌、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤、鼻咽癌或乳腺癌,例如,TN乳腺癌,例如,IM-TN乳腺癌。在一些实施方案中,癌是ER^+乳腺癌或胰腺癌。

[0224] 还提供一种治疗癌症的方法,所述方法包括:对受试者(例如,样品)(例如,包含癌细胞的受试者样品)检验PD-L1的存在,因而确定PD-L1值,将PD-L1值与对照值比较,并且如果PD-L1值大于对照值,则向受试者施用治疗有效量的任选与一种或多种其他药物组合的抗PD-L1抗体(例如,本文所述的抗PD-L1抗体),因而治疗癌症。癌可以例如是如本文所述的

癌症,如癌是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[0225] 不受理论约束,认为对癌症显示先前存在的免疫应答(例如,免疫调节剂疗法(例如,检查点分子抑制剂疗法)之前显示免疫反应)的受试者与没有相同免疫应答的受试者相比,可以对疗法具有延长的和/或更稳健的反应。因此,在一些实施方案中,免疫调节剂疗法之前对受试者的免疫细胞(例如,T细胞)活化状态的评价可以充当评价和/或监测受试者的免疫调节剂疗法反应性的手段。在实施方案中,这种评价可以用来鉴定、选择受试者和/或将其分层(例如,某个患者或某个患者群体)为更可能或更不可能对免疫调节剂疗法作出反应。

[0226] 因此,备选地或与本文所述的方法组合,公开了一种用于评价受试者的免疫细胞(例如,T细胞)活化状态(例如,评价受试者可能对免疫调节剂疗法的反应性)的方法。该方法包括确定受试者中T细胞活化的水平和/或分布。在一个实施方案中,T细胞活化的水平和/或分布包括测量以下一者或多者的水平和/或分布:CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白(例如,PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4)中的一者或多者或其任意组合。例如,可以评价表达CD8的细胞的水平和/或分布作为活化的T细胞的标志物。在其他实施方案中,可以评价表达PD-L1或其他检查点抑制蛋白的细胞的水平和/或分布。可以在施用免疫调节剂疗法之前、在其期间或之后评价受试者。在一个实施方案中,在免疫调节剂疗法(例如,检查点分子抑制剂疗法)之前,例如,在起始治疗之前或在治疗间隔后的某次治疗之前评价受试者。在一个实施方案中,受试者中CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白之一者或多者的水平升高(例如,相对于参考,例如,对照)表示受试者对疗法的反应性增加(本文也称作“阳性免疫活化状态”)。在另一个实施方案中,受试者中CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白之一者或多者的水平降低(例如,相对于参考,例如,对照)表示受试者对疗法的反应性减少(本文也称作“阴性免疫活化状态”)。如果确定受试者具有阳性免疫活化状态,该方法可以任选地包括施用如本文所述的免疫调节剂疗法(例如,如本文所述的检查点分子抑制剂疗法)。

[0227] 在一个实施方案中,免疫调节剂疗法包含共刺激分子的激活剂,例如,如本文所述的一种或多种激活剂(例如,如本文所述的GITR分子的激动剂)。在其他实施方案中,免疫调节剂疗法包括免疫检查点分子的抑制剂,例如,如本文所述的一种或多种检查点抑制蛋白的抑制剂(例如,如本文所述的PD-L1、PD-1、TIM-3或CTLA-4之一者或多者的抑制剂)。在一个实施方案中,免疫调节剂疗法包含如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在其他实施方案中,免疫调节剂疗法包含共刺激分子的激活剂和检查点抑制蛋白的抑制剂的组合。

[0228] 在一些实施方案中,体内确定CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白的水平和/或分布,例如,以非侵入方式确定(例如,通过使用合适的成像技术(例如,正电子发射断层摄影术(PET)扫描)检测可检测标记的针对T细胞标志物的抗体)。例如,目标抗体-PET或免疫-PET(例如,抗CD8 PET或抗PD-L1 PET)可以用来体内检测表达CD8或表达PD-L1的靶细胞的水平和/或分布(例如,肿瘤定位)。用于抗体成像的技术(例如,抗体-PET成像)是本领域已知的,例如,如Lamberts,L.E.等人(2015)J.Clin.Oncol.33(DOI:10.1200/JCO.2014.57.8278);Tavare,R.等人(2014)PNAS 111(3):1108-1113;和Boerman and Oyen(2011)The Journal of Nuclear Medicine 52(8):1171-72描述,所述文献通过引用方式并入本文。在其他实施方案中,(例如,使用免疫组织化学技术)在获自受试者的样品(例如,

肿瘤活检样品)中确定CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白的水平。

[0229] 作为说明性实施方案,从肿瘤边缘至肿瘤内部表达CD8的细胞数目增加或其位置变化可以表示结果改善,例如,受试者对免疫调节剂疗法的反应性增加。在某些实施方案中,阳性免疫活化状态(例如,活化的T细胞增加)响应于既往癌症治疗(例如,对放疗法、化疗、溶瘤性病毒、双特异性T细胞接合者、生物的或靶向的疗法(例如,如本文所述的抗癌疗法)之一者或多者作出响应)而出现。在一些实施方案中,响应于既往治疗而显示阳性免疫活化状态的受试者变成免疫调节剂疗法的更好候选者。在一个实施方案中,将具有B-Raf突变(例如,如本文所述的B-Raf突变)的受试者用B-Raf抑制剂(例如,如本文所述的B-Raf抑制剂)治疗。受试者可以在B-Raf抑制剂治疗后出现表达CD8的T细胞增加,并且因此可以变成免疫调节剂疗法的更好候选者。

[0230] 在另一个说明性实施方案中,PD-L1或其他检查点抑制蛋白(例如,相对于参照物)的表达可以用来确定或分析受试者对癌疗法的反应性。在一个实施方案中,PET成像剂可以显示受试者具有预先存在的PD-L1或其他检查点分子表达。这些分子在肿瘤上的表达可能有助于对患者分层以进行伴随诊断。如果受试者没有可检测的对免疫调节剂疗法预先存在的免疫应答并且没有可检测的检查点分子表达,则这类受试者可能是该疗法的不良候选者。PET成像还可以显示表达的异质性,并且显示(PET阳性)的那些肿瘤,所述肿瘤是对反应最佳的实际肿瘤/适于反应的病灶。这将是有益的,因为目标病灶的采样数目小可能有误导性;例如,因活检技术采样误差和样品数目少而对确定受试者是否作出反应有误导。使用PET成像,可以检测大部分肿瘤并因而实现更精确地确定肿瘤负荷有效性及更好理解疗法如何发挥作用。

[0231] 在另一个方面,本发明表征了包含本文所述抗体分子和使用说明书的诊断或治疗试剂盒。

[0232] 本文所提及的全部出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用的方式完整地并入。

[0233] 本发明的其他特征、目的和优点将从本说明书及附图并且从权利要求书中显而易见。

[0234] 附图简述

[0235] 图1描述鼠抗PD-L1 mAb BAP058的轻链可变区(SEQ ID NO:8)和重链可变区(SEQ ID NO:6)的氨基酸序列。基于Kabat编号的轻链CDR序列和重链CDR序列加下划线。基于Chothia编号的轻链CDR序列和重链CDR序列以粗斜体显示。

[0236] 图2描述了与种系序列比对的鼠抗PD-L1 mAb BAP058的轻链可变区(按出现顺序分别是SEQ ID NO:8和249)和重链可变区(按出现顺序分别是SEQ ID NO:6和248)的氨基酸序列。上方和下方的序列分别是种系序列(GL)和BAP058序列(Mu mAb)。基于Kabat编号的轻链CDR序列和重链CDR序列加下划线。基于Chothia编号的轻链CDR序列和重链CDR序列以粗斜体显示。“-”意指相同的氨基酸残基。

[0237] 图3是显示17种人源化BAP058克隆(BAP058-hum01至BAP058-hum17)的FACS结合分析结果的柱状图。对每种检验的mAb,抗体浓度从最左柱至最右柱是200、100、50、25和12.5ng/ml。

[0238] 图4描述了人源化BAP0058克隆(a、b、c、d、e、f和g代表多种类型的构架区序列)的

结构分析。还显示了样品中的mAb浓度。

[0239] 图5描述了使用恒定浓度的Alexa 488标记的鼠mAb BAP058、测试抗体的系列稀释物和表达PD-L1的300.19细胞在竞争结合测定法中测量的人源化BAP058 mAb的结合亲和力和特异性。

[0240] 图6描述了人源化BAP058克隆基于FACS数据、竞争结合作用和结构分析的排序。还显示了样品中的mAb浓度。

[0241] 图7描述了通过选择的人源化BAP058克隆阻断配体与PD-1结合。显示PD-1-Ig与表达PD-L1的细胞的阻断作用。评价了BAP058-hum01、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum11和BAP058-hum13。分析中还包括鼠mAb BAP058和嵌合mAb。

[0242] 图8A-8B描述了17种人源化BAP058克隆和BAP058-chi的重链可变结构域序列的比对结果。在图8A中，显示全部序列。图8A按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259。在图8B中，仅显示不同于小鼠序列的氨基酸序列。图8B按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:250、251、251、251、252、252、252、253、253、254、254、255、255、256、256、257、258、259。

[0243] 图9A-9B描述了17种人源化BAP058克隆和BAP058-chi的轻链可变结构域序列的比对结果。在图9A中，显示全部序列。图9A按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74。在图9B中，仅显示不同于小鼠序列的氨基酸序列。图9B按出现顺序分别公开了SEQ ID NO:17、86、86、86、86、42、42、42、66、66、66、22、22、26、34、58、82、74。

[0244] 图10显示了具有相对高比例的PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性患者的示例性癌。

[0245] 图11显示了具有相对低比例的PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性患者的示例性ER^+乳腺癌和胰腺癌。

[0246] 图12显示了呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的示例性乳腺癌患者的比例。

[0247] 图13显示了呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的示例性结肠癌患者的比例。

[0248] 图14显示在化合物A17处理或不处理的情况下，体外EBC-1细胞中PD-L1表面表达的流式细胞术图示。EBC-1细胞是存在cMET扩增的非小细胞肺癌细胞。

[0249] 图15显示在化合物A17处理或不处理的情况下，肿瘤异种移植物模型中Hs.746.T细胞的PD-L1 mRNA表达的图示。Hs.746.T细胞是存在c-MET扩增和c-MET突变的胃癌细胞。

[0250] 图16显示在具有或没有化合物A23的情况下，体外H3122细胞中PD-L1mRNA表达的图示。H3122细胞是存在ALK易位的非小细胞肺癌(NSCLC)细胞。

[0251] 图17显示在化合物A29处理或不处理的情况下，肿瘤异种移植物模型中LOXIMV1细胞(BRAF突变体黑素瘤细胞)的PD-L1 mRNA表达的图示。

[0252] 图18显示在化合物A34处理或不处理的情况下，肿瘤异种移植物模型中HEYA8细胞(KRAS突变体卵巢癌细胞)的PD-L1 mRNA表达的图示。

[0253] 图19显示在化合物A18处理或不处理的情况下，肿瘤异种移植物模型中UKE-1细胞(JAK2 V617F突变体骨髓增生性肿瘤细胞)的PD-L1 mRNA表达的图示。

[0254] 图20是概述受本文公开的联合疗法靶向的抗原加工和呈递、效应细胞反应和免疫抑制途径的示意图。

[0255] 图21描述了示例性抗PD-L1抗体对刺激IFN-γ从树状细胞和$CD4^+$T细胞的共培养物中释放的影响。

[0256] 图22描述了示例性抗PD-L1抗体对SEB诱导T细胞分泌IL-2的影响。

[0257] 附表简述

[0258] 表1是鼠、嵌合和人源化抗PD-L1抗体分子的氨基酸序列和核苷酸序列的概述。抗体分子包括鼠mAb BAP058、嵌合mAb BAP058-chi和人源化mAb BAP058-hum01至BAP058-hum17和BAP058-克隆K至BAP058-克隆O。本表中显示重链CDR和轻链CDR的氨基酸序列和核苷酸序列、重链可变区和轻链可变区的氨基酸序列和核苷酸序列以及重链和轻链的氨基酸序列和核苷酸序列。

[0259] 表2描述了人源化mAb BAP058-hum01至BAP058-hum17和BAP058-克隆K至BAP058-克隆O的重链构架区和轻链构架区的氨基酸序列和核苷酸序列。

[0260] 表3描述人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列。

[0261] 表4是CHO细胞中表达的所选择的人源化BAP058 mAb的产率、滴度、单体含量和内毒素水平的总结。

[0262] 表5显示如通过Novex IEF分析检测的在CHO细胞中表达的所选择的人源化BAP058 mAb的电荷同工型。

[0263] 表6是可以与本文所述的抗PD-1抗体分子和其他免疫调节剂(例如,以下一者或多者:共刺激分子的激活剂和/或免疫检查点分子的抑制剂)组合施用的选定治疗剂的总结。表6从左至右提供以下项:第二治疗剂的化合物名称、化合物结构和公布该化合物的专利公开。

[0264] 表7提供了来自抗原呈递组合(类别A)、效应细胞组合(类别B)和抗肿瘤免疫抑制组合(类别C)的治疗剂的示例性清单。

[0265] 表8显示了如通过Biacore所评估的示例性抗PD-L1抗体的物种交叉结合作用。

[0266] 发明详述

[0267] 免疫系统具有识别和消除肿瘤细胞的能力;然而,肿瘤可以使用多种策略逃避免疫。阻断免疫检查点是激活或再激活治疗性抗肿瘤免疫的方案之一。已经将程序性死亡配体1(PD-L1)描述为免疫抑制性受体程序性死亡1(PD-1)的配体。PD-L1与PD-1的结合导致抑制T细胞受体介导的淋巴细胞增殖和细胞因子分泌(Freeman等人(2000)J Exp Med 192:1027-34)。因此,阻断PD-L1可以导致增强抗肿瘤免疫。

[0268] 几个细胞类型表达PD-L1。例如,PD-L1在活化的T细胞、树状细胞(DC)、天然杀伤(NK细胞)、巨噬细胞、B细胞、单核细胞和血管内皮细胞上表达。PD-L1在许多癌中表达,包括人肺癌、卵巢癌和结肠癌及各种骨髓瘤(Iwai等人(2002)PNAS 99:12293-7;Ohigashi等人(2005)Clin Cancer Res 11:2947-53;Okazaki等人(2007)Intern.Immun.19:813-24;Thompson等人(2006)Cancer Res.66:3381-5)。PD-L1表达与多种类型癌(包括肾癌、卵巢癌、膀胱、乳腺癌、胃癌和胰腺癌)中的不利预后强相关。

[0269] 与正常组织中的T淋巴细胞和外周血T淋巴细胞相比,许多肿瘤浸润性T淋巴细胞优势地表达PD-1。这表明,肿瘤反应性T细胞上PD-1的上调可能促成抗肿瘤免疫应答受损(Ahmadzadeh等人(2009)Blood 114:1537-44)。因此,由表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用所介导的PD-L1信号传导可能导致T细胞活化衰减及免疫监视逃避

(Sharpe等人(2002)Nat Rev Immunol.2:116-26;Keir等人(2008)Annu Rev Immunol.26:677-704)。阻断PD-1可以通过增强效应T细胞的招募,抑制免疫原性不良的肿瘤细胞的血源性扩散(Iwai等人(2005)Int.Immunol.17:133-144)。

[0270] 抗PD-L1可以例如通过阻断其与PD-1和B7-1的抑制性相互作用,增强T细胞免疫。抗PD-1还可以通过PD-L2/PD-1引起免疫调节。PD-1和B7-1均表达在T细胞、B细胞、DC和巨噬细胞上,这提供了这些细胞类型上B7-1和PD-L1之间双向相互作用的可能性。非造血细胞上的PD-L1可以与T细胞上的B7-1以及PD-1相互作用。

[0271] 因此,本发明提供(至少部分地)以高亲和力和高特异性与程序性死亡配体1(PD-L1)结合的抗体分子(例如,人源化抗体分子)。在一个实施方案中,公开了针对PD-L1的人源化抗体,其显示低得令人惊讶的免疫原性。例如,根据T细胞表位测定法,人源化抗PD-L1抗体可以具有小于650、600、550或小于500的风险评分。在其他实施方案中,显示选定的构架区组合(例如,如图5和图7中所示)具有不同的产生效率和结合特性。

[0272] 本发明的额外方面包括编码抗体分子的核酸分子、用于产生抗体分子的表达载体、宿主细胞和方法。还提供包含抗体分子的免疫缀合物、多特异性或双特异性分子和药物组合物。本文公开的抗PD-L1抗体分子可以用来治疗、预防和/或诊断癌性疾病或恶性疾病(例如,实体瘤和软组织肿瘤;黑素瘤,例如,晚期黑素瘤;肝细胞癌;胰腺癌;肾细胞癌(RCC),例如,转移性RCC或透明细胞RCC;胶质瘤或胶质母细胞瘤;多发性骨髓瘤;结直肠癌;和肺癌,例如,非小细胞癌),以及传染性疾病(例如,传染病如肝炎,例如,丙型肝炎(例如,慢性病毒性肝炎);败血症)。因此,本文公开了用于检测PD-L1的方法以及使用抗PD-L1抗体分子治疗多种疾病(包括癌症和感染性疾病)的方法。

[0273] 本文中额外地公开了包含两种、三种或更多种治疗剂的组合的方法和组合物,所述治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的一个、两个或全部类别:(i)(例如,通过增强一种或多种树状细胞活性或成熟、抗原摄取、或抗原加工)增强抗原呈递(例如,肿瘤抗原呈递)的药物;(ii)增强效应细胞反应的药物(例如,淋巴结中,例如,免疫效应细胞应答,例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员);或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物(例如,增加T细胞浸润和肿瘤细胞杀伤作用)。在一些实施方案中,该组合包含PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)。不希望受理论约束,认为在免疫应答的不同阶段借助多种靶优化免疫应答时,增强抗肿瘤免疫的治疗方案更有效地发挥作用。图20的示意性表格中描述了这些阶段的每一者。例如,与增强细胞免疫和体液免疫的方案组合的导致树状细胞活化的方案可以导致更有效的和/或延长的治疗反应。

[0274] 术语“程序性死亡配体1”或“PD-L1”包括人PD-L1的同工型、哺乳动物(例如,人)PD-L1、物种同源物及包含至少一个与PD-L1共同的表位的类似物。本领域已知PD-L1(例如,人PD-1)的氨基酸序列,例如,Dong等人(1999)Nat Med.5(12):1365-9;Freeman等人(2000)J Exp Med.192(7):1027-34)。

[0275] 下文和本申请通篇范围内定义额外的术语。

[0276] 如本文所用,冠词“一个(a)”和“一种(an)”在本文中用来指该冠词的一个或多于一个(例如,至少一个)的语法对象。

[0277] 除非内容明确提示,否则术语“或”在本文中用来意指术语“和/或”并且与之互换使用。

[0278] “约”和“大约”应当通常意指鉴于测量的性质或精度，所测量的量的可接受误差程度。示例性误差程度在所给出的值或值范围的20百分数(%)范围内，一般在其10%范围内和更一般在其5%范围内。

[0279] “组合”或“与……组合”不意在暗示疗法或治疗剂必须在相同的时间施用和/或配制在一起以递送，不过这些递送方法处于本文所述的范围内。组合中的治疗剂可以与一个或多个其他额外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后施用。治疗剂或治疗性方案可以按任意顺序施用。通常而言，每种药剂将按确定用于该药剂的剂量和/或按确定用于该药剂的时间方案施用。将进一步领会，这种组合中所用的额外治疗剂可以在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分别施用。通常而言，预计以组合方式使用的额外治疗剂应当按照不超过单独利用它们的水平利用。在一些实施方案中，以组合方式使用的水平将低于单独所用的那些水平。

[0280] 在实施方案中，额外的治疗剂按治疗剂量或低于治疗剂量施用。在某些实施方案中，当第二治疗剂与第一治疗剂(例如，抗PD-L1抗体分子)组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比单独施用第二治疗剂时低。在某些实施方案中，当第一治疗剂与第二治疗剂组合施用时，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第一治疗剂浓度比单独施用第一治疗剂时低。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第二治疗剂浓度比第二治疗剂作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。在某些实施方案中，在联合疗法中，实现抑制作用(例如，生长抑制)所要求的第一治疗剂浓度比第一治疗剂作为单药疗法的治疗性剂量低，例如，低10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%。

[0281] 术语“抑制作用”、“抑制剂”或“拮抗剂”包括所给出分子(例如，免疫检查点抑制蛋白)的某些参数(例如，活性)降低。例如，这个术语包括抑制至少5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性(例如，PD-1活性或PD-L1活性)。因此，抑制作用不必是100%。

[0282] 术语“激活作用”、“激活剂”或“激动剂”包括所给出分子(例如，共刺激分子)的某些参数(例如，活性)增加。例如，这个术语包括增加至少5%、10%、25%、50%、75%或更多的活性(例如，共刺激活性)。

[0283] 术语“抗癌作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于例如，肿瘤体积减少、癌细胞数目减少、转移灶数目减少、预期寿命增加、癌细胞增殖减少、癌细胞存活减少或与癌状况相关的多种生理症状改善。“抗癌作用”也可以通过肽、多核苷酸、细胞和抗体预防癌在首发位置出现的能力展示。

[0284] 术语“抗肿瘤作用”指可以通过多种手段展示的生物学效果，包括但不限于例如，肿瘤体积减少、肿瘤细胞数目减少、肿瘤细胞增殖减少或肿瘤细胞存活减少。

[0285] 术语“癌症”指以异常细胞快速且失控生长为特征的疾病。癌细胞可以局部地或通过血流和淋巴系统扩散到身体其他部分。本文中描述了各种癌症的例子并且它们包括但不限于乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、胰腺癌、结直肠癌、肾癌、肝癌、脑癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。术语“肿瘤”和“癌症”在本文中互换地使用，例如，两种术语涵盖实体瘤和液体肿瘤，例如，弥散型或循环型肿瘤。如本文所用，术语“癌症”或“肿瘤”包括恶变前以及恶性癌症和肿瘤。

[0286] 术语“抗原呈递细胞”或“APC”指在其表面上呈递与主要组织相容性复合体(MHC)复合的外来抗原的免疫系统细胞如佐细胞(例如,B细胞、树状细胞等)。T细胞可以使用其T细胞受体(TCR)识别这些复合物。APC加工抗原并将它们呈递至T细胞。

[0287] 术语“共刺激分子”指T细胞上与共刺激配体特异性结合,因而由T细胞介导共刺激反应(如但不限于增殖)的相关结合配偶体。共刺激分子是高效免疫应答要求的除抗原受体或其配体之外的细胞表面分子。共刺激分子包括但不限于:MHC I类分子、TNF受体蛋白、免疫球蛋白样蛋白质、细胞因子受体、整联蛋白、信号传导淋巴细胞的活化分子(SLAM蛋白)、NK细胞活化受体、BTLA、Toll配体受体、OX40、CD2、CD7、CD27、CD28、CD30、CD40、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、4-1BB(CD137)、B7-H3、CDS、ICAM-1、ICOS(CD278)、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM(LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80(KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8α、CD8β、IL2Rβ、IL2Rγ、IL7Rα、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1(CD226)、SLAMF4(CD244、2B4)、CD84、CD96(Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9(CD229)、CD160(BY55)、PSGL1、CD100(SEMA4D)、CD69、SLAMF6(NTB-A、Ly108)、SLAM(SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME(SLAMF8)、SELPLG(CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a和与CD83特异性结合的配体。

[0288] 如该术语在本文中所用那样,术语“免疫效应细胞”或“效应细胞”指涉及免疫应答,例如涉及促进免疫效应子反应的细胞。免疫效应细胞的例子包括T细胞,例如,α/βT细胞和γ/δT细胞、B细胞、天然杀伤(NK细胞、天然杀伤T(NKT)细胞、肥大细胞和髓样细胞衍生的吞噬细胞。

[0289] 如该术语在本文中所用那样,“免疫效应子”或“效应子”“功能”或“应答”指例如免疫效应细胞的增强或促进免疫攻击靶细胞的功能或应答。例如,免疫效应子功能或应答指促进杀伤靶细胞或抑制靶细胞生长或增殖的T细胞或NK细胞特性。在T细胞的情况下,初级刺激和共刺激是免疫效应子功能或应答的例子。

[0290] 术语“效应子功能”指细胞的特化功能。T细胞的效应子功能例如可以是溶细胞活性或辅助活性,包括分泌细胞因子。

[0291] 术语“免疫活化状态”指受试者对疗法(例如,免疫调节剂疗法)具有反应的可能性。在实施方案中,免疫活化状态可以是阳性状态或阴性状态。在实施方案中,阳性免疫活化状态意指受试者将响应于疗法(例如,免疫调节剂疗法)的概率超过50%(例如,超过50%、60%、70%、80%、90%、或更大的概率)。在实施方案中,阴性免疫活化状态意指受试者将不响应于疗法(例如,免疫调节剂疗法)的概率超过50%(例如,超过50%、60%、70%、80%、90%、或更大的概率)。

[0292] 如本文所用,术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指减少或减轻疾病(例如,增殖性疾病)的进展、严重程度和/或持续时间或改善疾病的一种或多种症状(优选地,一种或多种可察觉症状),其因施用一种或多种疗法所致。在具体实施方案中,术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指改善增殖性疾病的至少一个可度量的身体参数,如肿瘤生长,所述身体参数不必然地由患者可辨识。在其他实施方案中,术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指在身体上(例如通过稳定可察觉症状)、生理上(例如通过稳定身体参数)或这两方抑制增殖性疾病的进展。在其他实施方案中,术语“治疗”、“疗法”和“治疗着”指减少或稳定肿瘤尺寸或癌细胞计数。

[0293] 本发明的方法和组合物涵盖这样的多肽和核酸，它们具有指定的序列或与其基本上同一或相似的序列，例如，与指定的序列至少85％、90％、95％或更多同一的序列。在氨基酸序列的情况下，术语“基本上同一”在本文中用来指第一氨基酸序列，所述第一氨基酸序列含有足够或最少数目的i)与第二氨基酸序列中对齐的氨基酸残基相同或作为其保守性置换的氨基酸残基，从而第一和第二氨基酸序列可以具有共同的结构域和/或共同的功能活性。例如，含有与参考序列(例如，本文中提供的序列)具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的共同结构域的氨基酸序列。

[0294] 在核苷酸序列的情况下，术语“基本上同一”在本文中用来指第一核苷酸序列，所述第一核苷酸序列含有足够或最少数目的与第二核苷酸序列中对齐的核苷酸相同的核苷酸，从而第一和第二核苷酸序列编码具有共同功能活性的多肽，或编码共同结构的多肽结构域或共同功能的多肽活性。例如，与参考序列(例如，本文中提供的序列)具有至少约85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一性的核苷酸序列。

[0295] 术语“功能性变体”指与天然存在序列具有基本上同一的氨基酸序列或由基本上同一的核苷酸序列编码并能够具有天然存在序列的一种或多种活性的多肽。

[0296] 如下进行序列之间同源性或序列同一性(这些术语在本文中互换地使用)的计算。

[0297] 为确定两个氨基酸序列或两个核酸序列的同一性百分数，将所述序列出于最佳比较目的比对(例如，可以为最佳比对而在第一和第二氨基酸序列或核酸序列之一或二者中引入空位或可以为比较目的而抛弃非同源序列)。在一个优选实施方案中，为比较目的所比对的参考序列的长度是至少30％、优选地至少40％、更优选地至少50％、60％和甚至更优选地至少70％、80％、90％、100％的参考序列长度。随后比较在对应氨基酸位置或核苷酸位置处的氨基酸残基或核苷酸。当第一序列中的位置由第二序列中对应位置处的相同氨基酸残基或核苷酸占据时，则所述分子在这个位置处是相同的(如本文所用，氨基酸或核酸“同一性”等同于氨基酸或核酸“同源性”)。

[0298] 考虑到为最佳比对这两个序列而需要引入的空位的数目和每个空位的长度，两个序列之间的同一性百分数随所述序列共有的相同位置变化而变化。

[0299] 可以利用数学算法实现两个序列间的序列比较和同一性百分数的计算。在一个优选实施方案中，使用已经集成至GCG软件包的GAP程序中的Needlema和Wunsch((1970)J.Mol.Biol.48:444-453)算法(在http://www.gcg.com可获得)，使用Blossum 62矩阵或PAM250矩阵和空位权重16、14、12、10、8、6或4和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个氨基酸序列之间的同一性百分数。在又一个优选的实施方案中，使用GCG软件包中的GAP程序(在http://www.gcg.com可获得)，使用NWSgapdna.CMP矩阵和空位权重40、50、60、70或80和长度权重1、2、3、4、5或6，确定两个核苷酸序列之间的同一性百分数。特别优选的参数集合(和除非另外说明否则应当使用的一个参数集合)是采用空位罚分12、空位延伸罚分4和移码空位罚分5的Blossum 62评分矩阵。

[0300] 还可以使用PAM120权重残基表、空位长度罚分12，空位罚分4)，利用已经并入ALIGN程序(2.0版)的E.Meyers和W.Miller算法((1989)CABIOS,4:11-17)确定两个氨基酸序列或核苷酸序列之间的同一性百分数。

[0301] 可以使用本文所述的核酸序列和蛋白质序列作为“查询序列”以针对公共数据库执行检索，以例如鉴定其他家族成员序列或相关序列。此类检索可以使用Altschul等人的

NBLAST和XBLAST程序(版本2.0)(Altschul等人,(1990)J.Mol.Biol.215:403-10)进行。BLAST核苷酸检索可以用NBLAST程序,评分＝100、字长度＝12执行,以获得与本发明核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白质检索可以用XBLAST程序、评分＝50、字长度＝3执行,以获得与本发明蛋白质分子同源的氨基酸序列。为了出于比较目的获得带空位的比对结果,可以如Altschul等人,(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402中所述那样使用空位BLAST。当使用BLAST和空位BLAST程序时,可以使用相应程序(例如,XBLAST和NBLAST)的默认参数。参见http://www.ncbi.nlm.nih.gov。

[0302] 如本文所用,术语“在低严格性、中等严格性、高严格性或极高严格性条件下杂交”描述了杂交和洗涤条件。开展杂交反应的指导可以在通过引用方式并入的Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,N.Y.(1989),6.3.1-6.3.6中找到。参考文献中描述了含水方法和非含水方法并且可以使用任一方法。本文中提及的特异性杂交条件如下:1)低严格性杂交条件是在约45℃于6X氯化钠/柠檬酸钠(SSC)中,随后至少在50℃(对于低严格性条件,可以增加洗涤的温度至55℃)于0.2X SSC,0.1％SDS中洗涤两次;2)中等严格性杂交条件是在约45℃于6X SSC中、随后在60℃在0.2X SSC、0.1％SDS中洗涤一次或多次;3)高严格性杂交条件是在约45℃在6X SSC中、随后在65℃于0.2XSSC、0.1％SDS中洗涤一次或多次;并且优选地4)极高严格性杂交条件是在65℃于0.5M磷酸钠、7％SDS中、随后在65℃于0.2X SSC、1％SDS中洗涤一次或多次。极高严格性条件(4)是优选的条件和除非另外说明,否则应当使用的一个条件。

[0303] 可以理解,本发明的分子可以具有额外的保守性或非必需氨基酸置换,这些置换对其功能没有明显影响。

[0304] 术语“氨基酸”意在包括包含氨基官能团和酸官能团的全部分子,无论是天然或合成的分子,并且其能够包括在天然存在氨基酸的聚合物中。示例性氨基酸包括天然存在的氨基酸;其类似物、衍生物和同类物;具有变异侧链的氨基酸类似物;和前述任一者的任一个的全部立体异构体。如本文所用,术语“氨基酸”包括D-光学异构体或L-光学异构体和肽模拟物。

[0305] “保守性氨基酸置换”是其中氨基酸残基以具有相似侧链的氨基酸残基替换的置换。已经在本领域中确定了具有相似侧链的氨基酸残基的家族。这些家族包括具有碱性侧链的氨基酸(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸)、具有酸性侧链的氨基酸(例如,天冬氨酸、谷氨酸)、具有不带电的极性侧链的氨基酸(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸)、具有非极性侧链的氨基酸(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸)、具有β-分支的侧链的氨基酸(例如,苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸),以及具有芳香族侧链的氨基酸(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。

[0306] 术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”(如果为单链)在本文中互换地使用并且任意长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线形或分支的,它可以包含修饰的氨基酸,并且它可以由非氨基酸隔断。该术语也包括已经被修饰(例如,二硫键形成、糖基化、脂质化、乙酰化、磷酸化或任何其他操作,如以标记组分缀合)的氨基酸聚合物。多肽可以从天然来源分离,可以通过重组技术从真核或原核宿主产生,或者可以是合成方法的产物。

[0307] 术语“核酸”、“核酸序列”、“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”和“多核苷酸”互换使用。它们指聚合物形式的任何长度的核苷酸(脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)或其类似物。

多核苷酸可以是单链或双链，并且如果为单链，可以是编码链或非编码(反义)链。多核苷酸可以包含修饰的核苷酸，如甲基化核苷酸及核苷酸类似物。核苷酸的序列可以被非核苷酸组分打断。可以在聚合后进一步修饰多核苷酸，如通过与标记组分缀合。核酸可以是重组多核苷酸或在自然界中不存在或与另一个多核苷酸以非自然布局连接的基因组来源、cDNA来源、半合成来源或合成来源的多核苷酸。

[0308] 如本文所用，术语“分离的”指从其原始或原初环境(例如，如果它天然存在，则是天然环境)取出的物质。例如，活动物中存在的天然存在多核苷酸或多肽不是分离的，然而通过人工干预与该天然系统中一些或全部共存物质分开的相同多核苷酸或多肽是分离的。此类多核苷酸可能是载体的一部分和/或此类多核苷酸或多肽可能是组合物的一部分，并且仍是分离的，因为这种载体或组合物不是自然界中找到它的天然环境的一部分。

[0309] 下文进一步详细描述本发明的多个方面。在说明书中自始至终阐述了额外的定义。

[0310] 抗体分子

[0311] 在一个实施方案中，抗体分子与哺乳动物(例如，人)PD-L1结合。例如，抗体分子与PD-L1上的表位(例如，线性或构象表位)(例如，如本文所述的表位)特异性结合。

[0312] 如本文所用，术语“抗体分子”指包含至少一个免疫球蛋白可变结构域序列的蛋白质，例如，免疫球蛋白链或其片段。术语“抗体分子”例如包括单克隆抗体(包括具有免疫球蛋白Fc区的全长抗体)。在一个实施方案中，抗体分子包括全长抗体或全长免疫球蛋白链。在一个实施方案中，抗体分子包含全长抗体或全长免疫球蛋白链的抗原结合片段或功能性片段。

[0313] 在一个实施方案中，抗体分子是单特异性抗体分子并且结合单一表位。例如，单特异性抗体分子具有各自结合相同表位的多个免疫球蛋白可变结构域序列。

[0314] 在一个实施方案中，抗体分子是多特异性抗体分子，例如，它包含多个免疫球蛋白可变结构域序列，其中多个免疫球蛋白可变结构域序列的第一免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第一表位的结合特异性并且多个免疫球蛋白可变结构域序列的第二免疫球蛋白可变结构域序列具有针对第二表位的结合特异性。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同的抗原(例如，相同的蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同的抗原(例如，不同的蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，多特异性抗体分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可变结构域。在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子、三特异性抗体分子或四特异性抗体分子。

[0315] 在一个实施方案中，多特异性抗体分子是双特异性抗体分子。双特异性抗体对不多于两种抗原具有特异性。双特异性抗体分子特征在于针对第一表位具有结合特异性的第一免疫球蛋白可变结构域序列和针对第二表位具有结合特异性的第二免疫球蛋白可变结构域序列。在一个实施方案中，第一和第二表位在相同的抗原(例如，相同的蛋白质(或多聚体蛋白的亚基))上。在一个实施方案中，第一和第二表位重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位不重叠。在一个实施方案中，第一和第二表位在不同的抗原(例如，不同的蛋白质(或多聚体蛋白的不同亚基))上。在一个实施方案中，双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序以及针对第二表位具有结合

特异性的重链可变结构域序列和轻链可变结构域序列。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体和针对第二表位具有结合特异性的半抗体。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的半抗体或其片段和针对第二表位具有结合特异性的半抗体或其片段。在一个实施方案中双特异性抗体分子包含针对第一表位具有结合特异性的scFv或其片段和针对第二表位具有结合特异性的scFv或其片段。在一个实施方案中,第一表位位于PD-L1上并且第二表位位于TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1、CEACAM-3,和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2上。

[0316] 在一个实施方案中,抗体分子包含双体抗体和单链分子以及抗体的抗原结合片段(例如,Fab、F(ab′)$_2$和Fv)。例如,抗体分子可以包括重链(H)可变结构域序列(本文中缩写为VH)和轻链(L)可变结构域序列(本文中缩写为VL)。在一个实施方案中,抗体分子包含一条重链和一条轻链(本文中称作半抗体)或由其组成。在另一个例子中,抗体分子包含两个重链(H)可变结构域序列和两个轻链(L)可变结构域序列,因而形成两个抗原结合位点,如Fab、Fab'、F(ab')$_2$、Fc、Fd、Fd'、Fv、单链抗体(例如scFv)、单一可变域抗体、双体抗体(Dab)(双价和双特异性)和嵌合(例如,人源化)抗体,它们可以通过修饰完整抗体产生,或使用重组DNA技术从头合成的那些抗体分子。这些功能性抗体片段保留选择性地与其相应抗原或受体结合的能力。抗体和抗体片段可以来自任何抗体类别,包括但不限于IgG、IgA、IgM、IgD和IgE并且来自任何抗体亚类(例如,IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。抗体分子的制备可以是单克隆或多克隆的。抗体也可以是人抗体、人源化抗体、CDR移植抗体或体外生成的抗体。抗体可以具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的重链恒定区。抗体还可以具有例如选自κ或λ的轻链。术语"免疫球蛋白"(Ig)在本文中与术语"抗体"互换地使用。

[0317] 抗体分子的抗原结合片段的例子包括(i)Fab片段,一种由VL、VH、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')$_2$片段,一种包含由二硫键在铰链区连接的两个Fab片段的双价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的双体抗体(dAb)片段;(vi)驼类或骆驼化可变结构域;(vii)单链Fv(scFv),参见,例如,Bird等人(1988)Science 242:423-426;和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 85:5879-5883);(viii)单结构域抗体。使用本领域技术人员已知的常规技术,获得这些抗体片段,并且按照与完整抗体相同的方式筛选所述片段的用途。

[0318] 术语"抗体"包括完整分子以及其功能性片段。抗体的恒定区可以经改变,例如,突变,以修饰抗体特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用,抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能或补体功能)。

[0319] 抗体分子也可以是单结构域抗体。单结构域抗体可以包括其互补决定区是单结构域多肽组成部分的抗体。例子包括但不限于重链抗体、天然缺少轻链的抗体、衍生自常规4-链抗体的单结构域抗体、工程化抗体和除衍生自抗体的那些之外的单结构域支架。单结构域抗体可以是现有技术的任何单结构域抗体,或将来的任何单结构域抗体。单结构域抗体可以衍生自任何物种,包括但不限于小鼠、人、骆驼、羊驼、鱼类、鲨鱼、山羊、兔和牛。根据本发明的另一个方面,单结构域抗体是天然存在的单结构域抗体,称作缺少轻链的重链抗体。这类单结构域抗体例如在WO 9404678中公开。出于清晰原因,从天然缺少轻链的重链抗体衍生的这种可变结构域在本文中称作VHH或纳米体以将它与四链免疫球蛋白的常规VH区分。这种VHH分子可以衍生自骆驼属(Camelidae)物种(例如骆驼、羊驼、单峰驼、驼羊和原

驼)中产生的抗体。除骆驼之外还有其他物种也可以产生天然缺少轻链的重链抗体;这类VHH处于本发明的范围内。

[0320] VH区和VL区可以再划分为超变区,称作“互补决定区”(CDR),其间插有更保守的区域,称作“构架区”(FR或FW)。

[0321] 构架区和CDR的范围已经通过许多方法(参见,Kabat,E.A.等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,美国卫生和公众服务部,NIH出版编号91-3242;Chothia,C.等人(1987)J.Mol.Biol.196:901-917;和由Oxford Molecular's AbM抗体建模软件所使用的AbM定义精确地界定。通常参见,例如,Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody VariableDomains.引自:Antibody Engineering Lab Manual(Duebel,S.和Kontermann,R.编著,Springer-Verlag,Heidelberg)。

[0322] 如本文所用,术语“互补决定区”和“CDR”指在抗体可变区内部赋予抗原特异性和结合亲和力的氨基酸序列。通常而言,在每个重链可变区中存在三个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)并且在每个轻链可变区中存在三个CDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

[0323] 可以使用多种熟知方案的任一者确定给定CDR的精确氨基酸序列界限,所述熟知方案包括由Kabat等人(1991),“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,MD(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等人,(1997)JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案)描述的那些。如本文所用,“Chothia”编号方案定义的CDR有时还称作“高变环”。

[0324] 例如,根据Kabat,将重链可变结构域(VH)中的CDR氨基酸残基编号为31-35(HCDR1)、50-66(HCDR2)和99-109(HCDR3);并且将在轻链可变结构域(VL)中的CDR氨基酸残基编号为24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)。根据Chothia,将VH中的CDR氨基酸编号为26-32(HCDR1)、52-57(HCDR2)和99-109(HCDR3);并且将VL中的氨基酸残基编号为26-32(LCDR1)、50-52(LCDR2)和91-96(LCDR3)。通过组合Kabat和Chothia二者的CDR定义,CDR由人VH中的氨基酸残基26-35(HCDR1)、50-66(HCDR2)和99-109(HCDR3)以及人VL中的氨基酸残基24-34(LCDR1)、50-56(LCDR2)和89-97(LCDR3)组成。

[0325] 通常,除非专门指出,否则抗PD-L1抗体分子可以包括一个或多个Kabat CDR和/或Chothia高变环的任何组合(例如,表1中所述)。在一个实施方案中,以下定义用于表1中所述的抗PD-L1抗体分子:根据Kabat和Chothia的联合CDR定义的HCDR1和根据Kabat的CDR定义的HCCDR 2-3及LCCDR 1-3。根据全部定义,每个VH和VL一般包括从氨基端到羧基端按以下顺序排列的3个CDR和4个FR:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0326] 如本文所用,“免疫球蛋白可变结构域序列”指可以形成免疫球蛋白可变结构域的结构的氨基酸序列。例如,该序列可以包括天然存在的可变结构域的全部或部分氨基酸序列。例如,该序列可以包括或可以不包括一个、两个或更多个N-或C端氨基酸或可以包括与蛋白质结构的形成相容的其他改变。

[0327] 术语“抗原结合位点”指包含决定簇的抗体分子组成部分,所述决定簇形成与PD-L1多肽或其表位结合的界面。关于蛋白质(或蛋白质拟似物),抗原结合位点一般包括形成与PD-L1多肽结合的界面的一个或多个环(具有至少四个氨基酸或氨基酸模拟物)。一般地,抗体分子的抗原结合位点包含至少一个或两个CDR和/或高变环或更一般地至少三、四、五或六个CDR和/或高变环。

[0328] 如本文所用,术语“单克隆抗体”或“单克隆抗体组合物”指具有单一分子组成的抗体分子的制备物。一种单克隆抗体组合物对特定表位显示单一结合特异性和亲和力。单克隆抗体可以通过杂交瘤技术或通过不使用杂交瘤技术的方法(例如,重组方法)产生。

[0329] “有效地人化”蛋白质是不激发中和抗体反应(例如,人抗鼠抗体(HAMA)反应)的蛋白质。例如,如果抗体分子反复施用(例如,在治疗慢性或复发性疾病状况下),则HAMA可能在许多情形下带来问题。HAMA反应可以令重复的抗体施用潜在地无效,原因是抗体从血清中的清除增加(参见,例如,Saleh等人,Cancer Immunol.Immunother.,32:180-190(1990))并且还因为潜在的过敏反应(参见,例如,LoBuglio等人,Hybridoma,5:5117-5123(1986))。

[0330] 抗体分子可以是多克隆或单克隆抗体。在其他实施方案中,可以重组地产生抗体,例如,通过噬菌体展示法或通过组合方法产生。

[0331] 产生抗体的噬菌体展示法和组合方法是本领域已知的(如以下文献中所述,例如,Ladner等人美国专利号5,223,409;Kang等人国际公开号WO 92/18619;Dower等人国际公开号WO 91/17271;Winter等人国际公开WO 92/20791;Markland等人国际公开号WO 92/15679;Breitling等人国际公开WO 93/01288;McCafferty等人国际公开号WO 92/01047;Garrard等人国际公开号WO 92/09690;Ladner等人国际公开号WO 90/02809;Fuchs等人(1991)Bio/Technology 9:1370-1372;Hay等人(1992)Hum Antibod Hybridomas3:81-85;Huse等人(1989)Science 246:1275-1281;Griffths等人(1993)EMBO J 12:725-734;Hawkins等人(1992)J Mol Biol 226:889-896;Clackson等人(1991)Nature 352:624-628;Gram等人(1992)PNAS 89:3576-3580;Garrad等人(1991)Bio/Technology 9:1373-1377;Hoogenboom等人(1991)Nuc Acid Res19:4133-4137;和Barbas等人(1991)PNAS 88:7978-7982,所述全部文献的内容均通过引用的方式并入本文)。

[0332] 在一个实施方案中,抗体是全人抗体(例如,对小鼠中制备的抗体已经被基因工程以产生人免疫球蛋白序列的抗体)或非人类抗体,例如,啮齿类(小鼠或大鼠)抗体、山羊抗体、灵长类(例如,猴)抗体、骆驼抗体。优选地,非人类抗体是啮齿类(小鼠或大鼠)抗体。产生啮齿类抗体的方法是本领域已知的。

[0333] 可以使用携带人免疫球蛋白基因而非小鼠系统的转基因小鼠,产生人单克隆抗体。采用目的抗原免疫的这些转基因小鼠的脾细胞用来产生杂交瘤,所述杂交瘤分泌对来自人蛋白质的表位具有特异性亲和力的人mAb(参见,例如,Wood等人,国际申请WO 91/00906;Kucherlapati等人,PCT公开WO 91/10741;Lonberg等人,国际申请WO 92/03918;Kay等人,国际申请92/03917;Lonberg,N.等人,1994Nature 368:856-859;Green,L.L.等人,1994Nature Genet.7:13-21;Morrison,S.L.等人,1994Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851-6855;Bruggeman等人,1993Year Immunol 7:33-40;Tuaillon等人,1993 PNAS 90:3720-3724;Bruggeman等人,1991Eur J Immunol 21:1323-1326)。

[0334] 抗体可以是其中可变区或其部分(例如,CDR)在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成的一种抗体。嵌合抗体、CDR移植抗体和人源化抗体处于本发明范围内。在非人类生物(例如,大鼠或小鼠)中生成并且随后在可变构架或恒定区中修饰以减少人类中抗原性的抗体处于本发明范围内。

[0335] 可以通过本领域已知的重组DNA技术产生嵌合抗体(参见Robinson等人,国际专利公布PCT/US 86/02269;Akira等人,欧洲专利申请184,187;Taniguchi.M.,欧洲专利申请

171,496;Morrison等人,欧洲专利申请173,494;Neuberger等人,国际申请WO86/01533;Cabilly等人,美国专利号4,816,567;Cabilly等人,欧洲专利申请125,023;Better等人,(1988Science 240:1041-1043);Liu等人(1987)PNAS 84:3439-3443;Liu等人,1987,J.Immunol.139:3521-3526;Sun等人(1987)PNAS 84:214-218;Nishimura等人,1987,Canc.Res.47:999-1005;Wood等人(1985)Nature 314:446-449;and Shaw等人,1988,J.Natl Cancer Inst.80:1553-1559)。

[0336] 人源化抗体或CDR移植抗体将使得至少一个或两个、但是通常全部三个(免疫球蛋白重链和或轻链的)受者CDR替换为供者CDR。抗体可以更换为非人类CDR的至少一部分或仅一些CDR可以更换为非人类CDR。仅需要更换人源化抗体与PD-L1结合所需要的CDR数目。优选地,供者将是啮齿类抗体,例如,大鼠或小鼠抗体,并且受者将是人类构架或人共有构架。一般地,提供CDR的免疫球蛋白称作“供者”并且提供构架的免疫球蛋白称作“接纳体”。在一个实施方案中,供者免疫球蛋白是非人类(例如,啮齿类)的。接纳体构架是天然存在的(例如,人类)构架或共有构架或与之约85%或更高、优选地90%、95%、99%或更高同一的序列)。

[0337] 如本文所用,术语“共有序列”指从相关序列家族中最频繁出现的氨基酸(或核苷酸)形成的序列(参见,例如,Winnaker,From Genes to Clones(Verlagsgesellschaft,Weinheim,德国1987))。在蛋白家族中,共有序列中的每个位置由该家族中这个位置处出现最频繁的氨基酸占据。如果两个氨基酸以相同频率出现,则可以在共有序列中包括任一个氨基酸。“共有构架”指共有的免疫球蛋白序列中的构架区。

[0338] 抗体可以通过本领域已知的方法人源化(参见,例如,Morrison,S.L.,1985,Science 229:1202-1207;通过Oi等人,1986,BioTechniques 4:214并且通过Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761和US 5,693,762,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。

[0339] 可以通过CDR移植或CDR置换产生人源化抗体或CDR移植抗体,其中可以替换免疫球蛋白链的一个、两个或全部CDR。参见,例如,美国专利5,225,539;Jones等人,1986 Nature 321:552-525;Verhoeyan等人,1988 Science 239:1534;Beidler等人,1988 J.Immunol.141:4053-4060;Winter US 5,225,539,所述全部文献的内容因而明确地通过引用的方式并入。Winter描述了一种可以用来制备本发明人源化抗体的CDR移植方法(1987年3月26日提交的英国专利申请GB 2188638A;Winter US 5,225,539),所述文献的内容明确地通过引用的方式并入。

[0340] 也处于本发明的范围内是其中已经置换、缺失或添加特定氨基酸的人源化抗体。从供者选择氨基酸的标准在US5585089,例如US5585089的第12－16栏描述,所述文献的内容因而通过引用的方式并入。使抗体人源化的其他技术在1992年12月23日公开的Padlan等人EP 519596A1中描述。

[0341] 抗体分子可以是单链抗体。单链抗体(scFV)可以工程化(参见,例如,Colcher,D.等人(1999)Ann N Y Acad Sci 880:263-80;和Reiter,Y.(1996)Clin Cancer Res 2:245-52)。可以二聚化或多聚化单链抗体,以产生对相同靶蛋白的不同表位具有特异性的多价抗体。

[0342] 在另外的其他实施方案中,抗体分子具有例如选自IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、

IgA1、IgA2、IgD和IgE的重链恒定区中;特别地,例如选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的(例如,人)重链恒定区中的重链恒定区。在另一个实施方案中,抗体分子具有例如选自κ或λ的(例如,人)轻链恒定区中的轻链恒定区。恒定区可以经改变,例如,突变,以修饰抗体的特性(例如,以增加或减少以下一个或多个特性:Fc受体结合作用、抗体糖基化、半胱氨酸残基数目、效应细胞功能和/或补体功能)。在一个实施方案中抗体具有:效应子功能;并且可以固定补体。在其他实施方案中抗体不招募效应细胞或固定补体。在另一个实施方案中,抗体具有结合Fc受体的减弱能力或没有这种能力。例如,它是不支持与Fc受体结合的同种型或亚型、片段或其他突变体,例如,它具有诱变的或缺失的Fc受体结合区域。

[0343] 用于改变抗体恒定区的方法是本领域已知的。可以通过将抗体恒定部分中的至少一个氨基酸残基替换为不同残基,产生功能改变(例如,对效应子配体(如细胞上的FcR或补体C1组分)的亲和力改变)的抗体(参见,例如,EP 388,151A1、美国专利号5,624,821和美国专利号5,648,260,所述全部文献的内容因而通过引用的方式并入)。可以描述相似类型的改变,其中如果应用于鼠或其他物种免疫球蛋白,所述改变将减少或消除这些功能。

[0344] 抗体分子可以用另一种功能分子(例如,另一种肽或蛋白质)衍生化或与之连接。如本文所用,“衍生化的”抗体分子是已经被修饰的一种抗体分子。衍生化方法包括但不限于添加荧光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或亲和配体如生物素。因此,本发明的抗体分子意在包括衍生化和其它修饰形式的本文所述抗体,包括免疫黏附分子。例如,抗体分子可以功能性连接(通过化学偶联、遗传融合、非共价结合或其他方式)至一个或多个其他分子实体,如另一种抗体(例如,双特异性抗体或双体抗体)、可检测物质、细胞毒性剂、药剂(pharmaceutical agent)和/或可以介导所述抗体或抗体部分与另一种分子结合的蛋白质或肽(如,链霉亲和素核心区或多组氨酸标签)。

[0345] 通过交联两种或更多种抗体产生一个类型的衍生化抗体分子(交联相同类型或不同类型抗体,例如,以产生双特异性抗体)。合适的交联剂包括这些试剂,它们是具有由适宜间隔子分隔的两个不同反应性基团的异双官能试剂(例如,间-马来酰亚胺基苯甲酰-N-羟基琥珀酰亚胺酯)或同双官能试剂(例如,辛二酸二琥珀酰亚胺酯)。从Pierce Chemical Company,Rockford,Ill可获得这类接头。

[0346] 可以用其衍生(或标记)化本发明的抗体分子的可用可检测物质包括荧光化合物、多种酶、辅基、发光物质、生物发光物质、发射荧光的金属原子,例如,铕(Eu)和其他镧系元素和放射性物质(下文描述)。示例性荧光的可检测物质包括荧光素、荧光素异硫氰酸酯、罗丹明、5-二甲胺-1-萘磺酰氯、藻红蛋白等。也可以用可检测的酶,如碱性磷酸酶、辣根过氧化物、β-半乳糖苷酶、乙酰胆碱酯酶、葡萄糖氧化酶等衍生化抗体。当抗体用可检测的酶衍生化时,通过添加这种酶用来产生可检测反应产物的额外试剂而检测所述抗体。例如,当可检测物质辣根过氧化物存在时,添加过氧化氢和二氨基联苯胺导致有色的反应产物,其是可检测的。抗体分子也可以用辅基(例如,链霉亲和素/生物素和抗生物素蛋白/生物素)衍生化。例如,抗体可以可以用生物素衍生化并且通过间接测量抗生物素蛋白或链霉亲和素结合作用而检出。合适荧光物质的例子包括伞形酮、荧光素、异硫氰酸荧光素、罗丹明、二氯三嗪胺荧光素、丹磺酰氯或藻红蛋白;发光物质的例子包括鲁米诺;和生物发光物质的例子包括萤光素酶、萤光素和水母发光蛋白。

[0347] 标记的抗体分子可以在多种情形下例如诊断性和/或实验性使用,所述情形包括

(i)通过标准技术(如亲和色谱或免疫沉淀法)分离预定的抗原;(ii)检测(例如,细胞裂解物或细胞上清液中)的预定抗原,以评价蛋白质的丰度和表达模式;(iii)作为临床检验方法的组成部分,监测组织中的蛋白质水平,例如,以便确定给定治疗方案的有效性。

[0348] 抗体分子可以缀合至另一个分子实体,一般为标记物或治疗剂(例如,细胞毒或细胞抑制剂)或部分。放射性同位素可以用于诊断应用或治疗应用中。可以与抗PSMA抗体偶联的放射性同位素包括但不限于α-、β-或γ-发射体或β-和γ-发射体。这类放射性同位素包括但不限于碘(^{131}I或^{125}I)、钇(^{90}Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镨、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)、铟(^{111}In)、锝(^{99}mTc)、磷(^{32}P)、铑(^{188}Rh)、硫(^{35}S)、碳(^{14}C)、氚(^{3}H)、铬(^{51}Cr)、氯(^{36}Cl)、钴(^{57}Co或^{58}Co)、铁(^{59}Fe)、硒(^{75}Se)或镓(^{67}Ga)。可用作治疗剂的放射性同位素包括钇(^{90}Y)、镥(^{177}Lu)、锕(^{225}Ac)、镨、砹(^{211}At)、铼(^{186}Re)、铋(^{212}Bi或^{213}Bi)和铑(^{188}Rh)。可用作标记物(例如,用于诊断学)的放射性同位素包括碘(^{131}I或^{125}I)、铟(^{111}In)、锝(^{99}mTc)、磷(^{32}P)、碳(^{14}C)和氚(^{3}H)或上文所列的一种或多种治疗性同位素。

[0349] 本发明提供放射标记的抗体分子和标记抗体分子的方法。在一个实施方案中,公开了一种标记抗体分子的方法。该方法包括使抗体分子与螯合剂接触,因而产生缀合的抗体。缀合的抗体用放射性同位素(例如,^{111}铟、^{90}钇和^{177}镥)放射标记,以便因而产生标记的抗体分子。

[0350] 如上文讨论,抗体分子可以缀合至治疗剂。已经提到有治疗活性的放射性同位素。其他治疗剂的例子包括紫杉酚、松胞菌素B、短杆菌肽D、溴化乙锭、依米丁、丝裂霉素、依托泊苷、替尼泊苷、长春新碱、长春碱、秋水仙碱、多柔比星、佐柔比星、二羟基炭疽菌素二酮、米托蒽醌、光神霉素、放线菌素D、1-脱氢睾酮、糖皮质激素、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因、普萘洛尔、嘌呤霉素、类美登素(maytansinoid),例如,美登醇(参见美国专利号5,208,020)、CC-1065(参见美国专利号5,475,092、5,585,499、5,846,545)及其类似物或同源物。治疗剂包括但不限于抗代谢物(例如,甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶达卡巴嗪)、烷基化剂(例如,氮芥、硫代苯丁酸氮芥、CC-1065、美法仑、卡莫司汀(BSNU)和罗莫司汀(CCNU)、环磷酰胺、白消安、二溴甘露醇、链脲霉素、丝裂霉素C和顺-二氯二胺铂(II)(DDP)顺铂)、蒽环类(例如,佐柔比星(以前称为柔红霉素)和多柔比星)、抗生素(例如,更生霉素(dactinomycin)(以前称为放线菌素D)、博来霉素、光神霉素和安曲霉素(AMC))和抗有丝分裂剂(例如,长春新碱、长春碱、紫杉酚和类美登素)。

[0351] 在一个方面,本发明表征了一种提供与PD-L1受体特异性结合的靶结合分子的方法。例如,靶结合分子是抗体分子。该方法包括:提供包含非人类蛋白质的至少一部分的靶蛋白,所述部分与人类靶蛋白的相应部分同源(与之至少70%、75%、80%、85%、87%、90%、92%、94%、95%、96%、97%、98%同一),但是差异至少一个氨基酸(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8或9个氨基酸);获得与抗原特异性结合的抗体分子;并且评价结合物调节靶蛋白活性的有效性。该方法还可以包括施用结合物(例如,抗体分子)或衍生物(例如,人源化抗体分子)至人类受试者。

[0352] 在某些实施方案中,抗体分子是多特异性(例如,双特异性或三特异性)抗体分子。产生双特异性或异二聚抗体分子的方案是本领域已知的;包括但不限于例如,“结在扣中”方案,例如在US 5731168中描述;静电导引Fc配对,例如,如WO 09/089004、WO 06/106905和WO 2010/129304中所述;链交换工程化的结构域(SEED)异二聚体形成,例如,如WO 07/

110205中所述;Fab臂交换,例如,如WO 08/119353、WO 2011/131746和WO 2013/060867中所述;双抗体缀合物,例如,使用具有胺反应基团和硫氢基反应基团的异双官能试剂,通过抗体交联以产生双特异性结构,例如,如US 4433059中所述;通过以下方式产生的双特异性抗体决定簇:借助两条重链之间二硫键的还原和氧化循环重组来自不同抗体的半抗体(重链-轻链对或Fab),例如,如US 4444878中所述;三功能抗体,例如,通过巯基反应基团交联的三个Fab'片段,例如,如US 5273743中所述;生物合成性结合蛋白,例如,通过C末端尾部、优选地通过二硫键或胺反应性化学交联作用交联的一对scFv,例如,如US 5534254中所述;双功能抗体,例如,通过已经替换恒定结构域的亮氨酸拉链(例如,c-fos和c-jun)二聚化的具有不同结合特异性的Fab片段,例如,如US 5582996中所述;双特异性和寡特异性单价和寡价受体,例如,经一种抗体的CH1区和另一种抗体的VH区(一般具有缔合的轻链)之间的多肽间隔子连接的两种抗体(两个Fab片段)的VH-CH1区域,例如,如US 5591828中所述;双特异性DNA-抗体缀合物,例如,通过双链DNA片段交联抗体或Fab片段,例如,如US 5635602中所述;双特异性融合蛋白,例如,在两个scFv和完整恒定区域之间具有亲水螺旋肽接头的含有两个scFv的表达构建体,例如,如US 5637481中所述;多价和多特异性结合蛋白,例如,多肽的二聚体,所述多肽具有第一结构域连同Ig重链可变区的结合区和第二结构域连同Ig轻链可变区的结合区,总体上称作双体抗体(还涵盖产生双特异性、三特异性或四特异性分子的高级结构),例如,如US5837242中所述;连接的迷你抗体构建体,其中连接的VL链和VH链进一步借助肽间隔子连接至抗体铰链区和CH3区,所述迷你抗体构建体可以二聚化以形成双特异性/多价分子,例如,如US 5837821中所述;在任一个方向与短肽接头(例如,5或10个氨基酸)连接或根本没有接头的VH结构域和VL结构域,所述VH结构域和VL结构域可以形成二聚体以形成双特异性双体抗体;三聚体和四聚体,例如,如US 5844094中所述;一系列通过肽键与可交联基团在C末端连接的VH结构域(或家族成员中的VL结构域),所述结构域进一步与VL结构域缔合以形成一系列FV(或scFv),例如,如US 5864019中所述;和将VH结构域和VL结构域均通过肽接头连接的单一链结合多肽借助非共价交联或化学交联并入多价结构以使用scFV或双体抗体类型样式,形成例如同源双价、异源双价、三价和四价结构,例如,如US 5869620中所述。额外的示例性多特异性和双特异性分子和产生这些分子的方法存在于例如以下申请中:US 5910573、US 5932448、US 5959083、US 5989830、US 6005079、US 6239259、US 6294353、US 6333396、US 6476198、US 6511663、US 6670453、US 6743896、US 6809185、US 6833441、US 7129330、US 7183076、US 7521056、US 7527787、US 7534866、US 7612181、US 2002004587 A1、US 2002076406 A1、US 2002103345 A1、US 2003207346 A1、US 2003211078 A1、US 2004219643 A1、US 2004220388 A1、US 2004242847 A1、US 2005003403 A1、US 2005004352 A1、US 2005069552 A1、US 2005079170 A1、US 2005100543 A1、US 2005136049 A1、US 2005136051 A1、US 2005163782 A1、US 2005266425 A1、US 2006083747 A1、US 2006120960 A1、US 2006204493 A1、US 2006263367 A1、US 2007004909 A1、US 2007087381 A1、US 2007128150 A1、US 2007141049 A1、US 2007154901 A1、US 2007274985 A1、US 2008050370 A1、US 2008069820 A1、US 2008152645 A1、US 2008171855 A1、US 2008241884 A1、US 2008254512 A1、US 2008260738 A1、US 2009130106 A1、US 2009148905 A1、US 2009155275 A1、US 2009162359 A1、US 2009162360 A1、US 2009175851 A1、US

2009175867 A1、US 2009232811 A1、US 2009234105 A1、US 2009263392 A1、US 2009274649 A1、EP 346087 A2、WO 0006605 A2、WO 02072635 A2、WO 04081051 A1、WO 06020258 A2、WO 2007044887 A2、WO 2007095338 A2、WO 2007137760 A2、WO 2008119353 A1、WO 2009021754 A2、WO 2009068630 A1、WO 9103493 A1、WO 9323537 A1、WO 9409131 A1、WO 9412625 A2、WO 9509917 A1、WO 9637621 A2、WO 9964460 A1。上文所提及申请的内容是通过引用的方式完整地并入本文。

[0353] 在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子(例如,单特异性、双特异性或多特异性抗体分子)共价连接(例如,融合)至另一个配偶体,例如,蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子,例如,作为融合分子,例如融合蛋白。在其他实施方案中,融合分子包含一种或多种蛋白质,例如,一种、两种或更多种细胞因子。在一个实施方案中,细胞因子是选自IL-1、IL-2、IL-12、IL-15或IL-21中一者、两者、三者或更多者的白介素(IL)。在一个实施方案中,双特异性抗体分子具有针对第一靶(例如,针对PD-L1)的第一结合特异性、针对第二靶(例如,LAG-3或TIM-3)的第二结合特异性,并且是任选地与白介素(例如,IL-12)结构域(例如,全长IL-12或其部分)连接。

[0354] “融合蛋白”和“融合多肽”指多肽具有共价连接在一起的至少两个部分,其中每个部分是具有不同特性的多肽。特性可以是生物学特性,如体外或体内活性。特性也可以是简单的化学特性或物理特性,如与靶分子结合、催化反应等。这两个部分可以通过单一肽键或通过肽接头直接连接,但是彼此符合可读框。

[0355] 本发明提供编码上述抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。核酸分子包括但不限于RNA、基因组DNA和cDNA。

[0356] 示例性抗PD-L1抗体分子

[0357] 在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含:

[0358] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[0359] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:9的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11的VLCDR3氨基酸序列。

[0360] 在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含:

[0361] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[0362] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0363] 在前述抗体分子的实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。在其他实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列。在另外的其他实施方案中,VHCDR1包含SEQ ID NO:195的氨基酸序列。

[0364] 在实施方案中,前述抗体分子具有重链可变区,所述重链可变区包含至少一个构架(FW)区,所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列或与之至少90%同一的氨基酸序列或与SEQ

ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸置换、插入或缺失。

[0365] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有重链可变区，所述重链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列。

[0366] 在另外的其他实施方案中，前述抗体分子具有重链可变区，所述重链可变区包含至少两个、三个或四个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列。

[0367] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含SEQ ID NO:124、126、128或130的VHFW1氨基酸序列、SEQ ID NO:132、134、136、138、140或142的VHFW2氨基酸序列和SEQ ID NO:144、146、148、150或152的VHFW3氨基酸序列，并且任选地还包含SEQ ID NO:154的VHFW4氨基酸序列。

[0368] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列或与之至少90％同一的氨基酸序列，或与SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸置换、插入或缺失。

[0369] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列。

[0370] 在其他实施方案中，前述抗体分子具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少两个、三个或四个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列。

[0371] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164或166的VLFW1氨基酸序列、SEQ ID NO:168或170的VLFW2氨基酸序列和SEQ ID NO:172、174、176、178、180、182或184的VLFW3氨基酸序列，并且任选地还包含SEQ ID NO:186的VLFW4氨基酸序列。

[0372] 在其他实施方案中，前述抗体包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含与SEQ ID NO:18、30、38、46、50、54、62、70或78中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[0373] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18、30、38、46、50、54、62、70或78的氨基酸序列。

[0374] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:22、26、34、42、58、66、74、82或86中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[0375] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22、26、34、42、58、66、74、82或86的氨基酸序列。

[0376] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[0377] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列。

[0378] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列。

[0379] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0380] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列。

[0381] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列。

[0382] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[0383] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列。

[0384] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

[0385] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[0386] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[0387] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列。

[0388] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[0389] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[0390] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[0391] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[0392] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[0393] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[0394] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[0395] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[0396] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[0397] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:247的氨基

酸序列。

[0398] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:260的氨基酸序列。

[0399] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0400] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0401] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0402] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0403] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[0404] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0405] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0406] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0407] 在其他实施方案中,前述抗体包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0408] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0409] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0410] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0411] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0412] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[0413] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0414] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0415] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0416] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述

重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0417] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[0418] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0419] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0420] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0421] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0422] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[0423] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0424] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[0425] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0426] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0427] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[0428] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0429] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述

重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0430] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[0431] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[0432] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[0433] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0434] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[0435] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0436] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[0437] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0438] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0439] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[0440] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0441] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0442] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[0443] 在其他实施方案中,前述抗体包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0444] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:260的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0445] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[0446] 在其他实施方案中,前述抗体分子包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0447] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0448] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[0449] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0450] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0451] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:247的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[0452] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[0453] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[0454] 在其他实施方案中，前述抗体包含重链和轻链，所述重链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列；所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[0455] 在其他实施方案中，前述抗体分子选自Fab、$F(ab')_2$、Fv、或单链Fv片段(scFv)。

[0456] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

[0457] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含选自κ或λ轻链恒定区的轻链恒定区。

[0458] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:188或190的位置228处具有突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0459] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:188或190的位置228处具有丝氨酸至脯氨酸突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0460] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:192的位置297处具有天冬酰胺至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0461] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:193的位置265处具有天冬氨酸至丙氨酸突变以及其位置329处具有脯氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0462] 在其他实施方案中，前述抗体分子包含在SEQ ID NO:194的位置234处具有亮氨酸至丙氨酸突变以及其位置235处具有亮氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[0463] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够以小于约0.2nM的解离常数(K_D)与人PD-L1结合。

[0464] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约2.5nM、2nM、1.5nM、1nM、0.5nM、0.2nM、0.15nM、0.1nM、0.05nM或0.02nM，例如，约0.2nM至0.1nM，例如，约0.166nM至0.176nM，例如，约0.171nM，或例如约0.1nM至1.5nM，例如，约0.25至0.46nM，例如，约0.137nM、0.931nM或2.14nM的K_D与人PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0465] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1nM、0.8nM、0.6nM、0.4nM、0.2nM、

0.15nM、0.1nM、0.05nM或0.02nM，例如，约0.1nM至1nM，例如，约0.2nM至0.8nM，例如，约0.13nM至0.11nM，例如，约0.124nM、0.369nM、0.431nM、0.735nM的K_D与食蟹猴PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0466] 在其他实施方案中，前述抗体分子以小于约100nM、60nM、10nM、1nM、0.5nM、0.2nM、0.15nM、0.1nM、0.05nM或0.02nM，例如，约0.13nM至0.11nM，例如，约0.124nM、0.04nM、0.075nM或77.4nM的K_D与鼠PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0467] 在其他实施方案中，前述抗体分子以小于约15nM、10nM、5nM、1nM、0.5nM、0.2nM、0.15nM、0.1nM、0.05nM或0.02nM，例如，约0.1nM至3.5nM，例如，约0.13nM至0.11nM，例如，约0.124nM、0.04nM、0.075nM、0.431nM、1.36nM、6.14nM或77.4nM的K_D与大鼠PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。在某些实施方案中，前述抗体分子以相似K_D(例如，以nM范围)与人PD-L1和食蟹猴PD-L1二者结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0468] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约0.5nM、0.4nM、0.3nM、0.2nM、0.1nM、0.075nM、0.05nM、0.025nM或0.01nM，例如，约0.285nM的K_D与表达人PD-L1的300.19细胞(例如，人PD-L1-转染的300.19细胞)结合，例如，如通过FACS方法所测量。

[0469] 在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1nM、0.75nM、0.5nM、0.25nM或0.01nM，例如，约0.129nM的K_D与表达食蟹猴PD-L1的细胞(例如，用食蟹猴PD-L1转染的细胞)结合，例如，如通过FACS方法所测量。

[0470] 在某些实施方案中，前述抗体分子不与小鼠或大鼠PD-L1交叉反应。在其他实施方案中，前述抗体与恒河猴PD-L1交叉反应。例如，可以使用表达PD-L1的细胞(例如，表达人PD-L1的300.19细胞)，通过Biacore方法或结合测定法测量交叉反应性。在其他实施方案中，前述抗体分子结合PD-L1的胞外Ig样结构域。

[0471] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够减少PD-1或B7-1与PD-L1或表达PD-L1的细胞结合。在一些实施方案中，前述抗体分子以小于约1.5nM、1nM、0.8nM、0.6nM、0.4nM、0.2nM或0.1nM，例如，约0.2nM和约0.1nM之间的，例如，约0.15nM或更小，例如，约0.145nM的IC_{50}减少(例如，阻断)PD-L1与表达PD-L1的细胞(例如，表达人PD-L1的300.19细胞)的结合。在一些实施方案中，前述抗体以小于约2nM、1.5nM、1nM、0.5nM或0.2nM，例如，在约0.5nM和约0.01nM之间的，或约0.2nM或更小，例如，约0.1nM的IC_{50}减少(例如，阻断)B7-1与表达PD-L1的细胞(例如，表达人PD-L1的300.19细胞)的结合。

[0472] 在其他实施方案中，前述抗体分子能够增强抗原特异性T细胞反应。

[0473] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)时IL-2的表达相比，前述抗体分子增加来自经葡萄球菌肠毒素B(SEB)(例如，在25μg/mL)活化的细胞中IL-2的表达至少约2、3、4、5、6、7或8倍，例如，约2至3倍，例如，约2至2.6倍，例如，约2.39倍，或例如约2.4至6.4倍，例如，如SEB T细胞活化测定法(例如，使用外周血单个核细胞(PMBC))或人全血离体测定法中所测量。

[0474] 在一些实施方案中，与使用同种型对照(例如，IgG4)时IFN-γ的表达相比，前述抗体分子增加来自经SEB(例如，在3pg/mL)活化的T细胞中IFN-γ的表达至少约2、3、4、5、6、7或8倍，例如，约0.5至4.5倍，例如，约2.72倍，或例如约4至7倍，例如，如IFN-γ活性测定法中所测量。

[0475] 在一些实施方案中，前述抗体分子以慢于5×10^{-4}、1×10^{-4}、5×10^{-5}或$1\times10^{-5}s^{-1}$，

例如，约$6.33\times10^{-5}s^{-1}$的Kd与PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。在一些实施方案中，前述抗体分子以快于1×10^{4}、5×10^{4}、1×10^{5}或$5\times10^{5}M^{-1}s^{-1}$，例如，约$3.07\times10^{4}M^{-1}s^{-1}$的Ka与PD-L1结合，例如，如通过Biacore方法所测量。

[0476] 在实施方案中，抗PD-L1抗体分子是单特异性抗体分子或双特异性抗体分子。在实施方案中，抗PD-L1抗体分子具有针对PD-L1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性。在实施方案中，抗体分子包含抗体的抗原结合片段，例如，半抗体或半抗体的抗原结合片段。

[0477] 在另一个方面，本发明提供编码前述任何抗体分子的分离的核酸分子、其载体和宿主细胞。

[0478] 一种分离的核酸编码前述任何抗体分子的抗体重链可变区或轻链可变区或这两者。

[0479] 在一个实施方案中，分离的核酸编码重链CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO:104-108、113-117或205-208的核苷酸序列。

[0480] 在另一个实施方案中，分离的核酸编码轻链CDR 1-3，其中所述核酸包含SEQ ID NO:109-112、118-123、209-214和245-246的核苷酸序列。

[0481] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196或201中任一者至少85％同一。

[0482] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196或201中的任一者。

[0483] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198或202中任一者至少85％同一。

[0484] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码重链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198或202中的任一者。

[0485] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199或203中任一者至少85％同一。

[0486] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199或203中的任一者。

[0487] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200或204中任一者至少85％同一。

[0488] 在其他实施方案中，前述核酸还包含编码轻链的核苷酸序列，其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200或204中的任一者。

[0489] 在某些实施方案中，提供包含前述核酸的一种或多种表达载体和宿主细胞。

[0490] 还提供一种产生抗体分子或其片段的方法，所述方法包括在适于基因表达的条件

下培养如本文所述的宿主细胞。

[0491] 药物组合物和试剂盒

[0492] 在另一个方面，本发明提供组合物，例如，可药用组合物，所述组合物包含与可药用载体配制在一起的本文所述的抗体分子。如本文所用，“可药用载体”包括生理上相容的任何和全部溶剂、分散介质、等渗剂和吸收延迟剂等。载体可以适于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、直肠、脊髓或表皮施用(例如，通过注射或输注)。

[0493] 本发明的组合物可以处于多种形式。这些形式例如包括液体、半固体和固体剂型，如液态溶液剂(例如，可注射用溶液剂和可输注溶液剂)、分散体剂或混悬剂、脂质体剂和栓剂。优选的形式取决于预期的施用模式和治疗用途。常见的优选组合物处于可注射用溶液剂或可输注溶液剂形式。优选的施用模式是肠胃外(例如，静脉内、皮下、腹内、肌内)。在一个优选实施方案中，通过静脉内输注或注射施用抗体。在另一个优选实施方案中，通过肌内或皮下注射施用抗体。

[0494] 如本文所用的短语“肠胃外施用“和“肠胃外方式施用”意指除了肠施用和局部施用之外的施用模式，通常通过注射施用，并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角皮下、关节内、被膜下、蛛网膜下、椎管内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0495] 治疗性组合物一般应当是无菌的并且在制造和储存条件下稳定。可以将组合物配制为溶液、微乳液、分散体、脂质体或适合高抗体浓度的其他有序结构。可以通过将活性化合物(即抗体或抗体部分)以要求的量连同上文所列举的一种成分或成分组合在适宜的溶剂中并入，根据需要，随后过滤消毒，制备无菌可注射溶液剂。通常，通过将所述活性化合物并入无菌溶媒中来制备分散体，所述无菌溶媒含有基础分散介质和来自上文所列举那些成分中的所要求的其他成分。在用于制备无菌注射溶液剂的无菌粉末情况下，优选的制备方法是从其先前无菌过滤的溶液产生有效成分的粉末外加任何额外所需成分的真空干燥和冷冻干燥。可以例如通过使用包衣剂如卵磷脂，在分散体的情况下通过维持要求的粒度和通过使用表面活性剂，维持溶液剂的适宜流动性。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包含延迟吸收的物质例如单硬脂酸盐和明胶而引起。

[0496] 抗体分子可以通过本领域已知的多种方法施用，但是对于许多治疗用途，优选的施用途径/模式是静脉内注射或输注。例如，抗体分子可以通过静脉内输注法以超过20mg/分钟，例如，20-40mg/分钟，并且一般大于或等于40mg/分钟的速率施用，以达到约35至440mg/m^2、一般地约70至310mg/m^2和更一般地约110至130mg/m^2的剂量。抗体分子可以通过静脉内输注法以小于10mg/分钟，例如，一般小于或等于5mg/分钟的速率施用，以达到约1至100mg/m^2，例如，一般约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2和更一般地约10mg/m^2的剂量。熟练技术人员将理解，施用的途径和/或模式将取决于所希望的结果而变。在某些实施方案中，活性化合物可以连同将保护蛋白质免于快速释放的载体一起制备，如控释制剂，包括植入物、经皮贴剂和微囊化递送系统。可以使用生物可降解、生物相容性聚合物，如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原蛋白、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的多种方法是专利授权的或总体上是本领域技术人员已知的。参见，例如，Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,编著,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978。

[0497] 在某些实施方案中，抗体分子可以口服施用，例如随惰性稀释剂或可同化的可食

用载体一起经口施用。化合物(和其他成分,如果需要的话)也可以封闭在硬壳或软壳明胶胶囊中、压缩成片剂或直接掺入受试者的膳食中。对于口服治疗施用,所述化合物可以随赋形剂一起掺入并且以可摄取的片剂、颊用片剂、锭剂(troche)、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂(wafer)等形式使用。为了通过非肠胃外施用方法施用本发明的化合物,可能需要将化合物与防止其失活的材料包衣或随这种材料共施用。还可以用本领域已知的医疗装置施用治疗组合物。

[0498] 调整剂量方案以提供最佳的所需反应(例如,治疗反应)。例如,可以施用单次大丸剂(bolus),可以随时间推移施用几个分开的剂量,或可以如治疗情况的危急性所示,按比例减少或增加该剂量。特别有利的是以剂量单位形式配制肠胃外组合物以易于剂量的施用和均匀性。如本文所用的剂量单位形式指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理分立的单元;每个单元含有预定量的活性化合物,所述的预定量经计算与所要求的药用载体结合时产生所需的治疗效果。用于本发明剂量单位形式的说明书(a)由活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于此,并且(b)限制作用是复合这种活性化合物用于治疗个体中敏感性的领域内固有的。

[0499] 抗体分子治疗有效量或预防有效量的示例的非限制性范围是0.1-30mg/kg、更优选地1-25mg/kg。抗PD-L1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg、1至10mg/kg、5至15mg/kg、10至20mg/kg、15至25mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。抗体分子可以通过静脉内输注法以超过20mg/分钟,例如,20-40mg/分钟,并且一般大于或等于40mg/分钟的速率施用,以达到约35至440mg/m^2、一般地约70至310mg/m^2和更一般地约110至130mg/m^2的剂量。在实施方案中,约110至130mg/m^2的输注速率实现约3mg/kg的水平。在其他实施方案中,抗体分子可以通过静脉内输注法以小于10mg/分钟,例如,小于或等于5mg/分钟的速率施用,以达到约1至100mg/m^2,例如,约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2或约10mg/m^2的剂量。在一些实施方案中,抗体经约30分钟时间输注。抗体分子可以通过静脉内输注法以小于10mg/分钟;优选地小于或等于5mg/分钟的速率施用,以达到约1至100mg/m^2、优选地约5至50mg/m^2、约7至25mg/m^2和更优选地约10mg/m^2的剂量。应当指出,剂量值可以随待减轻的病状的类型和严重性变化。应进一步理解,对于任何特定的受试者,应当根据个体需要和施用组合物或监督其施用的人的专业判断,随时间推移调节特定剂量方案和本文中所述的剂量范围仅是示例性和不意在限制要求保护的组合物的范围或实施。

[0500] 本发明的药物组合物可以包含“治疗有效量”或“预防有效量”的本发明抗体或抗体部分。“治疗有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需治疗结果的量。修饰的抗体或抗体片段的治疗有效量可以根据多种因素如疾病状态、个体的年龄、性别和重量和抗体或抗体部分在个体中激发所需反应的能力而变动。治疗有效量也是这样的一个量,其中修饰的抗体或抗体片段的任何有毒或有害作用不及治疗有益作用。相对于未治疗的受试者,“治疗有效的剂量”优选地抑制可度量参数(例如肿瘤生长率)至少约20%、更优选地至少约40%、甚至更优选地至少约60%和仍更优选地至少约80%。可以在预示人肿瘤中的功效的动物模型系统中评价化合物抑制可度量参数(例如,癌症)的能力。备选地,可以

通过检验化合物抑制(依据熟练技术人员已知的测定法测定的这种体外抑制作用)的能力评价组合物的这种特性。

[0501] “预防有效量”指以需要的剂量并持续需要的时间段,有效实现所需预防结果的量。通常,由于预防性剂量在受试者中在疾病较早阶段之前或在疾病较早阶段使用,故预防有效量将小于治疗有效量。

[0502] 也处于本发明的范围内是包含本文所述抗体分子的试剂盒。试剂盒可以包括一个或多个其他要素,包括:使用说明书;其他试剂,例如,标记物、治疗剂或用于螯合或偶联的试剂、针对标记物或治疗剂的抗体或放射防护组合物;配制抗体用于施用的装置或其他材料;可药用载体;和用于施用至受试者的装置或其他材料。

[0503] 抗PD-L1抗体分子的用途

[0504] 本文公开的抗PD-L1抗体分子具有体外和体内诊断用途以及治疗性和预防性用途。例如,可以将这些分子施用至体外或离体的培养细胞或施用至受试者,例如,人类受试者,以治疗、预防和/或诊断多种疾病如癌和传染病。

[0505] 因此,在一个方面,本发明提供一种调节受试者中免疫应答的方法,所述方法包括向受试者施用本文所述的抗体分子,从而调节受试者中的免疫应答。在一个实施方案中,增强、刺激或上调免疫应答。在一个实施方案中,抗体分子通过阻断PD-L1,增强受试者中的免疫应答。

[0506] 如本文所用,术语“受试者”意在包括人和非人类动物。在一个实施方案中,受试者是人类受试者,例如,患有以PD-L1功能异常为特征的疾病或病状的人类患者。术语“非人类动物”包括哺乳动物和非哺乳动物,如非人灵长类。在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方案中,受试者是需要增强免疫应答的人类患者。在一个实施方案中,受试者是免疫受损的,例如,受试者正在接受或已经接受过化疗或放射治疗。备选地或组合下,受试者因感染而免疫受损或面临因感染而免疫受损的风险。本文所述的方法和组合物适于治疗患有疾病的人类患者,其中可以通过增进T细胞介导的免疫应答治疗所述疾病。例如,本文所述的方法和组合物可以增强许多免疫活性。在一个实施方案中,受试者具有增加数目或活性的肿瘤浸润性T淋巴细胞(TIL)。在另一个实施方案中,受试者具有增加的干扰素-γ(IFN-γ)表达或活性。在又一个实施方案中,受试者具有减少的PD-L1表达或活性。

[0507] 治疗性用途

[0508] 通过抗体阻断PD-L1可以增强患者中针对癌细胞的免疫应答。PD-L1一般不在正常人细胞中表达,但是在多种人类癌中丰富(Dong等人(2002)Nat Med 8:787-9)。PD-1和PD-L1之间的相互作用导致肿瘤浸润型淋巴细胞减少、T细胞受体介导的增殖和癌细胞的免疫逃避减少(Dong等人(2003)J Mol Med 81:281-7;Blank等人(2005)Cancer Immunol Immunother.54:307-14);Konishi等人(2004)Clin.Cancer Res.10:5094-100)。可以通过抑制PD-L1与PD-1的局部相互作用,逆转免疫抑制作用,并且当阻断PD-L2与PD-1相互作用时,这种影响也是加性的(Iwai等人(2002)PNAS 99:12293-7;Brown等人(2003)J.J.Immunol.170:1257-66)。可以单独使用抗PD-L1抗体以抑制癌性肿瘤的生长。备选地,抗PD-L1抗体可以与如本文所述的其他免疫原性药物、癌标准治疗或其他抗体联合使用。因此,抑制PD-L1可以增进免疫应答。

[0509] 在一个方面,本发明涉及使用抗PD-L1抗体分子体内治疗受试者,从而抑制或减少

癌性肿瘤的生长。可以单独使用抗PD-L1抗体以抑制癌性肿瘤的生长。备选地，抗PD-L1抗体可以与以下一者或多者组合施用：标准护理治疗(例如，用于癌症或感染性疾病)、另一种抗体或其抗原结合片段、免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制剂)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法，如下文描述。

[0510] 因此，在一个实施方案中，本发明提供一种抑制受试者中肿瘤细胞生长的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗PD-L1抗体分子。

[0511] 在一个实施方案中，方法适于体内治疗癌症。为了实现抗原特异地增强免疫，抗PD-L1抗体分子可以随目的抗原一起施用。当针对PD-L1的抗体与一种或多种药物组合施用时，这种组合可以按任何顺序施用或者同时施用。

[0512] 癌症类型；治疗诊断方法

[0513] 在另一个方面，提供一种在受试者中治疗受试者(例如，减少或缓解)的过度增生性病状或疾病(例如，癌症)，例如，实体瘤、软组织肿瘤或转移性病灶的方法。该方法包括向受试者单独或与其他药物或治疗模式组合地施用本文所述的一种或多种抗PD-L1抗体分子。

[0514] 如本文所用，术语“癌”意在包括全部类型的癌性生长物或致瘤过程、转移性组织或恶性转化的细胞、组织或器官，无论组织病理学类型或侵袭力阶段是什么。癌性疾病的例子包括但不限于实体瘤、血液学癌、软组织肿瘤和转移性病灶。

[0515] 实体瘤的例子包括恶性肿瘤，例如，多个器官系统的肉瘤和癌(括腺癌和鳞状细胞癌)，如侵袭肝、肺、乳腺、淋巴、胃肠道的(例如，结肠)、生殖泌尿道(例如，肾、膀胱上皮细胞)、前列腺和咽的那些癌。腺癌包括恶性肿瘤如大部分结肠癌、直肠癌、肾细胞癌、肝癌、肺癌中的非小细胞癌、小肠癌和食道癌。鳞状细胞癌包括恶性肿瘤，如在肺、食道、皮肤、头颈区域、口腔、肛门和子宫颈的那些癌。在一个实施方案中，癌是黑素瘤，例如，晚期黑素瘤。前述癌的转移性病灶也可以使用本发明的方法和组合物治疗或预防。

[0516] 可以使用本文公开的抗体分子抑制其生长的示例性癌包括通常响应于免疫疗法的癌。用于治疗的优选癌的非限制性例子包括淋巴瘤(例如，弥漫性大B细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤)、乳腺癌(例如，转移性乳腺癌)、肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC)，例如，IV期或复发性非小细胞肺癌、NSCLC腺癌、或NSCLC鳞状细胞癌)、骨髓瘤(例如，多发性骨髓瘤)、白血病(例如，慢性髓性白血病)、皮肤癌(例如，黑素瘤(例如，III期或IV期黑素瘤)或Merkel细胞癌)、头颈癌(例如，头颈鳞状细胞癌(HNSCC))、脊髓发育不良综合征、膀胱癌(例如，移行细胞癌)、肾癌(例如，肾细胞癌，例如，透明细胞肾细胞癌，例如，晚期或转移性透明细胞肾细胞癌)和结肠癌。额外地，难治性或复发性恶性肿瘤可以使用本文所述的抗体分子治疗。

[0517] 可以治疗的其他癌的例子包括骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃-食管癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、Merkel细胞癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病，包括急性髓样白血病、慢性髓样白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、儿童实体瘤、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征、肾或输尿管癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、

脊枢椎肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、Kaposi肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌，包括石棉诱导的那些癌(例如，间皮瘤)和所述癌的组合。

[0518] 可以使用本文所述的抗体分子实现对转移性癌(例如，表达PD-L1的转移性癌(Iwai等人(2005)Int.Immunol.17:133-144))的治疗。在一个实施方案中，癌表达升高水平的PD-L1、IFNγ和/或CD8。

[0519] PD-L1信号传导可以有助于$CD8^+$T细胞中Bim表达升高。可以使用本文所述的抗体分子在患者中实现对表达高水平Bim的癌(例如，晚期黑素瘤)(例如，与$PD\text{-}1^-CD8^+$T细胞相比$PD\text{-}1^+CD8^+$T细胞中Bim水平升高)的治疗。

[0520] 可以用来检验抗PD-L1抗体在癌症的单药疗法或联合疗法中功效的动物模型例如包括CT26结肠癌模型(Sakuishi等人(2010)J Exp Med.207(10):2187-2194)和5T33骨髓瘤模型(Manning等人(1992)Br J Cancer.66(6):1088-1093)。

[0521] 在一个实施方案中，癌表达升高水平的PD-L1、IFNγ和/或CD8。

[0522] 尽管不希望受理论约束，在一些实施方案中，如果患者患有高度表达PD-L1的癌和/或该癌由抗肿瘤免疫细胞(例如，TIL)浸润，则该患者更可能对免疫调节剂(任选地与如本文所述的一种或多种药物组合)治疗作出反应。抗肿瘤免疫细胞可以呈CD8、PD-L1和/或IFN-γ阳性；因此CD8、PD-L1和/或IFN-γ的水平可以充当微环境中TIL水平的读出器。在某些实施方案中，癌微环境称作PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。

[0523] 因此，在某些方面，本申请提供这样的方法：确定肿瘤样品是否对PD-L1、CD8和IFN-γ中一者或多者呈阳性；并且如果肿瘤样品对一种或多种(例如，两个或全部三种)标志物呈阳性，则向该患者施用治疗有效量的抗PD-L1抗体分子，所述抗PD-L1抗体分子任选地与一种或多种其他免疫调节剂或抗癌药组合。

[0524] 在以下适应症中，大比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性：肺癌(鳞状)；肺癌(腺癌)；头颈癌；胃癌；NSCLC；HNSCC；胃癌(例如，MSIhi和/或EBV+)；CRC(例如，MSIhi)；鼻咽癌(NPC)；宫颈癌(例如，鳞状)；甲状腺癌，例如，乳头状甲状腺；黑素瘤；TN乳腺癌；和DLBCL(弥漫性大B细胞淋巴瘤)。通常在乳腺癌中和通常在结肠癌中，中等比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。在以下适应症中，低比例的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性：ER+乳腺癌和胰腺癌。在实施例4中进一步讨论这些结果。无论大比例或小比例的患者对这些标志物为三阳性，筛选患者的这些标志物允许确定下述患者的比例，所述患者对采用PD-L1抗体(例如，阻断性PD-L1抗体)的治疗作出有利反应的可能性特别高，所述PD-L1抗体任选地与一种或多种其他免疫调节剂(例如，抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)和/或抗癌药(例如，在表6中列出和在表6中列出的出版物中公开的那些)组合。

[0525] 在一些实施方案中，癌样品划分为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。这种测量可以大体上分解成两个阈值：单个细胞是否划分为阳性以及样品作为整体是否划分为阳性。首先，可以测量单个细胞的PD-L1、CD8和/或IFN-γ的水平。在一些实施方案中，对这些标志物中一者或多者为阳性的细胞是与对照细胞或参比值相比具有更高标志物水平的细胞。例如，在一些实施方案中，给定细胞中PD-L1的高水平是比患者的相应非癌组织中PD-L1水平高的水平。作为另一个例子，在一些实施方案中，给定细胞中CD8或IFN-γ的高水平是TIL中常见的该蛋白质水平。其次，还可以测量样品中呈PD-L1、CD8和/或IFN-γ阳性的细胞的百分数。(单个细胞不必表达全部三种标志物)。在一些实施方案中，三阳性样品是具有高百分数的

对这些标志物呈阳性的细胞的样品，例如，高于参比值或高于对照样品。

[0526] 在其他实施方案中，可以测量样品中PD-L1、CD8和/或IFN-γ的总体水平。在这个情况下，样品中CD8或IFN-γ的高水平是TIL浸润的肿瘤中常见的该蛋白质水平。类似地，PD-L1的高水平是肿瘤样品(例如，肿瘤微环境)中常见的该蛋白质水平。

[0527] 鉴定呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的患者亚群，如本文实施例4中所示那样，揭示了某些患者子群体可能特别地响应于PD-L1抗体疗法。例如，许多IM-TN(免疫可调节的、三阴性)乳腺癌患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。IM-TN乳腺癌在例如Brian D.Lehmann等人，“Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted rapies”,JClin Invest.Jul 1,2011;121(7):2750-2767中描述。三阴性乳腺癌是不表达雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和Her2/neu的那些乳腺癌。这些癌症难以治疗因为它们一般不响应于靶向ER、PR和Her2/neu的药物。三阴性乳腺癌可以进一步再划分成不同类别，其中之一是免疫可调节的。如Lehmann等人中所述、IM-TN乳腺癌富含涉及多种免疫细胞过程的因子，例如，以下一者或多者：免疫细胞信号传导(例如，TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如，细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号传导途径的信号传导(例如，NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。因此，在一些实施方案中，治疗的癌是对IM-TN乳腺癌的一个或多个标志物呈阳性或确定对其呈阳性的癌，所述标志物例如是促进以下一者或多者的因子：免疫细胞信号传导(例如，TH1/TH2途径、NK细胞途径、B细胞受体信号传导途径、DC途径和T细胞受体信号传导)、细胞因子信号传导(例如，细胞因子途径、IL-12途径和IL-7途径)、抗原加工和呈递、借助核心免疫信号传导途径的信号传导(例如，NFKB、TNF和JAK/STAT信号传导)、涉及T细胞功能、免疫转录、干扰素(IFN)反应和抗原加工的基因。

[0528] 作为另一个例子，本文中显示具有高MSI(微卫星不稳定)的结肠癌患者亚群也呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-L1抗体(例如，如本文所述的PD-L1抗体)(任选地与一种或多种免疫调节剂(如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-1抗体)和一种或多种抗癌药(例如，在表6中或在表6的出版物中描述的抗癌药)组合)施用至患有或经鉴定患有MSI高的结肠癌的患者，因而治疗该癌。在一些实施方案中，MSI高的细胞是以高于参比值或对照细胞(例如，组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平具有MSI的细胞。

[0529] 作为另一个例子，本文中显示具有高MSI和/或呈EBV+的胃癌患者亚群也呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-L1抗体(例如，如本文所述的PD-L1抗体)(任选地与一种或多种免疫调节剂(如LAG-3抗体、TIM-3抗体或PD-1抗体)和一种或多种抗癌药(例如，在表6中或在表6的出版物中描述的抗癌药)组合)施用至患有或经鉴定患有MSI高和/或EBV+的胃癌的患者，因而治疗该癌。在一些实施方案中，MSI高的细胞是以高于参比值或对照细胞(例如，组织类型与癌相同的非癌细胞)的水平具有MSI的细胞。

[0530] 另外，本文公开了分析癌的PD-L1并且随后用PD-L1抗体治疗癌的方法。如本文实施例5中所述，可以测定癌样品的PD-L1蛋白质水平或mRNA水平。具有高于参比值或对照细胞(例如，非癌细胞)的PD-L1(蛋白质或mRNA)水平的样品可以划归为PD-L1阳性。因此，在一些实施方案中，将PD-L1抗体(例如，如本文所述的PD-L1抗体)(任选地与一种或多种抗癌药

组合)施用至患有或经鉴定患有呈PD-L1阳性的癌症的患者。癌症可以例如是非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)或肝细胞癌(HCC)。

[0531] 在一些实施方案中,本文的方法涉及使用PD-L1抗体(例如,如本文所述的PD-L1抗体)(例如,作为单药疗法)治疗呈(或经鉴定呈)PD-L1阳性的癌。在一些实施方案中,癌是结直肠癌(例如,高MSI)、胃癌(例如,高MSI和/或EBV+)、NPC、宫颈癌、乳腺癌(例如,TN乳腺癌)和卵巢癌。在一些实施方案中,癌是NSCLC、黑素瘤或HNSCC。在一些实施方案中,PD-L1抗体以例如1、3、10或20mg/kg的剂量施用。

[0532] 基于例如本文的实施例4,发现呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的某些胃癌还为PIK3CA阳性。因此,在一些实施方案中,可以用抗PD-1抗体分子(任选地与一种或多种免疫调节剂,例如,抗LAG-3抗体分子、抗TIM-3抗体分子或抗PD-1抗体分子)和抑制PIK3CA的药物治疗癌。这个类别中的示例性药物在Stein RC(2001年9月)中描述。"Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment".Endocrine-related Cancer 8(3):237-48和Marone R,Cmiljanovic V,Giese B,Wymann MP(2008年1月)."Targeting phosphoinositide 3-kinase:moving towards therapy".Biochimica et Biophysica Acta 1784(1):159-85。

[0533] 基于例如本文的实施例4,可以用PD-L1抗体(任选地与靶向LAG-3、RNF43和BRAF中一者或多者的治疗剂组合)治疗患有(或经鉴定为患有)CRC,例如,高MSI的CRC的患者。例如,这些癌可以用PD-L1抗体治疗,所述PD-L1抗体任选地与靶向LAG-3、PD-1、RNF43和BRAF中一者或两者的一种或多种治疗药组合。在实施方案中,一种或多种治疗剂包括免疫调节剂如抗LAG-3抗体分子和在表6或表6列出的出版物中描述的抗癌药。本文中描述了LAG-3抑制剂,例如,抗体。RNF43可以例如用抗体、小分子(例如,2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28))、siRNA或Rspo配体或其衍生物抑制。本文中描述了BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)。

[0534] 基于例如本文的实施例4,患有(或经鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用与靶向LAG-3的治疗剂(例如,抗LAG-3抗体分子)和任选地与一种或多种抗癌药(例如,表6中或表6的出版物中描述的抗癌药)组合的PD-L1抗体分子治疗。

[0535] 在一些实施方案中,患有(或经鉴定为患有)鳞状细胞肺癌的患者可以用PD-1抗体(任选地与靶向TIM-3的治疗剂(例如,TIM-3抗体)组合)治疗。本文中描述了TIM-3抑制剂,例如,抗体。

[0536] 基于例如本文的实施例4,例如,患有(或经鉴定为患有)甲状腺癌的患者可以用PD-1抗体分子治疗,所述PD-1抗体分子任选地与靶向BRAF的治疗剂组合并且任选地与一种或多种免疫调节剂(例如,抗LAG-3抗体分子、抗TIM-3抗体分子和抗PD-L1抗体分子)组合。本文中(例如,表6中和表6列出的出版物中)描述了BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)。

[0537] 在一些实施方案中,本文的治疗剂可以用来治疗患有(或经鉴定为患有)与感染(例如,病毒感染或细菌感染)相关的癌症的患者。示例性癌包括宫颈癌、肛门癌、HPV相关的头颈鳞状细胞癌、HPV相关的食管乳头状瘤、HHV6相关的淋巴瘤、EBV相关的淋巴瘤(包括Burkitt淋巴瘤)、胃MALT淋巴瘤、其他感染相关的MALT淋巴瘤、HCC、卡波西肉瘤。

[0538] 在其他实施方案中,癌是血液恶性肿瘤或癌症,包含但不限于白血病或淋巴瘤。例

如,抗PD-L1抗体分子可以用来治疗包括但不限于以下的癌和恶性肿瘤:例如,急性白血病,包括但不限于例如B细胞急性淋巴样白血病(“BALL”)、T细胞急性淋巴样白血病(“TALL”)、急性淋巴样白血病(ALL);一种或多种慢性白血病,包括但不限于例如,慢性髓性白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL);额外的血液学癌或血液学疾病,包括但不限于例如,B细胞幼淋巴细胞白血病、母细胞性浆细胞样树状细胞肿瘤、Burkitt淋巴瘤、弥散性大B细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、多毛细胞白血病、小细胞或大细胞滤泡淋巴瘤、恶性淋巴细胞增生性疾病、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良和脊髓发育不良综合征、非霍奇金淋巴瘤、浆母细胞淋巴瘤、浆细胞样树状细胞肿瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症和作为依据髓样血细胞无效产生(或异型增生)联合的多样性血液学疾病集合的“白血病前期”等。

[0539] 在一个实施方案中,癌是乳腺癌,例如,转移性乳腺癌,例如,不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中一者、两者或全部的乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌。

[0540] 在另一个实施方案中,癌是肺癌,例如,非小细胞肺癌(例如,鳞状非小细胞肺癌),例如,局部晚期或转移性非小细胞肺癌,例如,IV期或复发性非小细胞肺癌。

[0541] 在又一个实施方案中,癌是皮肤癌,例如,Merkel细胞癌(MCC),例如,转移性Merkel细胞癌。

[0542] 在一个实施方案中,癌选自肺癌(非小细胞肺癌(NSCLC)(例如,伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC)、NSCLC腺癌或NSCLC鳞状细胞癌))、黑素瘤(例如,晚期黑素瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌、例如,透明细胞肾细胞癌)、肝癌、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、前列腺癌、乳腺癌(例如,不表达雌激素受体、孕酮受体或Her2/neu中一者、两者或全部的乳腺癌,例如,三阴性乳腺癌)、结直肠癌、胰腺癌、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌(HNSCC)、肛门癌、胃-食管癌、甲状腺癌、宫颈癌、淋巴细胞增生病(例如,移植后淋巴细胞增生病)或血液学癌、T细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤或白血病(例如,髓样白血病)。

[0543] 在另一个实施方案中,癌选自癌(例如,晚期或转移性癌)、黑素瘤或肺癌,例如,非小细胞肺癌。

[0544] 在一个实施方案中,癌是肺癌,例如,非小细胞肺癌。

[0545] 在另一个实施方案中,癌是肝癌,例如,晚期肝癌,伴以或不伴以病毒性感染,例如,慢性病毒性肝炎。

[0546] 在另一个实施方案中,癌是前列腺癌,例如,晚期前列腺癌。

[0547] 在又一个实施方案中,癌是骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0548] 在又一个实施方案中,癌是肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,转移性RCC或透明细胞肾细胞癌)。

[0549] 在一个实施方案中,癌是黑素瘤,例如,晚期黑素瘤。在一个实施方案中,癌是对其他治疗无反应的晚期或不可切除性黑素瘤。在其他实施方案中,癌症具有BRAF突变(例如,BRAF V600突变)的黑素瘤。在另外的其他实施方案中,在联用或不联用BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下,将抗PD-L1抗体分子在抗CTLA4抗体(例如,伊匹木单抗)治疗后施用。

[0550] 本文公开的方法和组合物可用于治疗与前述癌症相关的转移性病灶。

[0551] 抗PD-L1抗体与癌疫苗的组合

[0552] 针对PD-L1的抗体分子可以与免疫原性物质如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和糖分子)、细胞和用编码免疫刺激性细胞因子的基因转染的细胞(He等人,(2004)J.Immunol.173:4919-28)组合。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性例子包括黑素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽或经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞、基于DNA的疫苗、基于RNA的疫苗和基于病毒转导的疫苗。癌疫苗可以是预防性的或治疗性的。

[0553] PD-L1阻断作用可以与接种方案组合。已经构思针对肿瘤的许多接种实验性策略(参见Rosenberg,S.,2000,Development of Cancer Vaccines,ASCO Educational Book Spring:60-62;Logothetis,C.,2000,ASCO Educational Book Spring:300-302;Khayat,D.2000,ASCO Educational Book Spring:414-428;Foon,K.2000,ASCO Educational Book Spring:730-738;还参见Restifo,N.和Sznol,M.,Cancer Vaccines,第61章,第3023-3043页,引自DeVita,V.等人(编著),1997,Cancer:Principles and Practice of Oncology.第5版)。在这些策略之一中,使用自体或同种异型肿瘤细胞制备疫苗。已经显示当肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时,这些细胞疫苗最有效。已经显示GM-CSF是针对肿瘤接种呈递抗原的强力激活剂(Dranoff等人,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:3539-43)。

[0554] PD-L1阻断作用可以与肿瘤中表达的一组重组蛋白和/或肽联合使用以产生针对这些蛋白质的免疫应答。这些蛋白质在正常情况下由免疫系统视作自身抗原并且因此耐受它们。肿瘤抗原还可以包括蛋白质端粒酶,所述端粒酶是合成染色体端粒所需的并且在超过85%的人类癌中表达且仅在有限数目的体细胞组织中表达(Kim,N.等人,(1994)Science 266:2011-2013)。(可以通过多种手段保护这些体细胞组织免受免疫攻击)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中因为改变蛋白质序列或在两个不相关序列之间产生融合蛋白(即,费城染色体中的bcr-abl)的体细胞突变而表达的“肿瘤抗原(neo-antigens)”或来自B细胞肿瘤的独特型。

[0555] 其他肿瘤疫苗可以包括来自涉及人类癌的病毒(如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)、卡波西疱疹肉瘤病毒(KHSV)和Epstein-Barr病毒(EBV))的蛋白质。可以与PD-1阻断联合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化热休克蛋白(HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质片段并且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以激发肿瘤免疫方面高度有效(Suot,R和Srivastava,P(1995)Science 269:1585-1588;Tamura,Y.等人,(1997)Science 278:117-120)。

[0556] 树状细胞(DC)是可以用来引发抗原特异性反应的强力抗原呈递细胞。可以离体产生DC并以多种蛋白质和肽抗原以及肿瘤细胞提取物加载(Nestle,F.等人,(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC还可以通过遗传手段转导,以便也表达这些肿瘤抗原。出于免疫目的,还已经将DC与肿瘤细胞直接融合(Kugler,A.等人,(2000)Nature Medicine 6:332-336)。作为一种接种方法,DC免疫可以有效地与PD-1阻断作用组合以激活更强力的抗肿瘤反应。

[0557] 在另一个实施方案中,该组合进一步包括免疫检查点调节物的抑制剂或激活剂(例如,LAG-3抑制剂(例如,抗LAG-3抗体分子)、PD-1抑制剂(例如,抗PD-1抗体分子)、TIM-3调节物(例如,TIM-3激活剂或抑制剂,例如,抗TIM-3抗体分子),或CTLA-4抑制剂(例如,抗CTLA-4抗体)或其任意组合。

[0558] PD-L1阻断作用也可以与标准癌症治疗组合。PD-L1阻断作用可以有效地与化疗方案组合。在这些情况下，可以减少施用的化疗药物的剂量(Mokyr,M.等人,(1998)Cancer Research 58:5301-5304)。在某些实施方案中，本文所述的方法和组合物与以下一者或多者组合施用：其他抗体分子、化疗、其他抗癌疗法(例如，靶向抗癌疗法或溶瘤药物)、细胞毒性剂、基于免疫的疗法(例如，细胞因子)、外科手术和/或照射术。可以组合施用的示例性细胞毒性剂包括抗微管剂、拓扑异构酶抑制剂、抗代谢药、有丝分裂抑制剂、烷基化剂、蒽环类、长春碱类生物碱、嵌入剂、能够干扰信号转导途径的药物、促凋亡药物、蛋白酶体抑制剂和照射(例如，局部或全身照射)。

[0559] 备选地或与前述组合联合，本文所述的方法和组合物可以与一者或多者组合施用：免疫调节剂(例如，共刺激分子的激活剂或抑制性分子的抑制物)；疫苗，例如，治疗性癌疫苗；或其他形式的细胞免疫疗法。

[0560] 抗PD-L1抗体分子的示例性非限制组合和用途包括以下情况。

[0561] 在某些实施方案中，抗PD-L1抗体分子与共刺激分子或抑制性分子(例如，共抑制性配体或受体)的调节物组合施用。

[0562] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与调节物(例如，共刺激分子的激动剂)组合施用。在一个实施方案中，共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如，激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)：OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0563] 在另一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与包含CD28、CD27、ICOS和GITR的共刺激结构域的共刺激分子(例如，与正向信号相关的激动剂)组合使用。

[0564] 示例性GITR激动剂例如包括GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如，双价的抗GITR抗体)，如以下文献中描述的GITR融合蛋白；美国专利号6,111,090、欧洲专利号090505B1、美国专利号8,586,023、PCT公开号WO 2010/003118和2011/090754，或例如以下文献中描述的抗GITR抗体：美国专利号7,025,962、欧洲专利号1947183B1、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、欧洲专利号EP 1866339、PCT公开号WO 2011/028683、PCT公开号WO 2013/039954、PCT公开号WO 2005/007190、PCT公开号WO2007/133822、PCT公开号WO 2005/055808、PCT公开号WO 99/40196、PCT公开号WO 2001/03720、PCT公开号WO 99/20758、PCT公开号WO2006/083289、PCT公开号WO 2005/115451、美国专利号7,618,632和PCT公开号WO 2011/051726。

[0565] 在一个实施方案中，抗PD-L1抗体分子与免疫检查点分子的抑制性分子的抑制剂组合施用。本领域普通技术人员将理解，术语“免疫检查点”意指在CD4 T细胞和CD8 T细胞的细胞表面上的一组分子。这些分子可以有效地充当下调或抑制抗肿瘤免疫应答的“刹车”。免疫检查点分子包括但不限于程序性死亡1(PD-1)、细胞毒T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40和LAG-3，它们直接抑制免疫细胞。可以作为可用于本发明方法中的免疫检查点抑制剂的免疫治疗剂包括但不限于PD-1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4、CEACAM(例如，CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5)和/或TGFRβ的抑制剂。对抑制性分子的抑制可以通过在DNA、RNA或蛋白质水平抑制而实施。在实施方案中，抑制性核酸(例如，dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。

在其他实施方案中,抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽,例如,可溶性配体或抗体或其抗原结合片段。

[0566] 在一个实施方案中,抑制剂是与PD-1、PD-L2或CTLA-4结合的可溶性配体(例如,CTLA-4-Ig或TIM-3-Ig)或者抗体或抗体片段。例如,抗PD-L1抗体分子可以与抗CTLA-4抗体(例如,伊匹木单抗)组合施用,例如,以治疗癌症(例如,选自:黑素瘤,例如,转移性黑素瘤;肺癌,例如,非小细胞肺癌;或前列腺癌的癌症)。示例性抗CTLA-4抗体包括曲美木单抗(tremelimumab)(从Pfizer可获得的IgG2单克隆抗体,以前称作ticilimumab、CP-675,206);和伊匹木单抗(CTLA-4抗体,也称作MDX-010、CAS No.477202-00-9)。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子在联用或不联用BRAF抑制剂(例如,威罗菲尼或达拉菲尼)的情况下用抗CTLA-4(例如,伊匹木单抗)治疗后(例如,治疗黑素瘤后)施用。可以使用的示例性剂量包括约1至10mg/kg(例如,3mg/kg)的抗PD-L1抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如,伊匹木单抗)的剂量。

[0567] 免疫抑制性分子,例如,PD-L1和LAG-3,可以调节(例如,协同地调节)T细胞功能以促进肿瘤免疫逃避。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与抗LAG-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与抗TIM-3抗体或其抗原结合片段组合施用。在另外的其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子与抗LAG-3抗体和抗TIM-3抗体或者其抗原结合片段组合施用。本文所述的抗体组合可以分别施用,例如,作为分立的抗体分别施用,或连接时(例如作为双特异性或三特异性抗体分子)施用。

[0568] 在一些实施方案中,本文公开的任何方法中使用的针对TIM-3、LAG-3和/或PD-1的抗体分子(例如,单特异性、双特异性或三特异性抗体)包含如本文所述的氨基酸序列,或由如下文所述的核苷酸序列编码(例如,如名为“免疫检查点分子的抑制剂”部分中公开,该部分始于下文的第218页(包括其中提到的全部出版物)。

[0569] 在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与CEACAM抑制剂(例如,CEACAM-1、CEACAM-3和/或CEACAM-5抑制剂)例如抗CEACAM抗体分子组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与CEACAM-1抑制剂(例如,抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与CEACAM-5抑制剂(例如,抗CEACAM-5抗体分子)组合施用。在一个实施方案中,施用双特异性抗体,所述双特异性抗体包含抗PD-L1抗体分子和抗TIM-3或抗LAG-3抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,本文所述的抗体组合用来治疗癌,例如,如本文所述的癌(例如,实体瘤)。可以在本领域已知的动物模型中检验前述组合的有效性。

[0570] 在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)的抑制剂是抗CEACAM抗体分子。不希望受理论约束,已经将CEACAM-1描述为TIM-3的配体和配偶体(参见,例如,WO 2014/022332)。抗TIM-3抗体和抗CEACAM-1抗体组合的体内协同效应已经在异种移植物癌模型中检测到(参见,例如,WO 2014/022332)。认为肿瘤使用CEACAM-1或CEACAM-5抑制免疫系统,例如,如以下文献中所述:Markel等人,J Immunol.2002Mar15;168(6):2803-10;Markel等人,J Immunol.2006Nov 1;177(9):6062-71;Markel等人,Immunology.2009Feb;126(2):186-200;Markel等人,Cancer Immunol Immunother.2010Feb;59(2):215-30;Ortenberg等人,Mol Cancer Ther.2012Jun;11(6):1300-10;Stern等人,J Immunol.2005Jun 1;174(11):6692-701;Zheng等人,PLoS One.2010Sep 2;5(9).pii:

e12529。因此,CEACAM抑制剂可以与本文所述的其他免疫调节剂(例如,抗PD-1或抗TIM-3抑制剂)一起使用,以增强针对癌(例如,黑素瘤、肺癌(例如,NSCLC)、膀胱癌、结肠癌或卵巢癌或如本文所述的其他癌)的免疫应答。在一个实施方案中,CEACAM的抑制剂是如WO2010/125571、WO 2013/82366和WO 2014/022332中所述的抗CEACAM-1抗体,例如,单克隆抗体34B1、26H7和5F4或其重组形式,例如,如US2004/0047858、US 7,132,255和WO 99/52552中所述。在其他实施方案中,抗CEACAM抗体是抗CEACAM-1和/或抗CEACAM-5抗体分子,例如,如WO2010/125571、WO 2013/054331和US 2014/0271618中所述。

[0571] 在一些实施方案中,PD-L1免疫抑制性分子和LAG-3免疫抑制性分子(例如,抗体分子)彼此组合施用,例如,以治疗癌症。在一些实施方案中,该患者是在采用PD-1抑制剂(例如,如本文所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如,抗体分子)治疗期间进展(例如,出现肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,采用PD-L1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续并且添加LAG-3免疫抑制性分子(例如,抗体)至这种疗法。

[0572] 在一些实施方案中,PD-L1免疫抑制性分子和TIM-3免疫抑制性分子(例如,抗体分子)彼此组合施用,例如,以治疗癌症。在一些实施方案中,该患者是在采用PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗体分子)和/或PD-L1抑制剂(例如,抗体分子)治疗期间进展(例如,出现肿瘤生长)的患者。在一些实施方案中,采用PD-1抗体分子和/或PD-L1抗体分子的治疗继续并且添加TIM-3免疫抑制性分子(例如,抗体)至这种疗法。

[0573] 在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子与细胞因子例如白介素-2、-15、-12或-21组合施用。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体分子和细胞因子的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤或黑素瘤)。

[0574] 可以与抗PD-L1抗体分子组合使用的示例性免疫调节剂例如包括但不限于阿夫土珠单抗(afutuzumab)(从**Roche®**可获得));PEG化非格司亭**(Neulasta®);**来那度胺(CC-5013、雷利米得**(Revlimid)®);**沙立度胺**(Thalomid®)**、actimid(CC4047);和细胞因子(例如,从IRX Therapeutics可获得的IL-21或IRX-2(人细胞因子的混合物,包含白介素1、白介素2和干扰素γ、CAS 951209-71-5)。

[0575] 在另外的其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子与吲哚胺-吡咯2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂(例如,INCB24360)组合用于晚期或转移性癌症受试者(例如,转移性和复发性NSCL癌症患者)中。

[0576] 在其他实施方案中,将抗PD-L1抗体分子连同以下一者或多者一起(例如,在其之前、同时或在其后)施用至受试者:骨髓移植、使用化疗药如氟达拉滨的T细胞消融疗法、外照射放射疗法(XRT)、环磷酰胺和/或抗体如OKT3或CAMPATH。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子在B细胞消融疗法如与CD20反应的药物(例如,Rituxan)后施用。例如,在一个实施方案中,受试者可以接受高剂量化疗标准治疗,随后进行外周血干细胞移植。在某些实施方案中,在移植后,受试者接受抗PD-L1抗体分子。在一个额外的实施方案中,抗PD-L1抗体分子在手术前或在手术之后施用。

[0577] 这种组合的另一个例子是抗PD-L1抗体与达卡巴嗪组合用于治疗黑素瘤。不受理论约束,PD-L1阻断作用和化疗的联合使用据信受细胞死亡促进,其中细胞死亡是大部分化疗化合物的细胞毒作用的结果,这可以导致抗原呈递途径中肿瘤抗原的水平增加。可以通过细胞死亡产生与PD-L1阻断作用协同的其他联合疗法是照射、手术和激素剥夺。这些方案

各自在宿主中产生肿瘤抗原源。血管生成抑制剂也可以与PD-L1阻断作用组合。抑制血管生成导致肿瘤细胞死亡,这可以将肿瘤抗原输入宿主抗原呈递途径。

[0578] PD-L1阻断性抗体也可以与双特异性抗体组合使用。双特异性抗体可以用来靶向两种独立的抗原。例如,抗Fc受体/抗肿瘤抗原(例如,Her-2/neu)双特异性抗体已经用来导引巨噬细胞至肿瘤部位。这种导引作用可以更有效地激活肿瘤特异性反应。通过利用PD-L1阻断作用增加具有这些反应的T细胞群体。备选地,抗原可以通过使用与肿瘤抗原和树状细胞特异性细胞表面标记物结合的双特异性抗体直接递送至DC。

[0579] 肿瘤通过种类繁多的机制逃避宿主免疫监视。可以通过失活肿瘤表达且具有免疫抑制性的蛋白质,克服这些机制中的多个机制。这些蛋白质尤其包括TGF-β(Kehrl,J.等人,(1986)J.Exp.Med.163:1037-1050)、IL-10(Howard,M.和O'Garra,A.(1992)Immunology Today 13:198-200)和Fas配体(Hahne,M.等人,(1996)Science 274:1363-1365)。针对这些实体中每者的抗体或其抗原结合片段可以与抗PD-L1组合使用,以对抗免疫抑制剂的作用并且有利于宿主的肿瘤免疫应答。

[0580] 可以用来激活宿主免疫反应性的其他抗体可以与抗PD-L1组合使用。这些包括在树状细胞表面上激活DC功能和抗原呈递的分子。抗CD40抗体能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人,(1998)Nature 393:474-478)并且可以与PD-L1抗体(Ito,N.等人,(2000)Immunobiology 201(5)527-40)联合使用。针对T细胞共刺激分子如CTLA-4(例如,美国专利号5,811,097)、OX-40(Weinberg,A.等人,(2000)Immunol 164:2160-2169)、4-1BB(Melero,I.等人,(1997)Nature Medicine 3:682-685(1997)和ICOS(Hutloff,A.等人,(1999)Nature 397:262-266)的抗体还可以提供增加的T细胞活化水平。

[0581] 在下文名为"联合疗法"的章节中描述了额外的示例性医护标准治疗。

[0582] 在本文所述的全部方法中,PD-L1阻断作用可以与其他形式的免疫疗法如细胞因子治疗(例如,干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2、IL-21)或提供肿瘤抗原强化呈递的双特异性抗体疗法组合(参见,例如,Holliger(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:6444-6448;Poljak(1994)Structure 2:1121-1123)。

[0583] 本领域已知并且下文描述了施用这些抗体分子的方法。所用分子的合适剂量将取决于受试者的年龄和重量以及所用的具体药物。抗PD-L1抗体分子的剂量和治疗方案可以由技术人员确定。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子通过注射(例如,皮下或静脉内)以约1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以约1mg/kg、约3mg/kg、或10mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg或约40mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以约1-3mg/kg或约3-10mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体分子以约0.5-2、2-4、2-5、5-15或5-20mg/kg的剂量施用。给药方案可以从例如一周一次变动至每2、3或4周一次。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子以约10至20mg/kg的剂量每隔一周施用。

[0584] 抗体分子可以在未缀合至或缀合至第二药物(例如,细胞毒药物、放射性同位素或蛋白质(例如,蛋白质毒素或病毒蛋白))的情况下使用。这种方法包括:施用单独或与细胞毒药物缀合的抗体分子至需要这种治疗的受试者。抗体分子可以用来递送多种治疗药,例如,细胞毒部分,例如,治疗药物、放射性同位素、植物源、真菌源或细菌源分子或生物蛋白质(例如,蛋白质毒素)或粒子(例如,重组病毒粒子,例如借助病毒衣壳蛋白)或其混合物。

[0585] 免疫抑制作用

[0586] 免疫抑制作用涉及减少免疫系统活化或功效的行为。免疫系统的一些部分本身对免疫系统的其他部分具有免疫抑制作用，并且免疫抑制可以作为治疗其他病状的不良反应出现。

[0587] 可以实施人为诱导的免疫抑制(例如，通过免疫抑制剂(例如，免疫抑制药物或环境毒素)、手术(脾切除术)、血浆置换或辐射)以阻止身体排斥器官移植物、治疗骨髓移植后的移植物抗宿主病或治疗自身免疫性疾病如类风湿性关节炎或节段性回肠炎。

[0588] 非人为的免疫抑制可以例如在营养不良、衰老、许多类型的癌(例如，白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤)和某些慢性感染(例如，人类免疫缺陷病毒(HIV))情况下出现。非人为的免疫抑制的不利影响是导致病原体(例如，细菌和病毒)的易感性增加的免疫缺陷。免疫缺陷可以是某些免疫抑制剂药物的潜在不良作用。如本文所用，在一些实施方案中，术语“免疫抑制的”、“免疫缺陷的”或“免疫受损的”可以互换使用。

[0589] 免疫抑制是败血症患者中的主导死因之一。中性粒细胞是天然免疫学的经典组分，但是中性粒细胞可能显示抗原呈递功能并通过表达PD-L1抑制淋巴细胞增殖。

[0590] 因此，在一个实施方案中，本发明提供一种抑制受试者中免疫抑制作用的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的抗PD-L1抗体分子。在一个实施方案中，所述方法适于治疗败血症。

[0591] 在一个方面，提供一种在受试者中治疗受试者(例如，减少或缓解免疫抑制作用)的方法。在一个实施方案中，受试者患有败血症或面临形成败血症的风险。在另一个实施方案中，受试者患有慢性感染(例如，HIV)或癌症或面临出现这种情况的风险。在又一个实施方案中，受试者正在接受或已经接受抗癌疗法，例如，化疗或放射治疗。该方法包括向受试者单独或与其他药物或治疗模式组合地施用本文所述的一种或多种抗PD-L1抗体分子。

[0592] 额外的联合疗法

[0593] 抗PD-L1抗体分子可以与其他疗法组合使用。例如，联合疗法可以包括与一种或多种额外治疗剂，例如，一种或多种抗癌药、细胞毒的或细胞抑制剂、激素治疗、疫苗和/或其他免疫治疗药共配制和/或与之共施用的本发明组合物。在其他实施方案中，抗体分子与其他治疗性疗法模式，包括手术、照射、低温手术和/或热疗组合施用。这类联合疗法可以有利地利用较低剂量的所施用治疗药，因此避免与多种单一疗法相关的可能毒性或并发症。

[0594] “与……组合”不意在暗示疗法或治疗剂必须在相同的时间施用和/或配制在一起以递送，不过这些递送方法处于本文所述的范围内。抗PD-L1抗体分子可以与一个或多个其他额外的疗法或治疗剂同时、在其之前或之后施用。抗PD-L1抗体分子和其他药物或治疗性方案可以按任意顺序施用。通常而言，每种药剂将按确定用于该药剂的剂量和/或按确定用于该药剂的时间方案施用。将进一步领会，这种组合中所用的额外治疗剂可以在单一组合物中一起施用或在不同组合物中分别施用。通常而言，预计以组合方式使用的额外治疗剂应当按照不超过单独利用它们的水平利用。在一些实施方案中，以组合方式使用的水平将低于单独所用的那些水平。

[0595] 免疫调节剂

[0596] 在某些实施方案中，与抗PD-L1抗体分子组合使用或在本文公开的组合(例如，与选自抗原呈递组合的治疗剂组合)中使用的免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一

个实施方案中，免疫调节剂是PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR β的抑制剂。在一个实施方案中，免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4或其任意组合。

[0597] 对抑制性分子的抑制可以在DNA、RNA或蛋白质水平进行。在实施方案中，抑制性核酸(例如，dsRNA、siRNA或shRNA)可以用来抑制抑制性分子的表达。在其他实施方案中，抑制性信号的抑制剂是与抑制性分子结合的多肽例如，可溶性配体(例如，PD-1-Ig或CTLA-4Ig)，或抗体或其抗原结合片段；例如，与PD-1、PD-L1、PD-L2、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFRβ或其组合结合的抗体或其片段(本文也称作“抗体分子”)。

[0598] 在某些实施方案中，抗体分子处于双特异性或多特异性抗体分子形式。在一个实施方案中，双特异性抗体分子具有针对PD-1或PD-L1的第一结合特异性和第二结合特异性(例如，针对TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2的第二结合特异性)。在一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和TIM-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-3结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1和CEACAM-5结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1或PD-L1结合。在又一个实施方案中，双特异性抗体分子与PD-1和PD-L2结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与TIM-3和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)和LAG-3结合。在另一个实施方案中，双特异性抗体分子与CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)和TIM-3结合。可以在多特异性抗体分子(例如，三特异性抗体)中产生前述分子的任何组合，所述三特异性抗体包含针对PD-1或PD-1的第一结合特异性和针对以下两者或更多者的第二和第三结合特异性：TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3或PD-L2。

[0599] 在某些实施方案中，免疫调节剂是PD-1(例如，人PD-1)的抑制剂(例如，如本文所述的抗体分子)。在另一个实施方案中，免疫调节剂是PD-L1(例如，人PD-L1)的抑制剂。在一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂是针对PD-1或PD-L1的抗体分子。PD-1抑制或PD-L1抑制剂可以单独施用，或与其他免疫调节剂组合(例如，与LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4的抑制剂组合)施用。在一个示例性实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)与LAG-3抑制剂(例如，抗LAG-3抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与TIM-3抑制剂(例如，抗TIM-3抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM抑制剂(例如，CEACAM-1、-3和/或-5抑制剂)(例如抗CEACAM抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM-1抑制剂(例如，抗CEACAM-1抗体分子)组合施用。在另一个实施方案中，PD-1或PD-L1的抑制剂(例如，抗PD-1抗体分子或抗PD-L1抗体分子)与CEACAM-5抑制剂(例如，抗CEACAM-5抗体分子)组合施

用。在另外的其他实施方案中,PD-1或PD-L1的抑制剂(例如,抗PD-1或抗PD-L1抗体分子)与LAG-3抑制剂(例如,抗LAG-3抗体分子)和TIM-3抑制剂(例如,抗TIM-3抗体分子)组合施用。免疫调节剂与PD-1抑制剂(例如,一种或多种PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1,-3和/或-5)、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TGFR)的其他组合也处于本发明范围内。本领域已知的或本文公开的任何抗体分子可以用于检查点分子的抑制剂的上述组合中。

[0600] 在其他实施方案中,免疫调节剂是CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)(例如,人CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5))的抑制剂。在一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-1(例如,人CEACAM-1)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-3(例如,人CEACAM-3)的抑制剂。在另一个实施方案中,免疫调节剂是CEACAM-5(例如,人CEACAM-5)的抑制剂。在一个实施方案中,CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抑制剂是CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)的抗体分子。CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)抑制剂可以单独施用或与其他免疫调节剂(例如,与LAG-3、TIM-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合)组合施用。

[0601] 在其他实施方案中,免疫调节剂是LAG-3(例如,人LAG-3)的抑制剂。在一个实施方案中,LAG-3的抑制剂是针对LAG-3的抗体分子。LAG-3抑制剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合施用。

[0602] 在其他实施方案中,免疫调节剂是TIM-3(例如,人TIM-3)的抑制剂。在一个实施方案中,TIM-3的抑制剂是针对TIM-3的抗体分子。TIM-3抑制剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、LAG-3、PD-1、PD-L1或CTLA-4的抑制剂组合施用。

[0603] 在某些实施方案中,在本文公开的组合中(例如,与选自抗原呈递组合的治疗剂组合)使用的免疫调节剂是共刺激分子的激活剂或激动剂。在一个实施方案中,共刺激分子的激动剂选自以下分子的激动剂(例如,激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物):OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0604] 在其他实施方案中,免疫调节剂是GITR激动剂。在一个实施方案中,GITR激动剂是针对GITR的抗体分子。GITR激动剂可以单独施用或与其它免疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂组合施用。在一些实施方案中,抗GITR抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,抗GITR抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1分子)组合施用。GITR抗体分子和抗PD-1抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式,或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中,GITR激动剂可以与其他共刺激分子(例如,OX40、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278),4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。

[0605] 在其他实施方案中,免疫调节剂是共刺激分子的激活剂(例如,OX40激动剂)。在一个实施方案中,OX40激动剂是针对OX40的抗体分子。OX40激动剂可以单独施用或与其它免

疫调节剂组合施用,例如与PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3的抑制剂组合施用。在一些实施方案中,抗OX40抗体分子是与GITR和PD-1、PD-L1、CTLA-4、CEACAM(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)、TIM-3或LAG-3结合的双特异性抗体。在一个示例性实施方案中,抗OX40抗体分子与抗PD-1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-1分子)组合施用。OX40抗体分子和抗PD-1抗体分子可以处于独立的抗体组合物形式,或作为双特异性抗体分子。在其他实施方案中,OX40激动剂可以与其他共刺激分子(例如,GITR、CD2、CD27、CD28、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278),4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体的激动剂)组合施用。

[0606] 应当指出,本文中仅提供检查点抑制蛋白的抑制剂或共刺激分子的激动剂的示例性组合。这些药物的其它组合处于本发明的范围内。

[0607] 在某些实施方案中,本文所述的抗PD-L1分子与本领域已知的PD-1、PD-L1和/或PD-L2的一种或多种其他抑制剂组合施用。拮抗物可以是抗体、其抗原结合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些实施方案中,其他的抗PD-1抗体选自MDX-1106、Merck 3475或CT-011。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是免疫黏附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,抗PD-L1结合性拮抗物选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。MDX-1105,也称作BMS-936559,是WO 2007/005874中描述的抗PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70(重链可变区序列和轻链可变区序列分别在SEQ ID NO:20和21中所示)是WO 2010/077634中描述的抗PD-L1。

[0608] MDX-1106,也称作MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558,是WO 2006/121168中描述的抗PD-1抗体。Merck 3745,也称作MK-3475或SCH-900475,是WO 2009/114335中描述的抗PD-1抗体。Pidilizumab(CT-011;Cure Tech)是与PD-1结合的人源化IgG1k单克隆抗体。Pidilizumab和其他人源化抗PD-1单克隆抗体在WO 2009/101611中公开。在其他实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗(pembrolizumab)。Pembrolizumab(商标名称:Keytruda,以前称为lambrolizumab,也称作MK-3475)例如在Hamid,O.等人,(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44中公开。AMP-224(B7-DCIg;Amplimmune;例如,在WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开)是阻断PD-1和B7-H1之间相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体。其他抗PD-1抗体包括AMP514(Amplimmune)等,例如,US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开的抗PD-1抗体。

[0609] 在一些实施方案中,其他的抗PD-1抗体是MDX-1106。MDX-1106的备选名称包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或纳武单抗。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登录号:946414-94-4)。纳武单抗(也称作BMS-936558或MDX1106;Bristol-Myers Squibb)是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。与PD-1特异性结合的纳武单抗(克隆5C4)和其他人单克隆抗体在US 8,008,449和WO 2006/121168中公开。派姆单抗或Lambrolizumab(也称作MK-3475;Merck)是与PD-1结合的人源化IgG4单克隆抗体。派姆单抗和其他的人源化抗PD-1抗体在US 8,354,509和WO 09/114335中公开。MDPL3280A(Genentech/Roche)是与PD-L1结合的人Fc优化的IgG1单克隆抗体。针对PD-L1的MDPL3280A

和其他人单克隆抗体在美国专利号7,943,743和美国公开号20120039906中公开。其他抗PD-L1结合剂包括YW243.55.S70(重链可变区和轻链可变区在WO 2010/077634的SEQ ID NO:20和21中显示)和MDX-1105(也称作BMS-936559和例如WO 2007/005874中公开的抗PD-L1结合物)。

[0610] 在一些实施方案中,本文公开的任何方法和组合中使用的针对TIM-3、LAG-3和/或PD-1的抗体分子(例如,单特异性、双特异性或三特异性抗体)包含如本文所述的氨基酸序列,或由如下文所述的核苷酸序列编码(例如,如名为"免疫检查点分子的抑制剂"部分中公开,该部分始于下文的第218页(包括其中提到的全部出版物)。

[0611] 癌疗法

[0612] (单独或与其他刺激剂组合的)抗PD-L1抗体分子和标准癌症治疗的示例性组合包括至少以下。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子,例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子,与标准癌症治疗化疗药组合使用,所述标准癌症治疗化疗药包括但不限于阿那曲唑(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、硫酸博来霉素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射(Busulfex®)、卡培他滨(Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、顺铂(Platinol®)、克拉立滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、嘧啶阿糖甙(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体注射剂(DepoCyt®)、达卡巴嗪(DTIC-Dome®)、更生霉素(dactinomycin)(放线菌素D、Cosmegan)、盐酸佐柔比星(Cerubidine®)、柠檬酸佐柔比星脂质体注射剂(DaunoXome®)、地塞米松、多西紫杉醇(Taxotere®)、盐酸多柔比星(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊苷(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、tezacitibine、吉西他滨(双氟脱氧胞苷)、羟基脲(Hydrea®)、伊达比星(Idamycin®)、异环磷酰胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、亚叶酸钙、美法仑(Alkeran®)、6-巯基嘌呤(Purinethol®)、甲氨蝶呤(Folex®)、米托蒽醌(Novantrone®)、米罗他(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、phoenix(钇90/MX-DTPA)、喷司他丁、聚苯丙生20联用卡莫司汀植入物(Gliadel®)、柠檬酸他莫昔芬(Nolvadex®)、替尼泊苷(Vumon®)、6-硫鸟嘌呤、塞替派、替拉扎明(Tirazone®)、注射用盐酸拓扑替康(Hycamptin®)、长春碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)、长春瑞滨(Navelbine®)、依鲁替尼、idelalisib和贝伦妥单抗-维多汀(brentuximab vedotin)。

[0613] 示例性烷基化剂包括但不限于氮芥类、环乙亚胺衍生物类、烷基磺酸酯类、亚硝基脲类和三氮烯类):尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard®、

[0614] Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、尿嘧啶氮芥®、Uracillost®、Uracilmostaza®、Uramustin®、乌

[0615] 拉莫司汀®)、chlormethine(Mustargen®)、环磷酰胺(Cytoxan®、Neosar®、

Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、异环磷酰胺(Mitoxana®)、美法仑(Alkeran®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、哌泊溴烷(Amedel®、Vercyte®)、三亚乙基蜜胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷酰胺、替莫唑胺(Temodar®)、塞替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、罗莫司汀(CeeNU®)、链佐星(Zanosar®)和达卡巴嗪(DTIC-Dome®)。额外的示例性烷基化剂包括但不限于奥沙利铂(Eloxatin®);替莫唑胺(Temodar®和Temodal®);更生霉素(dactinomycin)(也称作放线菌素-D、Cosmegen®);美法仑(也称作L-PAM、L-沙可来新和苯丙氨酸氮芥、Alkeran®);六甲蜜胺(Altretamine)(也称作六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);卡莫司汀(BiCNU®);苯达莫司汀(Treanda®);白消安(Busulfex®和Myleran®);卡铂(Paraplatin®);罗莫司汀(也称作CCNU、CeeNU®);顺铂(也称作CDDP、Platinol®和Platinol®-AQ);苯丁酸氮芥(Leukeran®);环磷酰胺(Cytoxan®和Neosar®);达卡巴嗪(也称作DTIC、DIC和咪唑甲酰胺、DTIC-Dome®);六甲蜜胺(Altretamine)(也称作六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®);异环磷酰胺(Ifex®);Prednumustine;丙卡巴肼(Matulane®);二氯甲二乙胺(也称作氮芥、氮氯嗪和盐酸氮芥、Mustargen®);链佐星(Zanosar®);塞替派(也称作thiophosphoamide、TESPA和TSPA、Thioplex®);环磷酰胺(Endoxan®、Cytoxan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®);和苯达莫司汀HCl(Treanda®)。

[0616] 示例性蒽环类例如包括多柔比星(阿霉素®和Rubex®);博来霉素(lenoxane®);佐柔比星(盐酸佐柔比星、柔红霉素和盐酸红比霉素(rubidomycin)、Cerubidine®);脂质体佐柔比星(柠檬酸佐柔比星脂质体、DaunoXome®);米托蒽醌(DHAD、Novantrone®);表柔比星(Ellence™);伊达比星(Idamycin®、Idamycin PFS®);丝裂霉素C(Mutamycin®);格尔德霉素;除莠霉素;近灰霉素(ravidomycin);和去乙酰近灰霉素(desacetylravidomycin)。

[0617] 可以与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用的示例性长春碱类生物碱包括但是不限于酒石酸长春瑞滨(Navelbine®)、长春新碱(Oncovin®)和长春地辛(Eldisine®));长春碱(也称作硫酸长春碱、长春花碱和VLB、Alkaban-AQ®和Velban®);和长春瑞滨(Navelbine®)。

[0618] 可以与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用的示例性蛋白酶体抑制剂包括但不限于硼替佐米(Velcade®);卡非佐米(PX-171-007、(S)-4-甲基-N-((S)-1-(((S)-4-甲基-1-((R)-2-甲基环氧乙烷-2-基)-1-氧戊-2-基)氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-((S)-2-(2-吗啉代)-4-苯基丁酰氨基)-戊酰胺);marizomib(NPI-0052);枸橼酸艾沙佐米(ixazomib citrate)(MLN-9708);delanzomib(CEP-18770);和O-甲基-N-[(2-甲基-5-噻唑基)羰基]-L-丝氨酰-

O-甲基-N-[(1S)-2-[(2R)-2-甲基-2-环氧乙烷基]-2-氧代-1-(苯基甲基)乙基-L-丝氨酰胺(ONX-0912)。

[0619] 在一些实施方案中,与酪氨酸激酶抑制剂(例如,受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂)组合时,抗PD-L1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。示例性酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于表皮生长因子(EGF)途径抑制剂(例如,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂)、血管内皮生长因子(VEGF)途径抑制剂(例如,血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂(例如,VEGFR-1抑制剂、VEGFR-2抑制剂、VEGFR-3抑制剂))、血小板衍生生长因子(PDGF)途径抑制剂(例如,血小板衍生生长因子受体(PDGFR)抑制剂(例如,PDGFR-β抑制剂))、RAF-1抑制剂、KIT抑制剂和RET抑制剂。在一些实施方案中,与刺猬因子抑制剂组合使用的抗癌药选自:阿昔替尼(AG013736)、博舒替尼(SKI-606)、西地尼布(cediranib)(RECENTIN™、AZD2171)、达沙替尼(**SPRYCEL®** 、BMS-354825)、厄洛替尼**(TARCEVA®)**、吉非替尼**(IRESSA®)**、伊马替尼(**Gleevec®**、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼**(TYKERB®、 TYVERB®)**、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼洛替尼**(TASIGNA®)**、司马沙尼(semaxinib、SU5416)、舒尼替尼(**SUTENT®**、SU11248)、托西尼布(toceranib)**(PALLADIA®)**、凡德他尼(**ZACTIMA®**、ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗**(HERCEPTIN®)**、贝伐珠单抗**(AVASTIN®)**、利妥昔单抗**(RITUXAN®)**、西妥昔单抗**(ERBITUX®)**、帕尼单抗**(VECTIBIX®)** 、来尼珠单抗(ranibizumab)**(Lucentis®)** 、尼洛替尼**(TASIGNA®)** 、索拉替尼**(NEXAVAR®)** 、阿伦珠单抗(alemtuzumab)**(CAMPATH®)**、吉妥珠单抗奥加米星**(MYLOTARG®)**、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120**(VARGATEF®)**、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃扎尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、XL228、AEE788、AG-490、AST-6、BMS-599626、CUDC-101、PD153035、培利替尼(pelitinib)(EKB-569)、凡德他尼(zactima)、WZ3146、WZ4002、WZ8040、ABT-869(linifanib)、AEE788、AP24534(普纳替尼(ponatinib))、AV-951(替肟扎尼(tivozanib))、阿昔替尼、BAY 73-4506(瑞格非尼)、丙氨酸布立尼布(BMS-582664)、布立尼布(brivanib)(BMS-540215)、西地尼布(cediranib)(AZD2171)、CHIR-258(多韦替尼(dovitinib))、CP 673451、CYC116、E7080、Ki8751、马赛替尼(masitinib)(AB1010)、MGCD-265、二磷酸莫特塞尼(AMG-706)、MP-470、OSI-930、盐酸帕唑帕尼、PD173074、甲苯磺酸索拉替尼(Bay 43-9006)、SU 5402、TSU-68(SU6668)、瓦他拉尼(vatalanib)、XL880(GSK1363089、EXEL-2880)。选定的酪氨酸激酶抑制剂选自舒尼替尼、厄洛替尼、吉非替尼或索拉替尼。

[0620] 在某些实施方案中,与血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂组合时,抗PD-L1抗体分子(例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。VEGF/VEGFR的示例性抑制剂在下文中公开,例如,

在名为“组合中所用的示例性药物”的部分中公开。

[0621] 在一些实施方案中，与PI3K抑制剂组合时，抗PD-L1抗体分子(例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。在一个实施方案中，PI3K抑制剂是PI3K的δ和γ同工型的抑制剂。可以组合使用的示例性PI3K抑制剂在下文中描述，例如，在名为“组合中所用的示例性药物”的部分中描述。

[0622] 在一些实施方案中，与mTOR抑制剂(例如，下文中(例如，在名为“组合中所用的示例性药物”的部分中)公开的一种或多种mTOR抑制剂)组合时，本文所述的抗PD-L1抗体分子单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。

[0623] 在一些实施方案中，与BRAF抑制剂(例如，GSK2118436、RG7204、PLX4032、GDC-0879、PLX4720和索拉非尼甲苯磺酸酯(Bay 43-9006))组合，抗PD-L1抗体分子(例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。在一些实施方案中，该组合包含RAF抑制剂，例如，debrafinib或N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟苯磺酰胺。

[0624] 在一些实施方案中，与MEK抑制剂组合时，抗PD-L1抗体分子(例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。在一些实施方案中，PD-L1抗体分子和MEK抑制剂的组合用来治疗癌症(例如，如本文所述的癌症)。在一些实施方案中，该组合治疗的癌选自黑素瘤、结直肠癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌。在某些实施方案中，癌包含BRAF突变(例如，BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性KRAS突变。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0625] 可以组合使用的任何MEK抑制剂包括但不限于ARRY-142886、GO2442104(也称作GSK1120212)、RDEA436、RDEA119/BAY 869766、AS703026、GO0039805(也称作AZD-6244或司美替尼)、BIX 02188、BIX 02189、CI-1040(PD-184352)、PD0325901、PD98059、U0126、GDC-0973(甲酮、[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基][3-羟-3-(25)-2-哌啶基-1-吖丁啶基]-)、G-38963、GO2443714(也称作AS703206)或其可药用盐或溶剂化物。MEK抑制剂的额外例子在WO 2013/019906、WO 03/077914、WO 2005/121142、WO 2007/04415、WO 2008/024725和WO 2009/085983中公开，所述专利的内容通过引用的方式并入本文。在一些实施方案中，MEK抑制剂是曲美替尼或N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H)-基}苯基)乙酰胺。

[0626] 在一些实施方案中，与JAK2抑制剂(例如，CEP-701、INCB18424、CP-690550(托法替尼))组合时，抗PD-L1抗体分子(例如，本文所述的抗PD-L1抗体分子)单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。

[0627] 在一些实施方案中，与紫杉醇或紫杉醇药物(例如，**TAXOL®**、蛋白质结合型紫杉醇(例如，**ABRAXANE®**))组合时，本文所述的药物组合物单独使用或与另一种免疫调节剂(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗体分子)组合使用。示例性紫杉醇药物包括但不限于纳米粒子白蛋白结合型紫杉醇(ABRAXANE，由Abraxis Bioscience销售)、二十二碳六烯酸结合型紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin，由Protarg销售)、聚谷氨酸结合性紫杉醇(PG-紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇、CT-2103、XYOTAX，由Cell Therapeutic销售)、肿瘤活化的前

药(TAP)、ANG105(与三个紫杉醇分子结合的Angiopep-2,由ImmunoGen销售)、紫杉醇-EC-1(与erbB2识别肽EC-1结合的紫杉醇;参见Li等人,Biopolymers(2007)87:225-230)和葡萄糖缀合的紫杉醇(例如,2'-紫杉醇甲基2-吡喃葡萄糖基琥珀酸酯,参见Liu等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters(2007)17:617-620)。

[0628] 放射疗法可以通过几种方法之一或方法组合施用,所述放射疗法包括但不限于外照射疗法、内部放射疗法,植入物照射、立体定位放射手术、全身放射疗法、放疗法和永久或短暂间质近距放射疗法。术语"近距放射疗法(brachytherapy)"指通过空间限制的放射性物质递送的放射疗法,所述放射性物质在肿瘤或其他增殖性组织疾病部位处或其附近插入体内。本术语意在包括但不限于暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。作为本发明的细胞调理剂使用的合适辐射源包括固体和液体。通过非限制性举例方式,辐射源可以是放射性核素,如为固态源的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192、作为固态源的I-125或发射光子、β粒子、γ辐射或其他治疗性射线的其他放射性核素。放射性物质也可以是从任何放射性核素溶液,例如,I-125或I-131溶液制成的流体,或可以使用含有固体放射性核素(如Au-198、Y-90)小颗粒的合适流体的浆液产生放射性流体。另外,放射性核素可以体现在凝胶或放射性微球状体中。

[0629] 单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子可以与一种或多种现有癌症治疗模式组合施用,包括但不限于:手术;放射疗法(例如,外照射疗法,它涉及其中设计照射区域的三维适形放射疗法)、局部照射(例如,指向预选靶或器官的照射)或聚焦照射)组合施用。聚焦照射可以选自立体定位放射手术、分割立体定位放射手术和强度调节型放射疗法。聚焦照射可以具有选自粒子束(质子)、钴-60(光子)和直线加速器(X射线)的辐射源,例如,如WO 2012/177624中描述。

[0630] 在某些实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子与针对杀伤细胞免疫球蛋白样受体的抗体(本文也称作"抗KIR抗体")、泛KIR抗体、或抗NKG2D抗体和/或抗MICA抗体组合施用。在某些实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体分子和抗KIR抗体、泛KIR抗体或抗NKG2D抗体组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,实体瘤,例如,晚期实体瘤)。

[0631] 在一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子与细胞免疫疗法(例如,Provenge(例如,Sipuleucel))组合施用,并且任选地与环磷酰胺组合施用。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子、Provenge和/或环磷酰胺的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,前列腺癌,例如,晚期前列腺癌)。

[0632] 在另一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子与疫苗(例如,树状细胞肾癌(DC-RCC)疫苗)组合施用。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子和DC-RCC疫苗的组合用来治疗癌症,例如,如本文所述的癌症(例如,肾癌,例如,转移性肾细胞癌(RCC)或透明细胞肾细胞癌(CCRCC))。

[0633] 在又一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子与化疗和/或免疫治疗组合施用。例如,可以将抗PD-L1抗体分子单独或与以下一者或多者组合使用以治疗骨髓瘤:化疗或其他抗癌药(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、抗TIM-3抗体、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞

和树状细胞的融合物(例如,电融合物)、或用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与抗TIM-3抗体组合使用以治疗骨髓瘤,例如,多发性骨髓瘤。

[0634] 在一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子与化疗组合使用以治疗肺癌,例如,非小细胞肺癌。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子与铂剂双联疗法一起使用以治疗肺癌。

[0635] 在又一个实施方案中,单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)(例如,透明细胞肾细胞癌(CCRCC)或转移性RCC。抗PD-L1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素-α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂,如针对VEGF的单克隆抗体);VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉替尼、阿昔替尼和帕唑帕尼;RNAi抑制剂或VEGF/信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司。

[0636] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗胰腺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如,紫杉醇或紫杉醇药物(例如,紫杉醇制剂如TAXOL、白蛋白稳定化纳米粒子紫杉醇制剂(例如,ABRAXANE)或脂质体的紫杉醇制剂);吉西他滨(例如,单独或与AXP107-11组合的吉西他滨);其他化疗药如奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、鲁比替康(rubitecan)、盐酸表柔比星、NC-6004、顺铂、多西紫杉醇(例如,TAXOTERE)、丝裂霉素C、异环磷酰胺;干扰素;酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、帕尼单抗、西妥昔单抗、尼妥珠单抗);HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗);双重激酶抑制剂(例如,博舒替尼、塞卡替尼(saracatinib)、拉帕替尼、凡德他尼);多重激酶抑制剂(例如,索拉替尼、舒尼替尼、XL184、帕唑帕尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、AV-951、布立尼布(brivanib));放射免疫疗法(例如,XR303);癌疫苗(例如,GVAX、存活素肽);COX-2抑制剂(例如,塞来考昔);IGF-1受体抑制剂(例如,AMG 479、MK-0646);mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司);IL-6抑制剂(例如,CNTO 328);细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,P276-00、UCN-01);改变的定向能量代谢(Altered Energy Metabolism-Directed,AEMD)化合物(例如,CPI-613);HDAC抑制剂(例如,伏立诺他(vorinostat));TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,可那木单抗(conatumumab));MEK抑制剂(例如,AS703026、司美替尼、GSK1120212);Raf/MEK双重激酶抑制剂(例如,RO5126766);Notch信号传导抑制剂(例如,MK0752);单克隆抗体-抗体融合蛋白(例如,L19IL2);姜黄素;HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);rIL-2;地尼白介素2;拓扑异构酶1抑制剂(例如,伊立替康、PEP02);他汀(例如,辛伐他汀);因子VIIa抑制剂(例如,PCI-27483);AKT抑制剂(例如,RX-0201);缺氧激活的前药(例如,TH-302);盐酸二甲双胍、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097);核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP);免疫毒素(例如,HuC242-DM4);PARP抑制剂(例如,KU-0059436、veliparib);CTLA-4抑制剂(例如,CP-675,206、伊匹木单抗);AdV-tk疗法;蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052);噻唑烷二酮(例如,吡格列酮);NPC-1C;极光激酶抑制剂(例如,R763/AS703569)、CTGF抑制剂(例如,FG-3019);siG12D LODER;和放射疗法(例如,螺旋断层放疗(tomotherapy)、立体定位照射、质子疗法)、手术及其组合。在某些实施方

案中,紫杉醇或紫杉醇药物和吉西他滨的组合可以与本文所述的抗PD-L1抗体分子一起使用。

[0637] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗小细胞肺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如依托泊苷、卡铂、顺铂、奥沙利铂、伊立替康、拓扑替康、吉西他滨、脂质体的SN-38、苯达莫司汀、替莫唑胺、贝洛替康(belotecan)、NK012、FR901228、夫拉平度(flavopiridol));酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗);多重激酶抑制剂(例如,索拉替尼、舒尼替尼);VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、凡德他尼);癌疫苗(例如,GVAX);Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠、ABT-263);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米(Velcade)、NPI-0052)、紫杉醇或紫杉醇药物;多西紫杉醇;IGF-1受体抑制剂(例如,AMG 479);HGF/SF抑制剂(例如,AMG102、MK-0646);氯喹;极光激酶抑制剂(例如,MLN8237);放射免疫疗法(例如,TF2);HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090);mTOR抑制剂(例如,依维莫司);Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110);CK-2抑制剂(例如,CX-4945);HDAC抑制剂(例如,贝利司他(belinostat));SMO拮抗物(例如,BMS833923);肽癌疫苗和放射疗法(例如,调节强度的放射疗法(IMRT)、低分割放疗法,乏氧引导的放疗法)、手术及其组合。

[0638] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合用于治疗非小细胞肺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药,例如,长春瑞滨、顺铂、多西紫杉醇、培美曲塞二钠、依托泊苷、吉西他滨、卡铂、脂质体SN-38、TLK286、替莫唑胺、拓扑替康、培美曲塞二钠、阿扎胞苷、伊立替康、替加氟-吉美嘧啶-氧嗪酸钾、sapacitabine);酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、necitumumab、PF-00299804、尼妥珠单抗、RO5083945)、MET抑制剂(例如,PF-02341066、ARQ 197)、PI3K激酶抑制剂(例如,XL147、GDC-0941)、Raf/MEK双重激酶抑制剂(例如,RO5126766)、PI3K/mTOR双重激酶抑制剂(例如,XL765)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、双重抑制剂(例如,BIBW 2992、GSK1363089、ZD6474、AZD0530、AG-013736、拉帕替尼、MEHD7945A、利尼伐尼(linifanib))、多重激酶抑制剂(例如,索拉替尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、AMG 706、XL184、MGCD265、BMS-690514、R935788)、VEGF抑制剂(例如,恩度(endostar)、内皮抑素、贝伐珠单抗、西地尼布(cediranib)、BIBF 1120、阿昔替尼、替沃扎尼(tivozanib)、AZD2171)、癌疫苗(例如,BLP25脂质体疫苗、GVAX、重组DNA和腺病毒表达的L523S蛋白)、Bcl-2抑制剂(例如,奥利默森钠)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、NPI-0052、MLN9708)、紫杉醇或紫杉醇药物、多西紫杉醇、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗(cixutumumab)、MK-0646、OSI 906、CP-751,871、BIIB022)、羟氯喹、HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、坦罗莫司、地磷莫司)、Ep-CAM-/CD3-双特异性抗体(例如,MT110)、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、HDAC抑制剂(例如,MS 275、LBH589、vorinostat、丙戊酸、FR901228)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、类视黄醇(例如,蓓萨罗丁、维甲酸(tretinoin))、抗体-药物缀合物(例如,SGN-15)、双膦酸盐(例如,唑来膦酸)、癌疫苗(例如,belagenpumatucel-L)、低分子量肝素(LMWH)(例如,亭扎肝素、依诺肝素)、GSK1572932A、褪黑激素、talactoferrin、地美司钠(dimesna)、拓扑异构酶抑制剂(例如,氨柔比星、依托泊苷、karenitecin)、奈非那韦(nelfinavir)、西仑吉肽

(cilengitide)、ErbB3抑制剂(例如,MM-121、U3-1287)、存活素抑制剂(例如,YM155、LY2181308)、甲磺酸艾瑞布林(eribulin mesylate)、COX-2抑制剂(例如,塞来考昔)、PEG化非格司亭、Polo样激酶1抑制剂(例如,BI 6727)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、CNGRC肽(SEQ ID NO:225)-TNFα缀合物,二氯乙酸盐(DCA)、HGF抑制剂(例如,SCH 900105)、SAR240550、PPAR-γ激动剂(例如,CS-7017)、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097)、表观遗传治疗药(例如,5-阿扎胞苷)、硝酸甘油、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、胆固醇-Fus1、抗微管蛋白剂(例如,E7389)、法呢基-OH-转移酶抑制剂(例如,洛那法尼(lonafarnib))、免疫毒素(例如,BB-10901、SS1(dsFv)PE38)、磺达肝癸、血管破坏剂(例如,AVE8062)、PD-L1抑制剂(例如,MDX-1105、MDX-1106)、β-葡聚糖、NGR-hTNF、EMD 521873、MEK抑制剂(例如,GSK1120212)、环氧噻唑酮(epothilone)类似物(例如,伊沙匹隆)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、端粒靶向剂(例如,KML-001)、P70途径抑制剂(例如,LY2584702)、AKT抑制剂(例如,MK-2206)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、Notch信号传导抑制剂(例如,OMP-21M18)、放射疗法、手术及其组合。

[0639] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合用于治疗卵巢癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,紫杉醇或紫杉醇药物;多西紫杉醇;卡铂;吉西他滨;多柔比星;拓扑替康;顺铂;伊立替康、TLK286、异环磷酰胺、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、美法仑、培美曲塞二钠、SJG-136、环磷酰胺、依托泊苷、地西他滨);葛瑞林拮抗物(例如,AEZS-130)、免疫疗法(例如,APC8024、奥戈伏单抗、OPT-821)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼)、双重抑制剂(例如,E7080)、多重激酶抑制剂(例如,AZD0530、JI-101、索拉替尼、舒尼替尼、帕唑帕尼)、ON 01910.Na)、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗、BIBF 1120、西地尼布(cediranib)、AZD2171)、PDGFR抑制剂(例如,IMC-3G3)、紫杉醇、拓扑异构酶抑制剂(例如,karenitecin、伊立替康)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸盐、vorinostat)、叶酸受体抑制剂(例如,法利珠单抗(farletuzumab))、血管生成素抑制剂(例如,AMG 386)、环氧噻唑酮类似物(例如,伊沙匹隆)、蛋白酶体抑制剂(例如,卡非佐米)、IGF-1受体抑制剂(例如,OSI 906、AMG 479)、PARP抑制剂(例如,veliparib、AG014699、iniparib、MK-4827)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237、ENMD-2076)、血管生成抑制剂(例如,来那度胺)、DHFR抑制剂(例如,普拉曲沙)、放射免疫治疗剂(例如,Hu3S193)、他汀(例如,洛伐他汀)、拓扑异构酶1抑制剂(例如,NKTR-102)、癌疫苗(例如,p53合成性长肽疫苗、自体OC-DC疫苗)、mTOR抑制剂(例如,坦罗莫司、依维莫司)、BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼)、ET-A受体拮抗药(例如,ZD4054)、TRAIL受体2(TR-2)激动剂(例如,CS-1008)、HGF/SF抑制剂(例如,AMG 102)、EGEN-001、Polo样激酶1抑制剂(例如,BI 6727)、γ-分泌酶抑制剂(例如,RO4929097)、Wee-1抑制剂(例如,MK-1775)、抗微管蛋白剂(例如,长春瑞滨、E7389)、免疫毒素(例如,地尼白介素2)、SB-485232、血管破坏剂(例如,AVE8062)、整联蛋白抑制剂(例如,EMD 525797)、驱动蛋白-纺锤体抑制剂(例如,4SC-205)、雷利米得(revlimid)、HER2抑制剂(例如,MGAH22)、ErrB3抑制剂(例如,MM-121)、放射疗法;及其组合。

[0640] 在一个示例性实施方案中,单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子是用来治疗骨髓瘤,所述抗PD-L1抗体分子单

独或与以下一者或多者组合使用:化疗或其他抗癌药(例如,沙立度胺类似物,例如,来那度胺)、HSCT(Cook、R.(2008)J Manag Care Pharm.14(7Suppl):19-25)、抗TIM-3抗体((Hallett,WHD等人,(2011)J of American Society for Blood and Marrow Transplantation 17(8):1133-145)、肿瘤抗原脉冲的树状细胞、肿瘤细胞和树状细胞的融合物(例如,电融合物)或采用恶性浆细胞产生的免疫球蛋白独特型接种(在Yi,Q.(2009)Cancer J.15(6):502-10中综述)。

[0641] 在又一个实施方案中,单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子用来治疗肾癌,例如,肾细胞癌(RCC)或转移性RCC。抗PD-L1抗体分子可以与以下一者或多者组合施用:基于免疫的策略(例如,白介素-2或干扰素-α)、靶向药物(例如,VEGF抑制剂如针对VEGF的单克隆抗体,例如,贝伐珠单抗(Rini,B.I.等人(2010)J.Clin.Oncol.28(13):2137-2143));VEGF酪氨酸激酶抑制剂如舒尼替尼、索拉替尼、阿昔替尼和帕唑帕尼(综述参见于Pal.S.K.等人,(2014)Clin.Advances in Hematology&Oncology 12(2):90-99));RNAi抑制剂或VEGF信号传导的下游介体的抑制剂,例如,雷帕霉素哺乳动物靶(mTOR)的抑制剂,例如,依维莫司和坦罗莫司(Hudes,G.等人(2007)N.Engl.J.Med.356(22):2271-2281;Motzer,R.J.等人(2008)Lancet 372:449-456)。

[0642] 根据本发明,与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗慢性髓性白血病(AML)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,阿糖胞苷、羟基脲、氯法拉滨、美法仑、塞替派、氟达拉滨、白消安、依托泊苷、虫草素、喷司他丁、卡培他滨、阿扎胞苷、环磷酰胺、克拉立滨、拓扑替康)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、双重抑制剂(例如,达沙替尼、博舒替尼)、多重激酶抑制剂(例如,DCC-2036、普纳替尼(ponatinib)、索拉替尼、舒尼替尼、RGB-286638))、干扰素α、类固醇、凋亡剂(例如,高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinat))、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,坦螺旋霉素、STA-9090、AUY922、XL888)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SMO拮抗物(例如,BMS 833923)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如,3-AP)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、羟氯喹、类视黄醇(例如,芬维A胺)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、HDAC抑制剂(例如,利司他、伏立诺他、JNJ-26481585)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼(veliparib))、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、极光激酶B抑制剂(例如,TAK-901)、放射免疫疗法(例如,锕-225标记的抗CD33抗体HuM195)、刺猬因子抑制剂(例如,PF-04449913)、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、KB004、癌疫苗(例如,AG858)、骨髓移植、干细胞移植、放射疗法及其组合。

[0643] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,氟达拉滨、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、苯丁酸氮芥、苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、白消安、吉西他滨、美法仑、喷司他丁、米托蒽醌、5-氮杂胞苷、培美曲塞二钠)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,厄洛替尼)、BTK抑制剂(例如,PCI-32765)、多重激酶抑制剂(例如,MGCD265、RGB-286638)、CD-20靶向剂(例如,利妥昔单抗、奥

法木单抗(ofatumumab)、RO5072759、LFB-R603)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、泼尼松龙(prednisolone)、达贝泊汀α、来那度胺、Bcl-2抑制剂(例如,ABT-263)、免疫疗法(例如,同种异型CD4+记忆Th1样T细胞/微粒子结合的抗CD3/抗CD28、自体细胞因子引起ed杀伤细胞(CIK))、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、丙戊酸、LBH589、JNJ-26481585、AR-42)、XIAP抑制剂(例如,AEG35156)、CD-74靶向剂(例如,米拉珠单抗(milatuzumab))、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、AT-101、免疫毒素(例如,CAT-8015、抗Tac(Fv)-PE38(LMB-2))、CD37靶向剂(例如,TRU-016)、放射免疫疗法(例如,131-托西莫单抗(tositumomab))、羟氯喹、哌立福新、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、沙立度胺、PI3Kδ抑制剂(例如,CAL-101)、类视黄醇(例如,芬维A胺)、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、普乐沙福(plerixafor)、极光激酶抑制剂(例如,MLN8237、TAK-901)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、CD-19靶向剂(例如,MEDI-551、MOR208)、MEK抑制剂(例如,ABT-348)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、乏氧激活的前药(例如,TH-302)、紫杉醇或紫杉醇药物、HSP90抑制剂、AKT抑制剂(例如,MK2206)、HMG-CoA抑制剂(例如,辛伐他汀)、GNKG186、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[0644] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松、长春新碱、天冬酰胺酶、佐柔比星、环磷酰胺、阿糖胞苷、依托泊苷、硫鸟嘌呤、巯基嘌呤、氯法拉滨、脂质体蒽环霉素、白消安、依托泊苷、卡培他滨、地西他滨、阿扎胞苷、拓扑替康、替莫唑胺)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON01910.Na、多重激酶抑制剂(例如,索拉替尼))、CD-20靶向剂(例如,利妥昔单抗)、CD52靶向剂(例如,阿伦珠单抗(alemtuzumab))、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司、雷帕霉素)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、HER2/neu受体抑制剂(例如,曲妥珠单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、甲氨蝶呤、天冬酰胺酶、CD-22靶向剂(例如,依帕珠单抗、伊珠单抗(inotuzumab))、免疫疗法(例如,细胞因子诱导的自体杀伤细胞(CIK)、AHN-12)、兰妥莫单抗(blinatumomab)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、CD45靶向剂(例如,BC8)、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、免疫毒素(例如,CAT-8015、DT2219ARL)、HDAC抑制剂(例如,JNJ-26481585)、JVRS-100、紫杉醇或紫杉醇药物、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、PARP抑制剂(例如,维利帕尼)、EZN-2285、放射疗法、类固醇、骨髓移植、干细胞移植或其组合。

[0645] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗急性髓样白血病(AML)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,阿糖胞苷、佐柔比星、伊达比星、氯法拉滨、地西他滨、vosaroxin、阿扎胞苷、氯法拉滨、利巴韦林、CPX-351、曲奥舒凡(treosulfan)、elacytarabine、阿扎胞苷)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,BCR/ABL抑制剂(例如,伊马替尼、尼洛替尼),ON 01910.Na、多重激酶抑制剂(例如,米哚妥林(midostaurin)、SU 11248、奎扎替尼(quizartinib)、索拉菲尼))、免疫毒素(例如,吉妥珠单抗奥加米星)、DT388IL3融合蛋白、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589)、普乐沙福(plerixafor)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、SRC抑制剂(例如,达沙替尼)、HSP90抑制剂(例如,STA-9090)、类视黄醇(例如,蓓萨

罗丁、极光激酶抑制剂(例如,BI 811283)、JAK-2抑制剂(例如,INCB018424)、Polo样激酶抑制剂(例如,BI 6727)、cenersen、CD45靶向剂(例如,BC8)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如,UCN-01)、MDM2拮抗物(例如,RO5045337)、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、LY573636-钠、ZRx-101、MLN4924、来那度胺、免疫疗法(例如,AHN-12)、二盐酸组胺、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[0646] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的本文所述的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗多发性骨髓瘤(MM)的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,美法仑、氨磷汀、环磷酰胺、多柔比星、氯法拉滨、苯达莫司汀、氟达拉滨、阿霉素、SyB L-0501)、沙利度胺、来那度胺、地塞米松、泼尼松、泊马度胺、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、MLN9708)、癌疫苗(例如,GVAX)、CD-40靶向剂(例如,SGN-40、CHIR-12.12)、哌立福新、唑来膦酸、免疫疗法(例如,MAGE-A3、NY-ESO-1、HuMax-CD38)、HDAC抑制剂(例如,伏立诺他、LBH589、AR-42)、aplidin、细胞周期蛋白激酶抑制剂(例如,PD-0332991、dinaciclib)、三氧化二砷、CB3304、HSP90抑制剂(例如,KW-2478)、酪氨酸激酶抑制剂(例如,EGFR抑制剂(例如,西妥昔单抗)、多重激酶抑制剂(例如,AT9283))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、普乐沙福(plerixafor)、MEK抑制剂(例如,AZD6244)、IPH2101、阿托伐他汀、免疫毒素(例如,BB-10901)、NPI-0052、放射免疫治疗药(例如,钇Y 90替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan))、STAT3抑制剂(例如,OPB-31121)、MLN4924、极光激酶抑制剂(例如,ENMD-2076)、IMGN901、ACE-041、CK-2抑制剂(例如,CX-4945)、放射疗法、骨髓移植、干细胞移植及其组合。

[0647] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗前列腺癌的合适治疗剂的例子包括但不限于化疗药(例如,多西紫杉醇、卡铂、氟达拉滨)、阿比特龙、激素疗法(例如,氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、环丙孕酮乙酸、酮康唑、氨鲁米特、barelix、degarelix、亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、布舍瑞林(buserelin))、酪氨酸激酶抑制剂(例如,双重激酶抑制剂(例如,拉帕替尼)、多重激酶抑制剂(例如,索拉替尼、舒尼替尼))、VEGF抑制剂(例如,贝伐珠单抗)、TAK-700、癌疫苗(例如,BPX-101、PEP223)、来那度胺、TOK-001、IGF-1受体抑制剂(例如,西妥木单抗)、TRC105、极光激酶A抑制剂(例如,MLN8237)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米)、OGX-011、放射免疫疗法(例如,HuJ591-GS)、HDAC抑制剂(例如,丙戊酸、SB939、LBH589)、羟氯喹、mTOR抑制剂(例如,依维莫司)、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)、二吲哚甲烷、依非韦伦、OGX-427、染料木黄酮、IMC-3G3、巴非替尼(bafetinib)、CP-675,206、放射疗法、手术或其组合。

[0648] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗HNSCC的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO2010/029082中描述的化合物)和西妥昔单抗(例如,Erbitux,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的PI3K或EGFR水平或活性。

[0649] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗胃癌(例如,高MSI的和/或EBV^+胃癌)的合适治疗剂

的例子包括但不限于如本文所述的化合物A8(或PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A8或与A8相关的化合物)是PI3K调节物,例如,PI3K抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的PI3K水平或活性。

[0650] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗胃癌(例如,高MSI的和/或RNF43失活的胃癌)的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A28(或PCT公开号WO 2010/101849中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A28或与A28相关的化合物)是Porcupine的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的Porcupine水平或活性。

[0651] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗GI间质肿瘤(GIST)的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A16(或PCT公开号WO1999/003854中描述的化合物)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A16或与A16相关的化合物)是酪氨酸激酶的调节物,例如,其抑制剂。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或确定具有升高的酪氨酸激酶水平或活性。

[0652] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗NSCLC(例如,鳞状或腺癌)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A17(或美国专利号7,767,675和8,420,645中描述的化合物)和如本文所述的化合物A23(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A17或与A17相关的化合物)调节(例如,抑制)c-MET。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A23或与A23相关的化合物)调节(例如,抑制)Alk。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或确定具有以下一者或两者的升高水平或活性:c-MET或Alk。在一些实施方案中,癌具有或经鉴定为具有EGFR中的突变。

[0653] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A24(或美国专利号8,415,355和8,685,980中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A24或与A24相关的化合物)调节(例如,抑制)以下一者或多者:JAK和CDK4/6。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有以下一者或多者的升高水平或活性:JAK、CDK4/6和MEK。

[0654] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗黑素瘤(例如,NRAS黑素瘤)的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO 2011/025927中描述的化合物)和如本文所述的化合物A34(或PCT公开号WO 2003/077914中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A34或与A34相关的化合物)调节(例如,抑

制)MEK。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有以下一者或两者的升高水平或活性:BRAF和MEK。

[0655] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗鳞状NSCLC的合适治疗剂的例子包括但不限于如本文所述的化合物A5(或美国专利号8,552,002中描述的化合物)。在一些实施方案中,该化合物(例如,化合物A5或与A5相关的化合物)调节(例如,抑制)FGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的FGFR水平或活性。

[0656] 与单独的或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子组合使用以治疗结直肠癌的合适治疗剂的例子包括但不限于以下一者或两者:如本文所述的化合物A29(或PCT公开号WO2011/025927的化合物)和西妥昔单抗(例如,Erbitux,由BMS销售)。在一些实施方案中,治疗药(例如,化合物A29或与A29相关的化合物)调节(例如,抑制)BRAF。在一些实施方案中,治疗药(例如,西妥昔单抗)调节(例如,抑制)EGFR。在一些实施方案中,与对照细胞或参比值相比,癌具有或经鉴定为具有升高的BRAF或EGFR水平或活性。

[0657] 本公开还提供一种用化合物A8、西妥昔单抗和PD-L1抗体分子(其任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)治疗癌症的方法。在一些实施方案中,患者首先用化合物A8和西妥昔单抗治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约1、2、4、6、8、10或12个月。接着,施用PD-L1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)。PD-L1抗体可以任选地与西妥昔单抗组合施用。

[0658] 在一些实施方案中,患者首先用化合物A8、西妥昔单抗和PD-L1抗体分子(其任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)的全部三者治疗。这种治疗继续某个量的时间,例如,预定量的时间,例如,约6、8、10或12个月。接着,可以逐渐减少化合物A8和/或西妥昔单抗,从而维持阶段涉及用PD-L1抗体分子(例如,作为单药疗法,或与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)治疗,但是不用化合物A8或西妥昔单抗治疗。

[0659] 在其他实施方案中,三种化合物(化合物A8、西妥昔单抗和PD-L1抗体分子,任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)在治疗开始时依次给予。例如,化合物A8和西妥昔单抗可以首先给予,如上文所述。接着,将PD-L1抗体分子(任选地与TIM-3抗体分子或LAG-3抗体分子组合)添加至治疗方案。接着,化合物A8和/或西妥昔单抗可以如上文所述逐渐减少。

[0660] 三种(或更多种)药物治疗方案的示例性剂量如下。PD-L1抗体分子可以例如以约1至40mg/kg,例如,1至30mg/kg,例如,约5至25mg/kg、约10至20mg/kg、约1至5mg/kg或约3mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8以大约200-300、300-400或200-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,西妥昔单抗以400mg/m^2初始剂量作为120分钟静脉内输注施用,随后250mg/m^2每周一次经60分钟输注。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-L1抗体分子中一者或多者按照比这种药物一般作为单药疗法施用时低(例如,比这种药物一般作为单药疗法施用时低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-90%)的剂量施用。在实施方案中,化合物A8、西妥昔单抗和PD-L1抗体分子中一者或多者按照比本段落援引的这种药物的剂量低(例如,比本段落援引的这种药物的剂量低约0-10%、10-20%、20-30%、30-40%、40-50%、50-60%、60-70%、70-80%或80-

90％)的剂量施用。在某些实施方案中,当化合物A8与西妥昔单抗和PD-L1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的化合物A8浓度比单独施用化合物A8时低。在某些实施方案中,当西妥昔单抗与化合物A8和PD-L1抗体分子一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的西妥昔单抗浓度比单独施用西妥昔单抗时低。在某些实施方案中,当PD-L1抗体分子与西妥昔单抗和化合物A8一者或两者组合施用时,实现抑制作用(例如,生长抑制)所要求的PD-L1抗体分子浓度比单独施用PD-L1抗体分子时低。

[0661] 另外,本文公开了一种用单独或与另一种免疫调节剂(例如,抗LAG-3、抗PD-1或抗TIM-3抗体分子)组合的抗PD-L1抗体分子和靶向抗癌药(例如,靶向一种或多种蛋白质的药物)治疗癌症的方法。在一些实施方案中,首先施用抗PD-L1抗体分子(和任选地其他免疫调节剂)并且接着施用靶向抗癌药。施用PD-L1抗体分子和靶向抗癌药之间的时间长度可以例如是10、20或30分钟、1、2、4、6或12小时或1、2、3、4、5、6或7天或这个范围内部的任何时间跨度。在某些实施方案中,在施用靶向抗癌药前,将抗PD-L1抗体分子经一段时间(例如,1、2、3、4、5或6天或1、2、4、8、12、16或20周或这个范围内部的任何时间跨度)反复施用。在其他实施方案中,抗PD-L1抗体分子和靶向抗癌药按基本上相同的时间施用。

[0662] 感染性疾病

[0663] 本发明的其他方法用来治疗已经暴露于特定毒素或病原体的患者。因此,本发明的另一个方面提供一种治疗受试者中感染性疾病的方法,所述方法包括向受试者施用抗PD-L1抗体分子,从而针对感染性疾病治疗受试者。

[0664] 在治疗(例如,急性和/或慢性)感染中,除刺激宿主天然的抗感染免疫防御之外或替代刺激宿主天然的抗感染免疫防御,抗PD-L1抗体分子的施用还可以与常规治疗组合。宿主天然的抗感染免疫防御包括但不限于炎症、发热、抗体介导的宿主防御、T淋巴细胞介导的宿主防御,包括淋巴因子分泌和细胞毒T细胞(特别地在病毒性感染期间)、补体介导的溶解和调理作用(协助吞噬)和吞噬。抗PD-L1抗体分子再活化机能不良性T细胞的能力将可用于治疗慢性感染、尤其其中细胞介导的免疫对完全康复重要的那些感染。

[0665] 类似于其应用于如上文讨论的肿瘤,抗体介导的PD-L1阻断作用可以单独或作为佐剂与疫苗组合用来刺激针对病原体、毒素和自身抗原的免疫应答。可能对这种治疗方案特别有用的病原体的例子包括目前不存在有效疫苗的病原体或常规疫苗对其未及完全有效的病原体。这些包括但不限于HIV、(甲型、乙型和丙型)肝炎、流感、疱疹、贾弟鞭毛虫(Giardia)、疟疾、利什曼原虫(Leishmania)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)。PD-L1阻断作用特别可用来对抗随感染过程推移出现变异抗原的病原体(如HIV)所建立的感染。这些新表位在施用抗人PD-L1时视为外来,因此通过PD-L1激发不受负向信号抑制的强烈T细胞反应。

[0666] 病毒

[0667] 对于因病毒性病因产生的感染,可以通过与施加标准治疗药同时、在其之前或之后施加抗PD-L1抗体分子而联用以治疗病毒性感染。这类标准治疗疗法根据病毒类型变动,不过在几乎全部情况下,施用含有对病毒特异的抗体(例如,IgA、IgG)的人血清可以是有效的。

[0668] 通过多种方法可治疗的引起感染的致病性病毒的一些例子包括HIV、(甲型、乙型

和丙型)肝炎病毒、疱疹病毒(例如,VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II和CMV、EB病毒)、腺病毒、流感病毒、黄病毒、艾柯病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、冠状病毒、呼吸道合胞体病毒、腮腺炎病毒、轮状病毒、麻疹病毒、风疹病毒、细小病毒、痘苗病毒、HTLV病毒、登革病毒、乳头状瘤、软疣病毒、脊髓灰质炎病毒、狂犬病病毒、JC病毒和虫媒脑炎病毒。

[0669] 在一个实施方案中,感染是流感感染。流感感染可以导致发热、咳嗽、肌痛、头痛和不适,这些经常在季节性流行中出现。流感还与多种感染后疾病,如脑炎、心肌心包炎、肺出血肾炎综合征和雷亥综合征相关。流感感染还阻抑正常的肺抗菌防御,从而从流感康复的患者出现细菌性肺炎的风险增加。流感病毒表面蛋白显示因突变和重组所致的明显抗原变异。因此,溶细胞性T淋巴细胞是宿主在感染后消除病毒的主要工具。流感划分为三个主要类型:甲、乙和丙型流感。甲型流感病毒的独特之处在于,它既感染人,又感染许多其他动物(例如,猪、马、禽类和海豹),并且是大流行流感的主要原因。另外,当细胞受两种不同的甲型流感毒株感染时,两种亲本病毒类型的分段RNA基因组在复制期间混合以产生杂合复制体,从而产生新的流行毒株。乙型流感病毒在动物中不复制并且因此具有较少的遗传性变异并且丙型流感病毒仅具有单一血清型。

[0670] 最常规的治疗剂缓解因感染产生的症状,而宿主的免疫应答实际上清除疾病。但是,某些毒株(例如,甲型流感病毒)可以造成更严重的疾病和死亡。甲型流感可以通过施用抑制病毒复制的环状胺抑制剂金刚烷胺(amantadine)和金刚乙胺在临床上治疗及预防性治疗。然而,这些药物的临床使用是有限的,原因在于不良反应的发生率相对高、它们的抗病毒谱窄(仅针对甲型流感)和病毒倾向于变得更耐药。施用针对流感主要表面蛋白血凝素和神经氨酸酶的血清IgG抗体可以阻止肺感染,而需要粘膜IgA以阻止上呼吸道和气管的感染。当前最有效的流感治疗是施用福尔马林或β-丙内酯灭活的病毒来接种。

[0671] 在另一个实施方案中,感染是肝炎感染,例如,乙型肝炎或丙型肝炎感染。

[0672] 乙型肝炎病毒(HB-V)是已知血源病原体的最常见感染源。它是急性及慢性肝炎和肝癌以及终生慢性感染的主要病因。在感染后,病毒在肝细胞中复制,肝细胞随后还散播表面抗原HBsAg。使用诊断乙型肝炎感染的标准方法检测血清中过多水平的HBsAg。急性感染可以消散或它可以发展成慢性持续性感染。慢性HBV的当前治疗包括α-干扰素,其增加I类人白细胞抗原(HLA)在肝细胞表面上表达,因而促进细胞毒T淋巴细胞识别它们。另外,核苷类似物更昔洛韦、泛昔洛韦和拉米夫定也已经在临床试验中还显示有效治疗HBV感染。HBV的额外治疗包括聚乙二醇化α-干扰素、阿德福韦(adenfovir)、恩替卡韦和替比夫定。尽管可以通过肠胃外施用抗HBsAg血清抗体赋予被动免疫,但是用灭活或重组HBsAg接种也赋予抗感染性。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于乙型肝炎感染的常规治疗组合。

[0673] 丙型肝炎病毒(HC-V)感染可以导致慢性形式的肝炎,产生肝硬化。尽管症状类似于因乙型肝炎产生的感染,明显不同于HBV,感染的宿主可以无症状10-20年。抗PD-L1抗体分子可以作为单药疗法施用或与丙型肝炎感染的标准治疗组合施用。例如,抗PD-L1抗体分子可以与以下一者或多者一起施用:Sovaldi(索非布韦)、Olysio(西米普韦(simeprevir)),外加利巴韦林或PEG化干扰素。尽管包括Incivek(特拉匹韦(telaprevir))或Victrelis(波普瑞韦(boceprevir))外加利巴韦林和PEG化干扰素的方案也获批准,但是它们与增加的副作用和较长的治疗持续时间相关并且因此不视为优选的方案。

[0674] HCV感染的常规治疗包括施用α-干扰素和利巴韦林的组合。一种有前景的潜在HCV

感染疗法是蛋白酶抑制剂特拉匹韦(VX-960)。额外的治疗包括:抗PD-1抗体(MDX-1106、Medarex)、巴维昔单抗(以B2-糖蛋白I依赖性方式结合阴离子性磷脂磷脂酰丝氨酸的抗体,Peregrine Pharmaceuticals)、抗HPV病毒衣壳蛋白E2抗体(例如,ATL 6865-Ab68+Ab65,XTL Pharmaceuticals)和**Civacir®**(多克隆抗HCV人免疫球蛋白)。为了治疗优势,本发明的抗PD-L1抗体可以与用于丙型肝炎感染的这些治疗中一者或多者组合。可以与抗PD-L1抗体分子组合使用以特异性治疗丙型肝炎感染的蛋白酶抑制剂、聚合酶抑制剂和NS5A抑制剂包括在通过引用方式并入本文的US 2013/0045202中描述的那些。

[0675] 在另一个实施方案中,感染是麻疹病毒感染。在潜伏9-11天后,麻疹病毒感染的宿主出现发热、咳嗽、鼻炎和结膜炎。在1-2天内,红斑状、斑丘疹性皮疹出现,其迅速遍布全身。因为感染还抑制细胞免疫,所以宿主面临出现细菌性双重感染(包括中耳炎、肺炎和感染后脑脊髓炎)的更大风险。急性感染与明显的病态和死亡率相关,尤其在营养不良的青少年中。

[0676] 麻疹的治疗包括被动施用汇集的人IgG,这可以在无免疫的受试者中防止感染,即使暴露后最长1周才给予。但是,用活的减毒病毒事先免疫是最有效的治疗并且在超过95%接受免疫的受试者中防止疾病。由于这种病毒存在一个血清型,所以单次免疫或感染一般导致终生保护免于后续感染。

[0677] 在小比例的感染宿主中,麻疹可以发展成SSPE,它是一种因中枢神经系统持续性感染产生的慢性进行性神经系统疾病。SSPE由带缺陷的麻疹病毒克隆性变体引起,所述缺陷干扰病毒粒装配和出芽。对于这些患者,需要用抗PD-L1抗体分子再活化T细胞,从而促进病毒清除。

[0678] 在另一个实施方案中,感染是HIV感染。HIV攻击$CD4^+$细胞,包括T淋巴细胞、单核细胞-巨噬细胞、滤泡树状细胞和郎格罕氏细胞,并且$CD4^+$辅助/诱导细胞被消耗掉。作为结果,宿主获得严重的细胞介导免疫缺损。HIV感染在至少50%的个体中导致AIDS并且通过以下方式传播:性接触、施用感染的血液或血液制品、用感染的精液人工授精、暴露于含血液的针头或注射器和在分娩期间从感染母亲传播至婴儿。

[0679] 被HIV感染的宿主可以无症状或可以形成类似于单核细胞增多症的急性病情—发热、头痛、咽喉痛、不适和皮疹。症状可以进展成进行性免疫功能障碍,包括持续发热、盗汗、体重减轻、原因不详的腹泻、湿疹、银屑病、脂溢性皮炎、带状疱疹、口腔念珠菌病和口腔毛状白斑。在其感染发展成AIDS患者中常见因寄生体的宿主所致的机会感染。

[0680] HIV的治疗包括抗病毒治疗药,包括单独或与去羟肌苷或扎西他滨、双脱氧肌苷、双脱氧胞苷、拉米夫定(lamidvudine)、司他夫定组合的核苷类似物齐多夫定(AST);逆转录抑制剂如地拉韦啶、奈韦拉平、洛韦胺,和蛋白酶抑制剂如沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦和奈非那韦。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于HIV感染的常规治疗组合。

[0681] 在另一个实施方案中,感染是巨细胞病毒(CMV)感染。CMV感染经常与持续性、潜伏和复发性感染相关。CMV感染单核细胞和粒细胞-单核细胞祖先细胞并且在其中保持潜伏。CMV的临床症状包括单核细胞增多症样症状(即发热、腺体肿大、不适)和对抗生素出现过敏性皮疹的倾向。该病毒通过直接接触扩散。病毒散播在尿、唾液、精液中和更低程度地散播在其他体液中。还可以从感染的母亲至其胎儿或新生儿发生传播以及通过输血和器官移植物发生传播。CMV感染通常导致细胞免疫受损,其特征为对非特定有丝分裂原和特定CMV抗

原的母细胞化反应受损、细胞毒能力削弱和$CD4^+$淋巴细胞的CD8淋巴细胞数升高。

[0682] CMV感染的治疗包括抗病毒药更昔洛韦、膦甲酸和cidovir,但是一般仅在免疫受损的患者中开具这些药物。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于巨细胞病毒感染的常规治疗组合。

[0683] 在另一个实施方案中,感染是EB病毒(EBV)感染。EBV可以建立持续性和潜伏感染并主要攻击B细胞。EBV感染导致传染性单核细胞增多症的临床状况,这包括发热、咽喉痛,经常伴渗出物、泛发性淋巴结病和脾脏肿大。还出现肝炎,这可以发展成黄疸。

[0684] 尽管EB病毒感染的常见治疗是缓解症状,但是EBV与某些癌(如Burkitt淋巴瘤和鼻咽癌)的形成相关。因此,在这些并发症产生前清除病毒性感染将具有巨大益处。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于EB病毒感染的常规治疗组合。

[0685] 在另一个实施方案中,感染是单纯疱疹病毒(HSV)感染。HSV通过直接接触感染的宿主传播。直接感染可以是无症状的,但是一般产生含有感染性粒子的水泡。疾病表现为病情活跃阶段的循环,其中损害出现并随着病毒潜隐性感染神经节而消失以便后续暴发。损害可以在面部、生殖器、眼和/或手掌上。在一些情况下,感染还可以引起脑炎。

[0686] 疱疹感染的治疗主要涉及使征候性暴发消散,并且包括全身性抗病毒药物如:阿昔洛韦(例如,**Zovirax®**)、万乃洛韦(valaciclovir)、泛昔洛韦、喷昔洛韦和局部用药物如二十二烷醇**(Abreva®)**、曲金刚胺(tromantadine)和zilactin。清除疱疹潜伏感染将具有巨大的临床获益。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于疱疹病毒感染的常规治疗组合。

[0687] 在另一个实施方案中,感染是嗜人T淋巴细胞病毒(HTLV-1、HTLV-2)感染。HTLV通过性接触、母乳喂养或暴露于污染的血液传播。该病毒活化了称作Th1细胞的T_H细胞亚群,导致它们过度增殖及过量产生Th1相关的细胞因子(例如,IFN-γ和TNF-α)。这转而导致抑制Th2淋巴细胞及Th2细胞因子产生(例如,IL-4、IL-5、IL-10和IL-13)减少,造成感染宿主对入侵生物发起足够免疫应答的能力降低,其中所述能力需要Th2-依赖性反应以便清除(例如,寄生虫性感染、产生粘膜抗体和体液抗体)。

[0688] HTLV感染引起机会性感染,所述机会性感染导致支气管扩张症、皮炎和葡萄球菌属物种(Staphylococcus spp.)和类圆线虫属物种(Strongyloides spp.)超级感染,导致死于多菌性败血症(polymicrobial sepsis)。HTLV感染还可以直接导致成人T细胞白血病/淋巴瘤和进行性脱髓鞘性上运动神经元病,称作HAM/TSP。清除HTLV潜伏感染将具有巨大的临床获益。为了治疗优势,抗PD-L1抗体分子可以与用于HTLV感染的常规治疗组合。

[0689] 在另一个实施方案中,感染是人乳头瘤病毒(HPV)感染。HPV主要侵袭角质形成细胞并以两种形式出现:皮肤型和生殖器型。认为传播通过直接接触和/或性活动发生。皮肤和生殖器HPV感染均可以导致疣和潜伏感染及有时反复感染,这取决于宿主免疫,所述宿主免疫控制症状并阻止疣出现,但是该宿主能够向其他宿主传播感染。

[0690] HPV感染还可以导致某些癌,如颈部、肛门、外阴、阴茎和口咽癌。不存在已知的HPV感染治愈措施,但是当前治疗是局部施用咪喹莫特,其刺激免疫系统攻击受累区域。清除HPV潜伏感染将具有巨大的临床获益。为了治疗优势,本发明的抗PD-L1抗体可以与用于HPV感染的常规治疗组合。

[0691] 细菌性感染

[0692] 通过本发明方法可治疗的由病原菌引起的感染中，病原菌的一些例子包括梅毒菌、衣原体、立克次体菌、分枝杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、脑膜炎球菌和淋球菌(conococci)、克雷伯菌、变形菌、沙雷菌、假单胞菌、军团菌、白喉杆菌、沙门氏菌、芽孢杆菌、霍乱菌、破伤风菌、肉毒杆菌、炭疽菌、鼠疫菌、钩端螺旋体病菌和莱姆病菌。抗PD-L1抗体分子可以与现有治疗模式组合用于前述感染。例如，梅毒治疗包括青霉素(例如，青霉素G)、四环素、多西环素、头孢曲松和阿奇霉素。

[0693] 伯氏包柔氏螺旋体(Borrelia burgdorferi)引起的莱姆病通过蜱叮咬传播至人。本病起初表现为局限性皮疹，随后是流感样症状，包括不适、发热、头痛、颈部僵硬和关节痛。后续表现可以包括游走性和多关节型关节炎、神经系统累及和心脏累及伴颅神经麻痹和神经根病、心肌炎和心率失常。一些莱姆病病例具有迁延性，导致类似于三期梅毒的不可逆性损伤。莱姆病的当前疗法主要包括施用抗生素。可以用羟氯喹或甲氨蝶呤治疗抗生素耐药型菌株。抵抗抗生素的神经病理性疼痛患者可以用加巴喷丁治疗。米诺环素可以有益于伴有神经系统表现或其他炎性表现的晚期/慢性莱姆病。

[0694] 其他形式的疏螺旋体病，如因回归热疏螺旋体(B.recurentis)、赫姆斯疏螺旋体(B.hermsii)、B.turicatae、B.parikeri、西班牙疏螺旋体(B.hispanica)、杜通疏螺旋体(B.duttonii)和波斯疏螺旋体(B.persica)产生的那些，以及钩端螺旋体病(例如，钩端螺旋体(L.interrogans))，一般自发消散，除非血液滴度达到造成肝内阻塞的浓度。

[0695] 真菌和寄生体

[0696] 通过本发明方法可治疗的造成感染的致病真菌的一些例子包括假丝酵母(白假丝酵母(Candida albicans)、克柔假丝酵母(Candida krusei)、光滑假丝酵母(Candida glabrata)、热带假丝酵母(Candida tropicalis)等)、新型隐球酵母(Cryptococcus neoformans)、曲霉(Aspergillus)(烟曲霉(Aspergillus fumigatus)、黑曲霉(Aspergillus niger)等)、毛霉目(Mucorales)(毛霉(mucor)、犁头霉(bsidia)、根霉(rhizophus))、申克孢子丝菌(Sporothrix schenkii)、皮炎芽生菌(Blastomyces dermatitidis)、巴西副球孢子菌(Paracoccidioides brasiliensis)、粗球孢子菌(Coccidioides immitis)和荚膜组织胞浆菌(Histoplasma capsulatum)。

[0697] 通过本文所述方法可治疗的造成感染的寄生体的一些例子包括包括溶组织内阿米巴(Entamoeba histolytica)、结肠小袋纤毛虫(Balantidium coli)、福氏耐格里变形虫(Naegleria fowleri)、棘阿米巴属物种(Acanthamoeba sp.)、蓝氏贾第鞭毛虫(Giardia lambia)、隐孢子虫属物种(Cryptosporidium sp.)、卡氏肺囊虫(Pneumocystis carinii)、间日疟原虫(Plasmodium vivax)、田鼠巴贝虫(Babesia microti)、布氏锥虫(Trypanosoma brucei)、枯氏锥虫(Trypanosoma cruzi)、杜氏利什曼原虫(Leishmania donovani)、刚地弓形虫(Toxoplasma gondi)和巴西日圆线虫(Nippostrongylus brasiliensis)。

[0698] 额外的联合疗法

[0699] 本文中提供抗PD-L1抗体分子与一种或多种第二治疗剂的组合。本节中的许多组合可用于治疗癌症，但是还描述了其他适应症。本节着重于抗PD-L1抗体分子与表6中所述一种或多种药物的组合，所述抗PD-L1抗体分子任选地与一种或多种免疫调节剂(例如，抗TIM-3抗体分子、抗LAG-3抗体分子或抗PD-L1抗体分子)组合。在下文的组合中，在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含(i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4

或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;以及(ii)轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10或SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11或SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[0700] 在一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PKC抑制剂Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PKC抑制剂是Sotrastaurin(化合物A1)或在PCT公开号WO 2005/039549中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Sotrastaurin(化合物A1)或如PCT公开号WO2005/039549中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、黑素瘤、非霍奇金淋巴瘤、炎性肠病、移植排斥、眼科疾病或银屑病。

[0701] 在某些实施方案中,Sotrastaurin(化合物A1)以约20至600mg,例如,约200至约600mg、约50mg至约450mg、约100mg至400mg、约150mg至350mg或约200mg至300mg,例如,约50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg或600mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。

[0702] 在一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与BCR-ABL抑制剂TASIGNA(化合物A2)或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂是TASIGNA或在PCT公开号WO 2004/005281中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与TASIGNA(化合物A2)或如PCT公开号WO2004/005281中所述的化合物)组合使用,以治疗疾病如淋巴细胞白血病、帕金森病、神经系统癌症、黑素瘤、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、髓样白血病、慢性髓性白血病(CML)、头颈癌或肺动脉高压。

[0703] 在一个实施方案中,BCR-ABL抑制剂或TASIGNA以约300mg(例如,每日二次,例如,用于新诊断的Ph+CML-CP)或约400mg,例如,每日二次,例如,用于耐药性或非耐受性Ph^+ CML-CP和CML-AP)的剂量施用。BCR-ABL抑制剂或化合物A2以约300-400mg的剂量施用。

[0704] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与HSP90抑制剂如5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中公开的化合物组合使用以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HSP90抑制剂是5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或在PCT公开号WO 2010/060937或WO 2004/072051中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与5-(2,4-二羟基-5-异丙基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异噁唑-3-甲酰胺(化合物A3)或如PCT公开号WO2010/060937或WO 2004/072051中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、乳腺癌、消化道/胃肠道癌、胰腺癌、结直肠癌、实体瘤或造血障碍。

[0705] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PI3K和/或mTOR的抑制剂、Dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二

氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K和/或mTOR抑制剂是Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Dactolisib(化合物A4)、8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中描述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、前列腺癌、白血病(例如,淋巴细胞白血病)、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、实体瘤、消化道/胃肠道癌或肝癌。

[0706] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与FGFR抑制剂3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)或在美国专利8,552,002中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A5或如US 8,552,002中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如消化道/胃肠道癌、血液学癌或实体瘤。

[0707] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或3-(2,6-二氯-3,5-二甲氧苯基)-1-(6-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1-甲基脲(化合物A5)以约100-125mg(例如,每日),例如,约100mg或约125mg的剂量施用。

[0708] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PI3K抑制剂Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,如前列腺癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、前列腺癌、胃癌、胰腺癌、内分泌癌、白血病、卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、乳腺癌、女性种系统癌、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、实体瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、造血障碍或头颈癌。

[0709] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或Buparlisib(化合物A6)以约100mg(例如,每日)的剂量施用。

[0710] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与FGFR抑制剂8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物。在一个实施方案中,FGFR抑制剂是8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲

基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)或在PCT公开号WO 2009/141386中公开的化合物组合使用,以治疗以血管生成为特征的疾病如癌、消化道/胃肠道癌;或血液学癌。

[0711] 在一个实施方案中,FGFR抑制剂或8-(2,6-二氟-3,5-二甲氧苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-2-基)喹噁啉-5-甲酰胺(化合物A7)以这样的剂量施用,所述剂量例如是每人每日大约3mg至大约5g、更优选地大约10mg至大约1.5g、任选地分成可以是例如相同规格的1至3个单次剂量。

[0712] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PI3K抑制剂(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或在PCT公开号WO 2010/029082中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO 2010/029082公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)或PCT公开号WO2010/029082公开的化合物组合使用,以治疗疾病如肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、前列腺癌、内分泌癌、卵巢癌、黑素瘤、膀胱癌、女性种系统癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、实体瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤;或造血障碍和头颈癌。

[0713] 在一个实施方案中,PI3K抑制剂或(S)-N1-(4-甲基-5-(2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基)噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(化合物A8)以约150-300、200-300、200-400或300-400mg(例如,每日),例如,约200、300或400mg的剂量施用。

[0714] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)或在PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,细胞色素P450抑制剂(例如,CYP17抑制剂)是在PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与PCT公开号WO 2010/149755中公开的化合物组合使用,以治疗前列腺癌。

[0715] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与HDM2抑制剂(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HDM2抑制剂是(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)

氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)或在PCT公开号WO 2011/076786中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤。

[0716] 在一个实施方案中,HDM2抑制剂或(S)-1-(4-氯苯基)-7-异丙氧基-6-甲氧基-2-(4-(甲基(((1r,4S)-4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基)甲基)氨基)苯基)-1,2-二氢异喹啉-3(4H)-酮(化合物A10)以约400至700mg的剂量施用,例如,每周施用3次,使用2周和停用1周。在一些实施方案中,该剂量是约400、500、600或700mg;约400-500、500-600或600-700mg,例如,每周施用3次。

[0717] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与铁螯合剂地拉罗司(也称作EXJADE;化合物A11)或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,铁螯合剂是地拉罗司或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物。在一个实施方案中,铁螯合剂是地拉罗司(化合物A11)。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与地拉罗司(化合物A11)或在PCT公开号WO1997/049395中公开的化合物组合使用,以治疗铁过量、血色素沉着症或脊髓发育不良。

[0718] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与芳香酶抑制剂来曲唑(也称作FEMARA;化合物A12)或在US 4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,芳香酶抑制剂是来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与来曲唑(化合物A12)或在美国专利4,978,672中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、平滑肌肉瘤、子宫内膜癌、乳腺癌、女性种系统癌或激素缺乏症。

[0719] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PI3K抑制剂,例如,泛PI3K抑制剂(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PI3K抑制剂是(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或晚期实体瘤。

[0720] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与p53和/或p53/Mdm2相互作用的抑制剂(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,p53和/或p53/Mdm2相互作用抑制剂是(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪

唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-6-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-1-异丙基-5,6-二氢吡咯并[3,4-d]咪唑-4(1H)-酮(化合物A14)或在PCT公开号WO 2013/111105中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或软组织肉瘤。

[0721] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂是4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症。

[0722] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂,如甲磺酸伊马替尼(也称作GLEEVEC;化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,凋亡诱导物和/或血管生成抑制剂是甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与甲磺酸伊马替尼(化合物A16)或在PCT公开号WO 1999/003854中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、胃癌、黑素瘤、乳腺癌、胰腺癌、消化道/胃肠道癌、结直肠癌、多形性胶质母细胞瘤、肝癌、头颈癌、哮喘、多发性硬化、过敏、阿尔茨海默痴呆、肌萎缩侧索硬化或类风湿性关节炎。

[0723] 在某些实施方案中,甲磺酸伊马替尼(化合物A16)以约100至1000mg,例如,约200mg至800mg、约300mg至700mg或约400mg至600mg,例如,约200mg、300mg、400mg、500mg、600mg或700mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。在一个实施方案中,甲磺酸伊马替尼以每日一次约100mg至600mg,例如,每日一次约100mg、200mg、260mg、300mg、400mg或600mg的口服剂量施用。

[0724] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与JAK抑制剂2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK抑制剂是2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO2007/070514中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤,例如,肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、肾癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、髓样白血病、血液学癌、

自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。在一些实施方案中，癌症具有或经鉴定为具有c-MET突变(例如，c-MET突变或c-MET扩增)。

[0725] 在某些实施方案中，化合物A17以约100至1000mg，例如，约200mg至900mg、约300mg至800mg、或约400mg至700mg，例如，约400mg、500mg或600mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。在一个实施方案中，化合物A17以一日2次约400至600mg的口服剂量施用。

[0726] 在一个实施方案中，JAK抑制剂或2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐以约400-600mg(例如，每日)，例如，约400、500或600mg或约400-500或500-600mg的剂量施用。

[0727] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与JAK抑制剂磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI；化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，JAK抑制剂是磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号WO2007/070514中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与磷酸鲁索利替尼(化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如前列腺癌、淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤(例如，非霍奇金淋巴瘤)、肺癌、白血病(例如，髓样白血病、淋巴细胞白血病)，恶病质、乳腺癌、胰腺癌、类风湿性关节炎、银屑病、结直肠癌、髓样白血病、血液学癌、自身免疫疾病、非霍奇金淋巴瘤或血小板增多症。在一些实施方案中，癌症具有或经鉴定为具有JAK突变。在一些实施方案中，JAK突变是JAK2V617F突变。

[0728] 在一个实施方案中，JAK抑制剂或磷酸鲁索利替尼(化合物A18)以约15-25mg，例如，每日二次的剂量施用。在一些实施方案中，该剂量是约15、20或25mg或约15-20或20-25mg。

[0729] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与脱乙酰酶(DAC)抑制剂帕比司他(Panobinostat)(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，DAC抑制剂是帕比司他(化合物A19)或在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与帕比司他(化合物A19)、在PCT公开号WO 2014/072493中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如小细胞肺癌、呼吸的/胸部癌症、前列腺癌、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征、骨癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统癌症、白血病、HIV/AIDS、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、肾癌、多形性胶质母细胞瘤、髓样白血病、血液学癌、肾癌、非霍奇金淋巴瘤、头颈癌、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征、淋巴瘤(例如，非霍奇金淋巴瘤)、或白血病(例如，髓样白血病)、造血障碍、或肝癌。

[0730] 在一个实施方案中，DAC抑制剂或帕比司他(化合物A19)以约20mg(例如，每日)的剂量施用。

[0731] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与细胞色素P450(例如，11B2)、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，细胞色素

P450(例如,11B2)、醛固酮或血管生成中一者或多者的抑制剂是Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Osilodrostat(化合物A20)或在PCT公开号WO 2007/024945中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如库欣综合征、高血压或心力衰竭。

[0732] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与IAP抑制剂(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US 8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IAP抑制剂是(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利8,552,003中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌或造血障碍。

[0733] 在一个实施方案中,IAP抑制剂或(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在US8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg的剂量施用。在一个实施方案中,化合物A21以约10-3000mg,例如,约20-2400mg、约50-1800mg、约100-1500mg、约200-1200mg、约300-900mg,例如,约600mg、约900mg、约1200mg、约1500mg、约1800mg、约2100mg或约2400mg的剂量(例如,口服剂量)施用。在一个实施方案中,一周一次或每两周一次施用化合物A21。

[0734] 在一个实施方案中,在联合疗法中,口服施用化合物A21。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)在施用(例如,口服施用)化合物A21后至少一、两、三、四、五,六或七天(例如,三天)施用,例如,静脉内施用。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)在施用(例如,口服施用)化合物A21前至少一、两、三、四、五,六或七天(例如,三天)施用,例如,静脉内施用。在又一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)在施用(例如,口服施用)化合物A21的同一天施用,例如,静脉内施用。

[0735] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与Smoothened(SMO)抑制剂、磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,SMO抑制剂是磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与磷酸Sonidegib(化合物A22)、(R)-2-(5-(4-(6-苄基-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-2-甲基哌嗪-1-基)吡嗪-2-基)丙-2-醇(化合物A25)或在PCT公开号WO 2007/131201或WO 2010/007120中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、髓母细胞瘤、小细胞肺癌、前列腺癌、基底细胞癌、胰腺癌或炎症。

[0736] 在某些实施方案中,磷酸Sonidegib(化合物A22)以约20至500mg,例如,约40mg至

400mg、约50mg至300mg或约100mg至200mg，例如，约50mg、100mg、150mg、200mg、250mg或300mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。

[0737] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与Alk抑制剂色瑞替尼(也称作ZYKADIA;化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，Alk抑制剂是色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与色瑞替尼(化合物A23)或在PCT公开号WO 2007/131201中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如非小细胞肺癌或实体瘤，例如，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))、淋巴瘤(例如，间变性大细胞淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤)、炎性肌成纤维细胞性肿瘤(IMT)或神经母细胞瘤。在一些实施方案中，NSCLC是IIIB期或IV期NSCLC，或复发性局部晚期或转移性NSCLC。在一些实施方案中，癌(例如，肺癌、淋巴瘤、炎性肌成纤维细胞性肿瘤或神经母细胞瘤)具有或经鉴定为具有ALK重排或易位，例如，ALK融合。在一个实施方案中，ALK融合是EML4-ALK融合，例如，本文所述的EML4-ALK融合。在另一个实施方案中，ALK融合物是ALK-ROS1融合。在某些实施方案中，癌已经在使用ROS1抑制剂或ALK抑制剂(例如，除化合物A23之外的ALK抑制剂)时进展或对其耐受。在某些实施方案中，癌已经在使用克里唑替时进展或对其耐受。在一个实施方案中，受试者是ALK幼稚型患者，例如，人类患者。在另一个实施方案中，受试者是已经用ALK抑制剂预治疗的患者，例如，人类患者。在另一个实施方案中，受试者是已经用化合物A23预治疗的患者，例如，人类患者。

[0738] 在一个实施方案中，化合物A23和抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)施用至ALK幼稚型患者。在另一个实施方案中，化合物A23和抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)施用至已经用ALK抑制剂预治疗的患者。在又一个实施方案中，化合物A23和抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)施用至已经用化合物A23预治疗的患者。

[0739] 在一个实施方案中，Alk抑制剂或色瑞替尼(化合物A23)以大约750mg，例如，每日一次的剂量施用。

[0740] 在某些实施方案中，化合物A23以约100至1000mg，例如，约150mg至900mg、约200mg至800mg、约300mg至700mg或约400mg至600mg，例如，约150mg、300mg、450mg、600mg或750mg的口服剂量施用。在某些实施方案中，化合物A23以约750mg或更低的，例如，约600mg或更低的，例如，约450mg或更低的口服剂量施用。在某些实施方案中，化合物A23随食物一起施用。在其他实施方案中，剂量在禁食状态下给予。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。在一个实施方案中，每日一次施用化合物A23。在一个实施方案中，化合物A23随食物一起或在禁食状态下以每日约150mg至750mg的口服剂量施用。在一个实施方案中，化合物A23在禁食状态下以每日约750mg的口服剂量施用。在一个实施方案中，化合物A23借助胶囊剂或片剂以每日约750mg的口服剂量施用。在另一个实施方案中，化合物A23借助胶囊剂或片剂以每日约600mg的口服剂量施用。在一个实施方案中，化合物A23借助胶囊剂或片剂以每日约450mg的口服剂量施用。

[0741] 在一个实施方案中，化合物A23以约450mg的剂量施用并且纳武单抗以约3mg/kg的剂量施用。在另一个实施方案中，化合物A23的剂量是600mg并且纳武单抗的剂量是3mg/kg。

在一个实施方案中,化合物A23随低脂餐食一起施用。

[0742] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与JAK和/或CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,JAK和/或CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在美国专利8,415,355或美国专利8,685,980中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)或在US 8,415,355或US 8,685,980中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如淋巴瘤、神经系统癌症、黑素瘤、乳腺癌或实体瘤,例如肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))。

[0743] 在一个实施方案中,JAK和/或CDK4/6抑制剂或7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A24)以大约200-600mg(例如,每日)的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约200、300、400、500或600mg或约200-300、300-400、400-500或500-600mg的剂量施用。

[0744] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与催乳素受体(PRLR)抑制剂,如美国专利号7,867,493中公开的人单克隆抗体分子(化合物A26))组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PRLR抑制剂是在US7,867,493中公开的人单克隆抗体(化合物A26)。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与美国专利7,867,493中描述的人单克隆抗体分子(化合物A26)组合使用,以治疗疾病,如癌症,前列腺癌或乳腺癌。US 7,867,493中公开的示例性PRLR抗体包括chXHA.06.642、chXHA.06.275、he.06.642-1、he.06.642-2、he.06.275-1、he.06.275-2、he.06.275-3、he.06.275-4、XPA.06.128、XPA.06.129、XPA.06.130、XPA.06.131、XPA.06.141、XPA.06.147、XPA.06.148、XPA.06.158、XPA.06.159、XPA.06.163、XPA.06.167、XPA.06.171、XPA.06.178、XPA.06.181、XPA.06.192、XPA.06.202、XPA.06.203、XPA.06.206、XPA.06.207、XPA.06.210、XPA.06.212、XPA.06.217、XPA.06.219、XPA.06.229、XPA.06.233、XPA.06.235、XPA.06.239、XPA.06.145、XHA.06.567、XHA.06.642、XHA.06.983、XHA.06.275、XHA.06.189或XHA.06.907。

[0745] 在一些实施方案中,化合物A26是一种分离的抗体,所述抗体结合PRLR的胞外结构域并且包含(a)在SEQ ID NO:88的氨基酸序列的位置24至38、位置54至60和位置93至101处所述的互补决定区(CDR),如US 7,867,493中公开;和(b)在SEQ ID NO:90的位置31至35、位置50至66和99至113处所述的CDR,如US 7,867,493中公开。

[0746] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与PIM激酶抑制剂N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,PIM激酶抑制剂是N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO 2010/026124中公开的化合物。

在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与N-(4-((1R,3S,5S)-3-氨基-5-甲基环己基)吡啶-3-基)-6-(2,6-二氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(化合物A27)或在PCT公开号WO2010/026124中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征、髓样白血病或非霍奇金淋巴瘤。

[0747] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与Wnt信号传导抑制剂2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO 2010/101849中公开的化合物。在一个实施方案中,Wnt信号传导抑制剂是2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)或在PCT公开号WO2010/101849中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如实体瘤(例如,头颈癌、鳞状细胞癌、乳腺癌、胰腺癌或结肠癌)。

[0748] 在某些实施方案中,2-(2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(化合物A28)以约1至50mg,例如,约2mg至45mg、约3mg至40mg、约5mg至35mg、5mg至10mg或约10mg至30mg,例如,约2mg、5mg、10mg、20mg、30mg或40mg的剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。

[0749] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与BRAF抑制剂Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BRAF抑制剂是Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Encorafenib(化合物A29)或在PCT公开号WO 2011/025927中公开的化合物组合使用以治疗疾病如肺癌(例如,非小细胞肺癌(NSCLC),黑素瘤(例如,晚期黑素瘤),甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌),或结直肠癌。在一些实施方案中,癌具有或经鉴定为具有BRAF突变(例如,BRAF V600E突变)、BRAF野生型、KRAS野生型或激活性KRAS突变。癌可以处于早期、中期或晚期。

[0750] 在一个实施方案中,BRAF抑制剂或Encorafenib(化合物A29)以约200-300、200-400或300-400mg(例如,每日)的剂量施用。在一个实施方案中,化合物以约200、约300或约400mg的剂量施用。

[0751] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与CDK4/6抑制剂7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与7-环戊基-N,N-二甲基-2-

((5-((1R、6S)-9-甲基-4-氧代-3,9-二偶氮双环并[4.2.1]壬-3-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(化合物A30)或在PCT公开号WO 2011/101409中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、套细胞淋巴瘤、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、黑素瘤、鳞状细胞食管癌或乳腺癌。

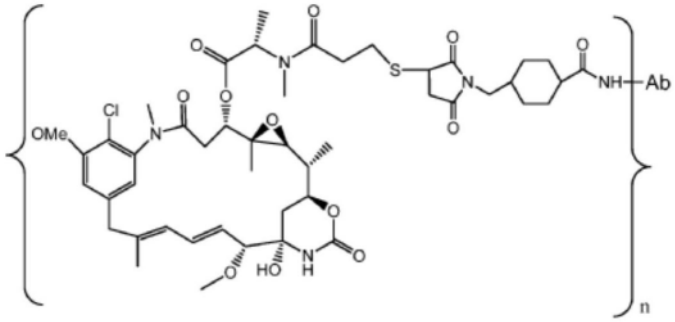
[0752] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与HER3抑制剂化合物A31或在PCT公开号WO 2012/022814中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,HER3抑制剂是化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A31或在PCT公开WO 2012/022814中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如胃癌、食管癌、头颈癌、鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌(例如,转移性乳腺癌)或消化道/胃肠道癌。

[0753] 在一些实施方案中,化合物A31是人单克隆抗体分子。在一些实施方案中,化合物A31是一种抗HER3单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含1、2、3、4、5或6个根据Kabat或Chothia的CDR、在U.S.8,735,551的表1中的任何抗体的VH和/或VL。在一个实施方案中,抗HER3单克隆抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:141的VH和SEQ ID NO:140的VL,如U.S.8,735,551中所述。

[0754] 在一个实施方案中,HER3抑制剂或化合物A31以约3、10、20或40mg/kg(例如,每周一次(QW))的剂量施用。在一个实施方案中,该化合物以约3-10、10-20或20-40mg/kg的剂量施用。

[0755] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与FGFR2和/或FGFR4抑制剂-化合物A32或在公布的PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物(例如,针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb 12425)组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,FGFR2和/或FGFR4抑制剂是化合物A32或在公布PCT公开号WO 2014/160160中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A32或如表6中所述的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症、胃癌、乳腺癌、横纹肌肉瘤、肝癌、肾上腺癌、肺癌、食管癌、结肠癌或子宫内膜癌。

[0756] 在一些实施方案中,化合物A32是针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,例如,mAb 12425。在一些实施方案中,化合物A32是一种针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,其包含1、2、3、4、5或6个根据Kabat或Chothia的CDR、在WO 2014/160160的表1中的任何抗体的VH和/或VL。在一些实施方案中,化合物A32是针对FGFR2和/或FGFR4的抗体分子药物缀合物,其包含接头N-琥珀酰亚胺基-4-(马来酰亚胺甲基)环己烷羧化物(SMCC)和酬载$^{N2'}$-去乙酰基-$N^{2'}$-(3-巯基-1-氧代丙基)-美坦辛(DM1)。在一些实施方案中,化合物A32是具有以下式的抗体分子药物缀合物:

[0757] 

[0758] 其中Ab是抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:1、21、41、61、81或101的重链CDR1、SEQ ID NO:2、22、42、62、82或102的重链CDR2、SEQ ID NO:3、23、43、63、83或103的重链CDR3以及SEQ ID NO:11、31、51、71、91或111的轻链CDR1、SEQ ID NO:12、32、52、72、92或112的轻链CDR2、SEQ ID NO:13、33、53、73、93或113的轻链CDR3，其中CDR根据Kabat定义限定；并且n是1至10，例如，如WO 2014/160160的权利要求29中公开。

[0759] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如，针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，M-CSF抑制剂是化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与化合物A33或如PCT公开号WO 2004/045532中所述的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、前列腺癌、乳腺癌或色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS)。

[0760] 在一些实施方案中，化合物A33是针对M-CSF的单克隆抗体分子或其片段(例如，Fab片段)。在一些实施方案中，化合物A33是结合至与单克隆抗体5H4(ATCC登录号HB10027)相同的表位的单克隆抗体或Fab片段，例如，如WO 2004/045532中所述。在一些实施方案中，化合物A33是与单克隆抗体5H4(ATCC登录号HB10027)竞争结合至M-CSF的单克隆抗体或其Fab片段，例如，如WO 2004/045532中所述。在一些实施方案中，化合物A33是包含单克隆抗体5H4(ATCC登录号HB10027)的1、2、3、4、5或6个CDR的单克隆抗体或Fab片段，例如，如WO 2004/045532中所述。在实施方案中，M-CSF抑制剂或化合物A33以约10mg/kg的平均剂量施用。

[0761] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与MEK抑制剂Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，MEK抑制剂是Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与Binimetinib(化合物A34)或在PCT公开号WO 2003/077914中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如非小细胞肺癌、多系统遗传病、黑素瘤、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤或肾细胞癌、多系统遗传病、胃癌、结直肠癌、消化道/胃肠道癌、类风湿性关节炎或结直肠癌。在一些实施方案中，癌具有或经鉴定为具有KRAS突变。

[0762] 在一个实施方案中，MEK抑制剂或Binimetinib(化合物A34)以约45mg(例如，每日二次)的剂量施用。

[0763] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与c-KIT、组胺释放、Flt3(例如，FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，抑制剂是米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物。在一个实施方案中，c-KIT、组胺释放、Flt3(例如，FLK2/STK1)或PKC中一者或多者的抑制剂是米哚妥林。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与米哚妥林(化合物A35)或在PCT公开号WO 2003/037347中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、结直肠癌、髓样白血病、脊髓发育不良综合征、年龄相关性黄斑退化、糖尿病并发症或皮肤疾病。

[0764] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与TOR抑制剂(例如，mTOR抑制剂)依维莫司(也称作AFINITOR;化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病)。在一个实施方案中，TOR抑制剂是依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与依维莫司(化合物A36)组合使用，以治疗疾病如间质性肺病、小细胞肺癌、呼吸的/胸部癌症、前列腺癌、多发性骨髓瘤、肉瘤、年龄相关性黄斑变性、骨癌、结节性硬化、肺癌(例如，非小细胞肺癌(例如，伴鳞状和/或非鳞状组织学结构的NSCLC)、黑素瘤(例如，晚期黑素瘤)、消化道/胃肠道癌、胃癌、前列腺癌、血液恶性肿瘤，例如，淋巴瘤或白血病、内分泌癌、淋巴瘤、神经系统的疾病、星形细胞瘤、宫颈癌、神经系统癌症、白血病、免疫疾病、移植排斥、胃癌、黑素瘤、癫痫、乳腺癌或膀胱癌。

[0765] 在一个实施方案中，TOR抑制剂或依维莫司(化合物A36)以约2.5-20mg/日的剂量施用。在一个实施方案中，该化合物以约2.5、5、10或20mg/日，例如，约2.5-5、5-10或10-20mg/日的剂量施用。

[0766] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂是1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、黑素瘤或实体瘤。

[0767] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂二门冬氨酸帕瑞肽(也称作SIGNIFOR;化合物A38)或在PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，生长抑素激动剂和/或生长激素释放抑制剂是二门冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在

PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与二门冬氨酸帕瑞肽(化合物A38)或在PCT公开号WO 2002/010192或美国专利号7,473,761中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如前列腺癌、内分泌癌、神经系统癌症、皮肤癌(例如，黑素瘤)、胰腺癌、肝癌、库欣综合征、肠胃病、肢端肥大症、肝和胆管疾病或肝硬化。

[0768] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与信号转导调节物和/或血管生成抑制剂多韦替尼(Dovitinib)(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，信号转导调节物和/或血管生成抑制剂是多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与多韦替尼(化合物A39)或在PCT公开号WO 2009/115562中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症、呼吸道/胸腔癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌、内分泌癌或神经系统遗传病。

[0769] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与EGFR抑制剂(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物组合使用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，EGFR抑制剂是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物组合使用，以治疗疾病如癌症，例如，实体瘤，例如，肺癌(例如，非小细胞肺癌(NSCLC))。

[0770] 在一个实施方案中，EGFR抑制剂或(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)以150-250mg(例如，每日)的剂量施用。在一个实施方案中，该化合物以约150、200或250mg或约150-200或200-250mg的剂量施用。在某些实施方案中，化合物A40以约50至500mg，例如，约100mg至400mg、约150mg至350mg或约200mg至300mg，例如，约100mg、150mg或200mg的口服剂量施用。给药方案可以从例如每隔1日变动至每日1次、2次或一日3次。在一个实施方案中，化合物A40以约100至200mg，例如，约150mg的口服剂量一日一次施用。

[0771] 在另一个实施方案中，单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与ALK抑制剂N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合物组合施用，以治疗疾病，例如，本文所述的疾病。在一个实施方案中，ALK抑制剂是N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合物。在一个实施方案中，PD-L1抗体分子与N^6-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-N^4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺(化合物A42)或在PCT公开号WO 2008/073687中公开的化合

物组合使用,以治疗疾病如癌症、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、非小细胞肺癌(NSCLC)或神经母细胞瘤。

[0772] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与IGF-1R抑制剂3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)或5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IGF-1R抑制剂是3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与3-(4-(4-((5-氯-4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-5-氟-2-甲基苯基)哌啶-1-基)硫杂环丁烷1,1-二氧化物(化合物A43)、5-氯-N^2-(2-氟-5-甲基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A44)、5-氯-N2-(4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-氟-5-甲基苯基)-N^4-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺(化合物A45)或在PCT公开号WO 2010/002655中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或肉瘤。

[0773] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与P-糖蛋白1抑制剂Valspodar(也称作AMDRAY;化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,P-糖蛋白1抑制剂是Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与Valspodar(化合物A46)或在EP 296122中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症或耐药性肿瘤。

[0774] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与一种或多种VEGFR抑制剂,琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物组合施用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,VEGFR抑制剂是琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物组合使用,以治疗癌症。

[0775] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与IDH抑制剂或在WO 2014/141104中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,IDH抑制剂是化合物A48或PCT公开号WO 2014/141104中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A48和WO 2014/141104中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0776] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与BCL-ABL抑制剂(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)

苯基)-6-(3-羟吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺(化合物A49)或在PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,BCL-ABL抑制剂是化合物A49或在PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-羟吡咯烷-1-基)-5-(1H-吡唑-5-基)烟酰胺(化合物A49)或PCT公开号WO 2013/171639、WO 2013/171640、WO 2013/171641或WO 2013/171642中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0777] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与c-RAF抑制剂或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,c-RAF抑制剂是化合物A50或在PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A50或PCT公开号WO 2014/151616中公开的化合物组合使用以治疗疾病如癌症。

[0778] 在另一个实施方案中,单独或与一种或多种其他免疫调节剂组合的抗PD-L1抗体分子(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)与ERK1/2ATP竞争性抑制剂或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913中公开的化合物组合使用,以治疗疾病,例如,本文所述的疾病。在一个实施方案中,ERK1/2ATP竞争性抑制剂是化合物A51或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913或PCT公开号WO 2015/066188中公开的化合物。在一个实施方案中,PD-L1抗体分子与化合物A51或在国际专利申请号PCT/US 2014/062913或PCT公开号WO 2015/066188中公开的化合物组合使用,以治疗疾病如癌症。

[0779] 在一些实施方案中,PD-L1抗体分子与选自化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29和化合物A33的一种或多种物质组合施用。

[0780] 在一些实施方案中,PD-L1抗体分子与在免疫细胞测定法中(例如,在huMLR测定法、T细胞增殖测定法和B细胞增殖测定法的一者或多者中)具有已知活性的抗癌药组合施用。下文描述了示例性测定法。基于所述测定法,可以计算每种测试药物的IC_{50}。在实施方案中,抗癌药例如具有0-1μM、1-4μM或大于4μM,例如,4-10μM或4-20μM的IC_{50}。在实施方案中,第二治疗剂选自以下一者或多者:化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48和化合物49。

[0781] 在一些实施方案中,化合物A28(或与化合物A28相关的化合物)以大约5-10或10-30mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A22(或与化合物A22相关的化合物)以约200mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A17(或与化合物A17相关的化合物)以大约400-600mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A16(或与A16化合物相关的化合物)以大约400-600mg PO qDay的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A29(或与化合物A29相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A24(或与化合物A24相关的化合物)以大约200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A23(色瑞替尼)(或与色瑞替尼相关的化合物)以大约750mg每日一次的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A8(或与化合物A8相关的化合物)以大约200-400或300-400mg的剂量施用。在一些实施方案中,化合物A5(或与化合物A5相关的化合物)以大约100-125mg的剂量施用。在一些实

施方案中，化合物A6(或与化合物A6相关的化合物)以约100mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A1(或与化合物A1相关的化合物)以大约200-300或200-600mg的剂量施用。在一些实施方案中，化合物A40(或与化合物A40相关的化合物)以大约150-250mg的剂量施用。在实施方案中，化合物A10(或与化合物A10相关的化合物)以大约400至700mg的剂量施用，例如，每周施用3次，使用2周和停用1周。在实施方案中，BCR-ABL抑制剂以大约20mg每日两次-80mg每日两次的剂量施用。

[0782] 下文提供示例性huMLR测定法和B细胞或T细胞增殖测定法。

[0783] 人混合淋巴细胞反应

[0784] 混合淋巴细胞反应(MLR)是一种功能测定法，其测量来自一名个体(应答者)的淋巴细胞对来自另一名个体(刺激者)的淋巴细胞的增殖反应。为了进行同种异型MLR，来自三名供者的外周血单个核细胞(PBMC)从HLA型未知的暗黄覆盖层(来自Bern and Aarau，瑞士的Kantonspital Blutspendezentrum)分离。在0.2mL含有RPMI 1640 GlutaMAX™连同10％胎牛血清(FCS)、100U青霉素/100μg链霉素、50μM 2-巯基乙醇的培养基中以$2x10^5$制备细胞。通过按1:1比率混合来自两名不同供者的PBMC，建立各个双向反应，并且在存在或不存在测试化合物的8点浓度范围下，在平底96孔组织培养板中于37℃，5％CO_2一式三份进行6天共培养。细胞用^{3}H-TdR(1μCi/0.2mL)脉冲标记最后培养的16小时并且使用掺入的放射性活度作为细胞增殖的度量。对每种化合物计算抑制50％最大huMLR反应的浓度(IC_{50})。使用环孢菌素作为huMLR抑制作用的阳性对照。

[0785] 人B细胞增殖测定法

[0786] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受负向B细胞分离。在平底96孔培养板中，将B细胞以$9x10^4$个/孔的浓度重悬于培养基(RPMI 1640、HEPES、10％FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1 x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下，通过人抗IgM抗体分子(30μg/mL)和IL-4(75ng/mL)或通过CD40配体(3μg/mL)和IL-4(75ng/mL)进行B细胞刺激。在37℃、10％CO_2培养72小时后，将细胞用^{3}H-TdR(1μCi/孔)脉冲标记最后培养6小时。随后收获B细胞并使用闪烁计数器测量胸苷的掺入。计算每种重复处理的均值并且将这些数据在XLfit 4中作图以确定相应的IC_{50}值。

[0787] 人T细胞增殖测定法

[0788] 通过Ficoll-Paque密度梯度从人血新鲜分离PBMC并使其接受T细胞负向分离。在平底96孔培养板中，将T细胞以$8x10^4$个/孔的浓度配制于培养基(RPMI 1640、HEPES、10％FCS、50μg/mL庆大霉素、50μM 2-巯基乙醇、1 x ITS(胰岛素、转铁蛋白和亚硒酸钠)、1x非必需氨基酸)中。在存在或不存在测试化合物的7点浓度范围下，通过人抗CD3抗体分子(10μg/mL)或通过人抗CD3抗体分子(5μg/mL)和抗CD28抗体分子(1μg/mL)进行T细胞刺激。在37℃、10％CO_2培养72小时后，将细胞用^{3}H-TdR(1μCi/孔)脉冲标记最后培养6小时。通过胸苷的掺入测量细胞增殖，从而允许确定每种测试化合物的IC_{50}。

[0789] 抗原呈递组合、效应细胞组合和抗肿瘤免疫抑制组合的示例性组合

[0790] 本文中提供来自抗原-呈递类别(A)，效应细胞类别(B)，和抗肿瘤免疫抑制类别(C)当中两者或更多者的治疗剂的示例性组合。

[0791]

	A = *抗原-呈递*	B = *效应细胞*	C = *抗肿瘤免疫抑制*
1	STING 激动剂	GITR 激动剂	PD-1 抑制剂
2	TLR 激动剂	PD-1 抑制剂	PD-L1 抑制剂
3	TIM-3 调节物	PD-L1 抑制剂	LAG-3 抑制剂
4	VEGFR 抑制剂	IAP 抑制剂	TIM-3 抑制剂
5	c-MET 抑制剂	EGFR 抑制剂	GITR 抑制剂
6	TGFb 抑制剂	mTOR 抑制剂	CSF-1/1R 抑制剂
7	IDO/TDO 抑制剂	IL-15 激动剂	IL-17 抑制剂
8	A2AR 拮抗剂	CTLA-4 抑制剂	IL-1β 抑制剂
9	溶瘤性病毒	双特异性 T 细胞结合者	CXCR2 抑制剂
10	支架疫苗	CD40 激动剂	PI3K-γ, -δ 抑制剂
11	双特异性 T 细胞衔接体	OX40 激动剂	BAFF-R 抑制剂
12		CD27 激动剂	MALT-1/BTK 抑制剂
13			JAK 抑制剂

[0792]

14			CRTH2 抑制剂
15			VEGFR 抑制剂
16			IL-15 激动剂
17			抗 TGFb 抑制剂
18			IDO/TDO 抑制剂
19			A2AR 拮抗剂
20			CTLA-4 抑制剂
21			PFKFB3 抑制剂

[0793] 在一些实施方案中，本发明的组合包括以下一种或多种：

[0794] A1B1,A1B2,A1B3,A1B4,A1B5,A1B6,A1B7,A1B8,A1B9,A1B10,A1B11,A1B12,A2B1,A2B2,A2B3,A2B4,A2B5,A2B6,A2B7,A2B8,A2B9,A2B10,A2B11,A2B12,A3B1,A3B2,A3B3,A3B4,A3B5,A3B6,A3B7,A3B8,A3B9,A3B10,A3B11,A3B12,A4B1,A4B2,A4B3,A4B4,A4B5,A4B6,A4B7,A4B8,A4B9,A4B10,A4B11,A4B12,A5B1,A5B2,A5B3,A5B4,A5B5,A5B6,A5B7,A5B8,A5B9,A5B10,A5B11,A5B12,A6B1,A6B2,A6B3,A6B4,A6B5,A6B6,A6B7,A6B8,A6B9,A6B10,A6B11,A6B12,A7B1,A7B2,A7B3,A7B4,A7B5,A7B6,A7B7,A7B8,A7B9,A7B10,A7B11,

A7B12,A8B1,A8B2,A8B3,A8B4,A8B5,A8B6,A8B7,A8B8,A8B9,A8B10,A8B11,A8B12,A9B1,A9B2,A9B3,A9B4,A9B5,A9B6,A9B7,A9B8,A9B9,A9B10,A9B11,A9B12,A10B1,A10B2,A10B3,A10B4,A10B5,A10B6,A10B7,A10B8,A10B9,A10B10,A10B11,A10B12,A11B1,A11B2,A11B3,A11B4,A11B5,A11B6,A11B7,A11B8,A11B9,A11B10,A11B11,A11B12,A1C1,A1C2,A1C3,A1C4,A1C5,A1C6,A1C7,A1C8,A1C9,A1C10,A1C11,A1C12,A1C13,A1C14,A1C15,A1C16,A1C17,A1C18,A1C19,A1C20,A1C21,A2C1,A2C2,A2C3,A2C4,A2C5,A2C6,A2C7,A2C8,A2C9,A2C10,A2C11,A2C12,A2C13,A2C14,A2C15,A2C16,A2C17,A2C18,A2C19,A2C20,A2C21,A3C1,A3C2,A3C3,A3C4,A3C5,A3C6,A3C7,A3C8,A3C9,A3C10,A3C11,A3C12,A3C13,A3C14,A3C15,A3C16,A3C17,A3C18,A3C19,A3C20,A3C21,A4C1,A4C2,A4C3,A4C4,A4C5,A4C6,A4C7,A4C8,A4C9,A4C10,A4C11,A4C12,A4C13,A4C14,A4C15,A4C16,A4C17,A4C18,A4C19,A4C20,A4C21,A5C1,A5C2,A5C3,A5C4,A5C5,A5C6,A5C7,A5C8,A5C9,A5C10,A5C11,A5C12,A5C13,A5C14,A5C15,A5C16,A5C17,A5C18,A5C19,A5C20,A5C21,A6C1,A6C2,A6C3,A6C4,A6C5,A6C6,A6C7,A6C8,A6C9,A6C10,A6C11,A6C12,A6C13,A6C14,A6C15,A6C16,A6C17,A6C18,A6C19,A6C20,A6C21,A7C1,A7C2,A7C3,A7C4,A7C5,A7C6,A7C7,A7C8,A7C9,A7C10,A7C11,A7C12,A7C13,A7C14,A7C15,A7C16,A7C17,A7C18,A7C19,A7C20,A7C21,A8C1,A8C2,A8C3,A8C4,A8C5,A8C6,A8C7,A8C8,A8C9,A8C10,A8C11,A8C12,A8C13,A8C14,A8C15,A8C16,A8C17,A8C18,A8C19,A8C20,A8C21,A9C1,A9C2,A9C3,A9C4,A9C5,A9C6,A9C7,A9C8,A9C9,A9C10,A9C11,A9C12,A9C13,A9C14,A9C15,A9C16,A9C17,A9C18,A9C19,A9C20,A9C21,A10C1,A10C2,A10C3,A10C4,A10C5,A10C6,A10C7,A10C8,A10C9,A10C10,A10C11,A10C12,A10C13,A10C14,A10C15,A10C16,A10C17,A10C18,A10C19,A10C20,A10C21,A11C1,A11C2,A11C3,A11C4,A11C5,A11C6,A11C7,A11C8,A11C9,A11C10,A11C11,A11C12,A11C13,A11C14,A11C15,A11C16,A11C17,A11C18,A11C19,A11C20,A11C21,B1C1,B1C2,B1C3,B1C4,B1C5,B1C6,B1C7,B1C8,B1C9,B1C10,B1C11,B1C12,B1C13,B1C14,B1C15,B1C16,B1C17,B1C18,B1C19,B1C20,B1C21,B2C1,B2C2,B2C3,B2C4,B2C5,B2C6,B2C7,B2C8,B2C9,B2C10,B2C11,B2C12,B2C13,B2C14,B2C15,B2C16,B2C17,B2C18,B2C19,B2C20,B2C21,B3C1,B3C2,B3C3,B3C4,B3C5,B3C6,B3C7,B3C8,B3C9,B3C10,B3C11,B3C12,B3C13,B3C14,B3C15,B3C16,B3C17,B3C18,B3C19,B3C20,B3C21,B4C1,B4C2,B4C3,B4C4,B4C5,B4C6,B4C7,B4C8,B4C9,B4C10,B4C11,B4C12,B4C13,B4C14,B4C15,B4C16,B4C17,B4C18,B4C19,B4C20,B4C21,B5C1,B5C2,B5C3,B5C4,B5C5,B5C6,B5C7,B5C8,B5C9,B5C10,B5C11,B5C12,B5C13,B5C14,B5C15,B5C16,B5C17,B5C18,B5C19,B5C20,B5C21,B6C1,B6C2,B6C3,B6C4,B6C5,B6C6,B6C7,B6C8,B6C9,B6C10,B6C11,B6C12,B6C13,B6C14,B6C15,B6C16,B6C17,B6C18,B6C19,B6C20,B6C21,B7C1,B7C2,B7C3,B7C4,B7C5,B7C6,B7C7,B7C8,B7C9,B7C10,B7C11,B7C12,B7C13,B7C14,B7C15,B7C16,B7C17,B7C18,B7C19,B7C20,B7C21,B8C1,B8C2,B8C3,B8C4,B8C5,B8C6,B8C7,B8C8,B8C9,B8C10,B8C11,B8C12,B8C13,B8C14,B8C15,B8C16,B8C17,B8C18,B8C19,B8C20,B8C21,B9C1,B9C2,B9C3,B9C4,B9C5,B9C6,B9C7,B9C8,B9C9,B9C10,B9C11,B9C12,B9C13,B9C14,B9C15,B9C16,B9C17,B9C18,B9C19,B9C20,B9C21,B10C1,B10C2,B10C3,B10C4,B10C5,B10C6,B10C7,B10C8,B10C9,B10C10,B10C11,B10C12,B10C13,B10C14,B10C15,B10C16,B10C17,B10C18,B10C19,B10C20,B10C21,B11C1,B11C2,B11C3,B11C4,B11C5,B11C6,B11C7,B11C8,B11C9,B11C10,B11C11,B11C12,B11C13,B11C14,B11C15,B11C16,B11C17,B11C18,B11C19,

B11C20,B11C21,B12C1,B12C2,B12C3,B12C4,B12C5,B12C6,B12C7,B12C8,B12C9,B12C10,B12C11,B12C12,B12C13,B12C14,B12C15,B12C16,B12C17,B12C18,B12C19,B12C20,B12C21,A1B1C1,A1B1C2,A1B1C3,A1B1C4,A1B1C5,A1B1C6,A1B1C7,A1B1C8,A1B1C9,A1B1C10,A1B1C11,A1B1C12,A1B1C13,A1B1C14,A1B1C15,A1B1C16,A1B1C17,A1B1C18,A1B1C19,A1B1C20,A1B1C21,A1B2C1,A1B2C2,A1B2C3,A1B2C4,A1B2C5,A1B2C6,A1B2C7,A1B2C8,A1B2C9,A1B2C10,A1B2C11,A1B2C12,A1B2C13,A1B2C14,A1B2C15,A1B2C16,A1B2C17,A1B2C18,A1B2C19,A1B2C20,A1B2C21,A1B3C1,A1B3C2,A1B3C3,A1B3C4,A1B3C5,A1B3C6,A1B3C7,A1B3C8,A1B3C9,A1B3C10,A1B3C11,A1B3C12,A1B3C13,A1B3C14,A1B3C15,A1B3C16,A1B3C17,A1B3C18,A1B3C19,A1B3C20,A1B3C21,A1B4C1,A1B4C2,A1B4C3,A1B4C4,A1B4C5,A1B4C6,A1B4C7,A1B4C8,A1B4C9,A1B4C10,A1B4C11,A1B4C12,A1B4C13,A1B4C14,A1B4C15,A1B4C16,A1B4C17,A1B4C18,A1B4C19,A1B4C20,A1B4C21,A1B5C1,A1B5C2,A1B5C3,A1B5C4,A1B5C5,A1B5C6,A1B5C7,A1B5C8,A1B5C9,A1B5C10,A1B5C11,A1B5C12,A1B5C13,A1B5C14,A1B5C15,A1B5C16,A1B5C17,A1B5C18,A1B5C19,A1B5C20,A1B5C21,A1B6C1,A1B6C2,A1B6C3,A1B6C4,A1B6C5,A1B6C6,A1B6C7,A1B6C8,A1B6C9,A1B6C10,A1B6C11,A1B6C12,A1B6C13,A1B6C14,A1B6C15,A1B6C16,A1B6C17,A1B6C18,A1B6C19,A1B6C20,A1B6C21,A1B7C1,A1B7C2,A1B7C3,A1B7C4,A1B7C5,A1B7C6,A1B7C7,A1B7C8,A1B7C9,A1B7C10,A1B7C11,A1B7C12,A1B7C13,A1B7C14,A1B7C15,A1B7C16,A1B7C17,A1B7C18,A1B7C19,A1B7C20,A1B7C21,A1B8C1,A1B8C2,A1B8C3,A1B8C4,A1B8C5,A1B8C6,A1B8C7,A1B8C8,A1B8C9,A1B8C10,A1B8C11,A1B8C12,A1B8C13,A1B8C14,A1B8C15,A1B8C16,A1B8C17,A1B8C18,A1B8C19,A1B8C20,A1B8C21,A1B9C1,A1B9C2,A1B9C3,A1B9C4,A1B9C5,A1B9C6,A1B9C7,A1B9C8,A1B9C9,A1B9C10,A1B9C11,A1B9C12,A1B9C13,A1B9C14,A1B9C15,A1B9C16,A1B9C17,A1B9C18,A1B9C19,A1B9C20,A1B9C21,A1B10C1,A1B10C2,A1B10C3,A1B10C4,A1B10C5,A1B10C6,A1B10C7,A1B10C8,A1B10C9,A1B10C10,A1B10C11,A1B10C12,A1B10C13,A1B10C14,A1B10C15,A1B10C16,A1B10C17,A1B10C18,A1B10C19,A1B10C20,A1B10C21,A1B11C1,A1B11C2,A1B11C3,A1B11C4,A1B11C5,A1B11C6,A1B11C7,A1B11C8,A1B11C9,A1B11C10,A1B11C11,A1B11C12,A1B11C13,A1B11C14,A1B11C15,A1B11C16,A1B11C17,A1B11C18,A1B11C19,A1B11C20,A1B11C21,A1B12C1,A1B12C2,A1B12C3,A1B12C4,A1B12C5,A1B12C6,A1B12C7,A1B12C8,A1B12C9,A1B12C10,A1B12C11,A1B12C12,A1B12C13,A1B12C14,A1B12C15,A1B12C16,A1B12C17,A1B12C18,A1B12C19,A1B12C20,A1B12C21,A2B1C1,A2B1C2,A2B1C3,A2B1C4,A2B1C5,A2B1C6,A2B1C7,A2B1C8,A2B1C9,A2B1C10,A2B1C11,A2B1C12,A2B1C13,A2B1C14,A2B1C15,A2B1C16,A2B1C17,A2B1C18,A2B1C19,A2B1C20,A2B1C21,A2B2C1,A2B2C2,A2B2C3,A2B2C4,A2B2C5,A2B2C6,A2B2C7,A2B2C8,A2B2C9,A2B2C10,A2B2C11,A2B2C12,A2B2C13,A2B2C14,A2B2C15,A2B2C16,A2B2C17,A2B2C18,A2B2C19,A2B2C20,A2B2C21,A2B3C1,A2B3C2,A2B3C3,A2B3C4,A2B3C5,A2B3C6,A2B3C7,A2B3C8,A2B3C9,A2B3C10,A2B3C11,A2B3C12,A2B3C13,A2B3C14,A2B3C15,A2B3C16,A2B3C17,A2B3C18,A2B3C19,A2B3C20,A2B3C21,A2B4C1,A2B4C2,A2B4C3,A2B4C4,A2B4C5,A2B4C6,A2B4C7,A2B4C8,A2B4C9,A2B4C10,A2B4C11,A2B4C12,A2B4C13,A2B4C14,A2B4C15,A2B4C16,A2B4C17,A2B4C18,A2B4C19,A2B4C20,A2B4C21,A2B5C1,A2B5C2,A2B5C3,A2B5C4,A2B5C5,A2B5C6,A2B5C7,A2B5C8,A2B5C9,A2B5C10,A2B5C11,A2B5C12,A2B5C13,A2B5C14,A2B5C15,

A2B5C16,A2B5C17,A2B5C18,A2B5C19,A2B5C20,A2B5C21,A2B6C1,A2B6C2,A2B6C3,A2B6C4,A2B6C5,A2B6C6,A2B6C7,A2B6C8,A2B6C9,A2B6C10,A2B6C11,A2B6C12,A2B6C13,A2B6C14,A2B6C15,A2B6C16,A2B6C17,A2B6C18,A2B6C19,A2B6C20,A2B6C21,A2B7C1,A2B7C2,A2B7C3,A2B7C4,A2B7C5,A2B7C6,A2B7C7,A2B7C8,A2B7C9,A2B7C10,A2B7C11,A2B7C12,A2B7C13,A2B7C14,A2B7C15,A2B7C16,A2B7C17,A2B7C18,A2B7C19,A2B7C20,A2B7C21,A2B8C1,A2B8C2,A2B8C3,A2B8C4,A2B8C5,A2B8C6,A2B8C7,A2B8C8,A2B8C9,A2B8C10,A2B8C11,A2B8C12,A2B8C13,A2B8C14,A2B8C15,A2B8C16,A2B8C17,A2B8C18,A2B8C19,A2B8C20,A2B8C21,A2B9C1,A2B9C2,A2B9C3,A2B9C4,A2B9C5,A2B9C6,A2B9C7,A2B9C8,A2B9C9,A2B9C10,A2B9C11,A2B9C12,A2B9C13,A2B9C14,A2B9C15,A2B9C16,A2B9C17,A2B9C18,A2B9C19,A2B9C20,A2B9C21,A2B10C1,A2B10C2,A2B10C3,A2B10C4,A2B10C5,A2B10C6,A2B10C7,A2B10C8,A2B10C9,A2B10C10,A2B10C11,A2B10C12,A2B10C13,A2B10C14,A2B10C15,A2B10C16,A2B10C17,A2B10C18,A2B10C19,A2B10C20,A2B10C21,A2B11C1,A2B11C2,A2B11C3,A2B11C4,A2B11C5,A2B11C6,A2B11C7,A2B11C8,A2B11C9,A2B11C10,A2B11C11,A2B11C12,A2B11C13,A2B11C14,A2B11C15,A2B11C16,A2B11C17,A2B11C18,A2B11C19,A2B11C20,A2B11C21,A2B12C1,A2B12C2,A2B12C3,A2B12C4,A2B12C5,A2B12C6,A2B12C7,A2B12C8,A2B12C9,A2B12C10,A2B12C11,A2B12C12,A2B12C13,A2B12C14,A2B12C15,A2B12C16,A2B12C17,A2B12C18,A2B12C19,A2B12C20,A2B12C21,A3B1C1,A3B1C2,A3B1C3,A3B1C4,A3B1C5,A3B1C6,A3B1C7,A3B1C8,A3B1C9,A3B1C10,A3B1C11,A3B1C12,A3B1C13,A3B1C14,A3B1C15,A3B1C16,A3B1C17,A3B1C18,A3B1C19,A3B1C20,A3B1C21,A3B2C1,A3B2C2,A3B2C3,A3B2C4,A3B2C5,A3B2C6,A3B2C7,A3B2C8,A3B2C9,A3B2C10,A3B2C11,A3B2C12,A3B2C13,A3B2C14,A3B2C15,A3B2C16,A3B2C17,A3B2C18,A3B2C19,A3B2C20,A3B2C21,A3B3C1,A3B3C2,A3B3C3,A3B3C4,A3B3C5,A3B3C6,A3B3C7,A3B3C8,A3B3C9,A3B3C10,A3B3C11,A3B3C12,A3B3C13,A3B3C14,A3B3C15,A3B3C16,A3B3C17,A3B3C18,A3B3C19,A3B3C20,A3B3C21,A3B4C1,A3B4C2,A3B4C3,A3B4C4,A3B4C5,A3B4C6,A3B4C7,A3B4C8,A3B4C9,A3B4C10,A3B4C11,A3B4C12,A3B4C13,A3B4C14,A3B4C15,A3B4C16,A3B4C17,A3B4C18,A3B4C19,A3B4C20,A3B4C21,A3B5C1,A3B5C2,A3B5C3,A3B5C4,A3B5C5,A3B5C6,A3B5C7,A3B5C8,A3B5C9,A3B5C10,A3B5C11,A3B5C12,A3B5C13,A3B5C14,A3B5C15,A3B5C16,A3B5C17,A3B5C18,A3B5C19,A3B5C20,A3B5C21,A3B6C1,A3B6C2,A3B6C3,A3B6C4,A3B6C5,A3B6C6,A3B6C7,A3B6C8,A3B6C9,A3B6C10,A3B6C11,A3B6C12,A3B6C13,A3B6C14,A3B6C15,A3B6C16,A3B6C17,A3B6C18,A3B6C19,A3B6C20,A3B6C21,A3B7C1,A3B7C2,A3B7C3,A3B7C4,A3B7C5,A3B7C6,A3B7C7,A3B7C8,A3B7C9,A3B7C10,A3B7C11,A3B7C12,A3B7C13,A3B7C14,A3B7C15,A3B7C16,A3B7C17,A3B7C18,A3B7C19,A3B7C20,A3B7C21,A3B8C1,A3B8C2,A3B8C3,A3B8C4,A3B8C5,A3B8C6,A3B8C7,A3B8C8,A3B8C9,A3B8C10,A3B8C11,A3B8C12,A3B8C13,A3B8C14,A3B8C15,A3B8C16,A3B8C17,A3B8C18,A3B8C19,A3B8C20,A3B8C21,A3B9C1,A3B9C2,A3B9C3,A3B9C4,A3B9C5,A3B9C6,A3B9C7,A3B9C8,A3B9C9,A3B9C10,A3B9C11,A3B9C12,A3B9C13,A3B9C14,A3B9C15,A3B9C16,A3B9C17,A3B9C18,A3B9C19,A3B9C20,A3B9C21,A3B10C1,A3B10C2,A3B10C3,A3B10C4,A3B10C5,A3B10C6,A3B10C7,A3B10C8,A3B10C9,A3B10C10,A3B10C11,A3B10C12,A3B10C13,A3B10C14,A3B10C15,A3B10C16,A3B10C17,A3B10C18,A3B10C19,A3B10C20,A3B10C21,A3B11C1,

A3B11C2,A3B11C3,A3B11C4,A3B11C5,A3B11C6,A3B11C7,A3B11C8,A3B11C9,A3B11C10,A3B11C11,A3B11C12,A3B11C13,A3B11C14,A3B11C15,A3B11C16,A3B11C17,A3B11C18,A3B11C19,A3B11C20,A3B11C21,A3B12C1,A3B12C2,A3B12C3,A3B12C4,A3B12C5,A3B12C6,A3B12C7,A3B12C8,A3B12C9,A3B12C10,A3B12C11,A3B12C12,A3B12C13,A3B12C14,A3B12C15,A3B12C16,A3B12C17,A3B12C18,A3B12C19,A3B12C20,A3B12C21,A4B1C1,A4B1C2,A4B1C3,A4B1C4,A4B1C5,A4B1C6,A4B1C7,A4B1C8,A4B1C9,A4B1C10,A4B1C11,A4B1C12,A4B1C13,A4B1C14,A4B1C15,A4B1C16,A4B1C17,A4B1C18,A4B1C19,A4B1C20,A4B1C21,A4B2C1,A4B2C2,A4B2C3,A4B2C4,A4B2C5,A4B2C6,A4B2C7,A4B2C8,A4B2C9,A4B2C10,A4B2C11,A4B2C12,A4B2C13,A4B2C14,A4B2C15,A4B2C16,A4B2C17,A4B2C18,A4B2C19,A4B2C20,A4B2C21,A4B3C1,A4B3C2,A4B3C3,A4B3C4,A4B3C5,A4B3C6,A4B3C7,A4B3C8,A4B3C9,A4B3C10,A4B3C11,A4B3C12,A4B3C13,A4B3C14,A4B3C15,A4B3C16,A4B3C17,A4B3C18,A4B3C19,A4B3C20,A4B3C21,A4B4C1,A4B4C2,A4B4C3,A4B4C4,A4B4C5,A4B4C6,A4B4C7,A4B4C8,A4B4C9,A4B4C10,A4B4C11,A4B4C12,A4B4C13,A4B4C14,A4B4C15,A4B4C16,A4B4C17,A4B4C18,A4B4C19,A4B4C20,A4B4C21,A4B5C1,A4B5C2,A4B5C3,A4B5C4,A4B5C5,A4B5C6,A4B5C7,A4B5C8,A4B5C9,A4B5C10,A4B5C11,A4B5C12,A4B5C13,A4B5C14,A4B5C15,A4B5C16,A4B5C17,A4B5C18,A4B5C19,A4B5C20,A4B5C21,A4B6C1,A4B6C2,A4B6C3,A4B6C4,A4B6C5,A4B6C6,A4B6C7,A4B6C8,A4B6C9,A4B6C10,A4B6C11,A4B6C12,A4B6C13,A4B6C14,A4B6C15,A4B6C16,A4B6C17,A4B6C18,A4B6C19,A4B6C20,A4B6C21,A4B7C1,A4B7C2,A4B7C3,A4B7C4,A4B7C5,A4B7C6,A4B7C7,A4B7C8,A4B7C9,A4B7C10,A4B7C11,A4B7C12,A4B7C13,A4B7C14,A4B7C15,A4B7C16,A4B7C17,A4B7C18,A4B7C19,A4B7C20,A4B7C21,A4B8C1,A4B8C2,A4B8C3,A4B8C4,A4B8C5,A4B8C6,A4B8C7,A4B8C8,A4B8C9,A4B8C10,A4B8C11,A4B8C12,A4B8C13,A4B8C14,A4B8C15,A4B8C16,A4B8C17,A4B8C18,A4B8C19,A4B8C20,A4B8C21,A4B9C1,A4B9C2,A4B9C3,A4B9C4,A4B9C5,A4B9C6,A4B9C7,A4B9C8,A4B9C9,A4B9C10,A4B9C11,A4B9C12,A4B9C13,A4B9C14,A4B9C15,A4B9C16,A4B9C17,A4B9C18,A4B9C19,A4B9C20,A4B9C21,A4B10C1,A4B10C2,A4B10C3,A4B10C4,A4B10C5,A4B10C6,A4B10C7,A4B10C8,A4B10C9,A4B10C10,A4B10C11,A4B10C12,A4B10C13,A4B10C14,A4B10C15,A4B10C16,A4B10C17,A4B10C18,A4B10C19,A4B10C20,A4B10C21,A4B11C1,A4B11C2,A4B11C3,A4B11C4,A4B11C5,A4B11C6,A4B11C7,A4B11C8,A4B11C9,A4B11C10,A4B11C11,A4B11C12,A4B11C13,A4B11C14,A4B11C15,A4B11C16,A4B11C17,A4B11C18,A4B11C19,A4B11C20,A4B11C21,A4B12C1,A4B12C2,A4B12C3,A4B12C4,A4B12C5,A4B12C6,A4B12C7,A4B12C8,A4B12C9,A4B12C10,A4B12C11,A4B12C12,A4B12C13,A4B12C14,A4B12C15,A4B12C16,A4B12C17,A4B12C18,A4B12C19,A4B12C20,A4B12C21,A5B1C1,A5B1C2,A5B1C3,A5B1C4,A5B1C5,A5B1C6,A5B1C7,A5B1C8,A5B1C9,A5B1C10,A5B1C11,A5B1C12,A5B1C13,A5B1C14,A5B1C15,A5B1C16,A5B1C17,A5B1C18,A5B1C19,A5B1C20,A5B1C21,A5B2C1,A5B2C2,A5B2C3,A5B2C4,A5B2C5,A5B2C6,A5B2C7,A5B2C8,A5B2C9,A5B2C10,A5B2C11,A5B2C12,A5B2C13,A5B2C14,A5B2C15,A5B2C16,A5B2C17,A5B2C18,A5B2C19,A5B2C20,A5B2C21,A5B3C1,A5B3C2,A5B3C3,A5B3C4,A5B3C5,A5B3C6,A5B3C7,A5B3C8,A5B3C9,A5B3C10,A5B3C11,A5B3C12,A5B3C13,A5B3C14,A5B3C15,A5B3C16,A5B3C17,A5B3C18,A5B3C19,A5B3C20,A5B3C21,A5B4C1,A5B4C2,A5B4C3,A5B4C4,A5B4C5,A5B4C6,

A5B4C7,A5B4C8,A5B4C9,A5B4C10,A5B4C11,A5B4C12,A5B4C13,A5B4C14,A5B4C15,A5B4C16,A5B4C17,A5B4C18,A5B4C19,A5B4C20,A5B4C21,A5B5C1,A5B5C2,A5B5C3,A5B5C4,A5B5C5,A5B5C6,A5B5C7,A5B5C8,A5B5C9,A5B5C10,A5B5C11,A5B5C12,A5B5C13,A5B5C14,A5B5C15,A5B5C16,A5B5C17,A5B5C18,A5B5C19,A5B5C20,A5B5C21,A5B6C1,A5B6C2,A5B6C3,A5B6C4,A5B6C5,A5B6C6,A5B6C7,A5B6C8,A5B6C9,A5B6C10,A5B6C11,A5B6C12,A5B6C13,A5B6C14,A5B6C15,A5B6C16,A5B6C17,A5B6C18,A5B6C19,A5B6C20,A5B6C21,A5B7C1,A5B7C2,A5B7C3,A5B7C4,A5B7C5,A5B7C6,A5B7C7,A5B7C8,A5B7C9,A5B7C10,A5B7C11,A5B7C12,A5B7C13,A5B7C14,A5B7C15,A5B7C16,A5B7C17,A5B7C18,A5B7C19,A5B7C20,A5B7C21,A5B8C1,A5B8C2,A5B8C3,A5B8C4,A5B8C5,A5B8C6,A5B8C7,A5B8C8,A5B8C9,A5B8C10,A5B8C11,A5B8C12,A5B8C13,A5B8C14,A5B8C15,A5B8C16,A5B8C17,A5B8C18,A5B8C19,A5B8C20,A5B8C21,A5B9C1,A5B9C2,A5B9C3,A5B9C4,A5B9C5,A5B9C6,A5B9C7,A5B9C8,A5B9C9,A5B9C10,A5B9C11,A5B9C12,A5B9C13,A5B9C14,A5B9C15,A5B9C16,A5B9C17,A5B9C18,A5B9C19,A5B9C20,A5B9C21,A5B10C1,A5B10C2,A5B10C3,A5B10C4,A5B10C5,A5B10C6,A5B10C7,A5B10C8,A5B10C9,A5B10C10,A5B10C11,A5B10C12,A5B10C13,A5B10C14,A5B10C15,A5B10C16,A5B10C17,A5B10C18,A5B10C19,A5B10C20,A5B10C21,A5B11C1,A5B11C2,A5B11C3,A5B11C4,A5B11C5,A5B11C6,A5B11C7,A5B11C8,A5B11C9,A5B11C10,A5B11C11,A5B11C12,A5B11C13,A5B11C14,A5B11C15,A5B11C16,A5B11C17,A5B11C18,A5B11C19,A5B11C20,A5B11C21,A5B12C1,A5B12C2,A5B12C3,A5B12C4,A5B12C5,A5B12C6,A5B12C7,A5B12C8,A5B12C9,A5B12C10,A5B12C11,A5B12C12,A5B12C13,A5B12C14,A5B12C15,A5B12C16,A5B12C17,A5B12C18,A5B12C19,A5B12C20,A5B12C21,A6B1C1,A6B1C2,A6B1C3,A6B1C4,A6B1C5,A6B1C6,A6B1C7,A6B1C8,A6B1C9,A6B1C10,A6B1C11,A6B1C12,A6B1C13,A6B1C14,A6B1C15,A6B1C16,A6B1C17,A6B1C18,A6B1C19,A6B1C20,A6B1C21,A6B2C1,A6B2C2,A6B2C3,A6B2C4,A6B2C5,A6B2C6,A6B2C7,A6B2C8,A6B2C9,A6B2C10,A6B2C11,A6B2C12,A6B2C13,A6B2C14,A6B2C15,A6B2C16,A6B2C17,A6B2C18,A6B2C19,A6B2C20,A6B2C21,A6B3C1,A6B3C2,A6B3C3,A6B3C4,A6B3C5,A6B3C6,A6B3C7,A6B3C8,A6B3C9,A6B3C10,A6B3C11,A6B3C12,A6B3C13,A6B3C14,A6B3C15,A6B3C16,A6B3C17,A6B3C18,A6B3C19,A6B3C20,A6B3C21,A6B4C1,A6B4C2,A6B4C3,A6B4C4,A6B4C5,A6B4C6,A6B4C7,A6B4C8,A6B4C9,A6B4C10,A6B4C11,A6B4C12,A6B4C13,A6B4C14,A6B4C15,A6B4C16,A6B4C17,A6B4C18,A6B4C19,A6B4C20,A6B4C21,A6B5C1,A6B5C2,A6B5C3,A6B5C4,A6B5C5,A6B5C6,A6B5C7,A6B5C8,A6B5C9,A6B5C10,A6B5C11,A6B5C12,A6B5C13,A6B5C14,A6B5C15,A6B5C16,A6B5C17,A6B5C18,A6B5C19,A6B5C20,A6B5C21,A6B6C1,A6B6C2,A6B6C3,A6B6C4,A6B6C5,A6B6C6,A6B6C7,A6B6C8,A6B6C9,A6B6C10,A6B6C11,A6B6C12,A6B6C13,A6B6C14,A6B6C15,A6B6C16,A6B6C17,A6B6C18,A6B6C19,A6B6C20,A6B6C21,A6B7C1,A6B7C2,A6B7C3,A6B7C4,A6B7C5,A6B7C6,A6B7C7,A6B7C8,A6B7C9,A6B7C10,A6B7C11,A6B7C12,A6B7C13,A6B7C14,A6B7C15,A6B7C16,A6B7C17,A6B7C18,A6B7C19,A6B7C20,A6B7C21,A6B8C1,A6B8C2,A6B8C3,A6B8C4,A6B8C5,A6B8C6,A6B8C7,A6B8C8,A6B8C9,A6B8C10,A6B8C11,A6B8C12,A6B8C13,A6B8C14,A6B8C15,A6B8C16,A6B8C17,A6B8C18,A6B8C19,A6B8C20,A6B8C21,A6B9C1,A6B9C2,A6B9C3,A6B9C4,A6B9C5,A6B9C6,A6B9C7,A6B9C8,A6B9C9,A6B9C10,A6B9C11,A6B9C12,A6B9C13,A6B9C14,A6B9C15,A6B9C16,A6B9C17,A6B9C18,

A6B9C19,A6B9C20,A6B9C21,A6B10C1,A6B10C2,A6B10C3,A6B10C4,A6B10C5,A6B10C6,A6B10C7,A6B10C8,A6B10C9,A6B10C10,A6B10C11,A6B10C12,A6B10C13,A6B10C14,A6B10C15,A6B10C16,A6B10C17,A6B10C18,A6B10C19,A6B10C20,A6B10C21,A6B11C1,A6B11C2,A6B11C3,A6B11C4,A6B11C5,A6B11C6,A6B11C7,A6B11C8,A6B11C9,A6B11C10,A6B11C11,A6B11C12,A6B11C13,A6B11C14,A6B11C15,A6B11C16,A6B11C17,A6B11C18,A6B11C19,A6B11C20,A6B11C21,A6B12C1,A6B12C2,A6B12C3,A6B12C4,A6B12C5,A6B12C6,A6B12C7,A6B12C8,A6B12C9,A6B12C10,A6B12C11,A6B12C12,A6B12C13,A6B12C14,A6B12C15,A6B12C16,A6B12C17,A6B12C18,A6B12C19,A6B12C20,A6B12C21,A7B1C1,A7B1C2,A7B1C3,A7B1C4,A7B1C5,A7B1C6,A7B1C7,A7B1C8,A7B1C9,A7B1C10,A7B1C11,A7B1C12,A7B1C13,A7B1C14,A7B1C15,A7B1C16,A7B1C17,A7B1C18,A7B1C19,A7B1C20,A7B1C21,A7B2C1,A7B2C2,A7B2C3,A7B2C4,A7B2C5,A7B2C6,A7B2C7,A7B2C8,A7B2C9,A7B2C10,A7B2C11,A7B2C12,A7B2C13,A7B2C14,A7B2C15,A7B2C16,A7B2C17,A7B2C18,A7B2C19,A7B2C20,A7B2C21,A7B3C1,A7B3C2,A7B3C3,A7B3C4,A7B3C5,A7B3C6,A7B3C7,A7B3C8,A7B3C9,A7B3C10,A7B3C11,A7B3C12,A7B3C13,A7B3C14,A7B3C15,A7B3C16,A7B3C17,A7B3C18,A7B3C19,A7B3C20,A7B3C21,A7B4C1,A7B4C2,A7B4C3,A7B4C4,A7B4C5,A7B4C6,A7B4C7,A7B4C8,A7B4C9,A7B4C10,A7B4C11,A7B4C12,A7B4C13,A7B4C14,A7B4C15,A7B4C16,A7B4C17,A7B4C18,A7B4C19,A7B4C20,A7B4C21,A7B5C1,A7B5C2,A7B5C3,A7B5C4,A7B5C5,A7B5C6,A7B5C7,A7B5C8,A7B5C9,A7B5C10,A7B5C11,A7B5C12,A7B5C13,A7B5C14,A7B5C15,A7B5C16,A7B5C17,A7B5C18,A7B5C19,A7B5C20,A7B5C21,A7B6C1,A7B6C2,A7B6C3,A7B6C4,A7B6C5,A7B6C6,A7B6C7,A7B6C8,A7B6C9,A7B6C10,A7B6C11,A7B6C12,A7B6C13,A7B6C14,A7B6C15,A7B6C16,A7B6C17,A7B6C18,A7B6C19,A7B6C20,A7B6C21,A7B7C1,A7B7C2,A7B7C3,A7B7C4,A7B7C5,A7B7C6,A7B7C7,A7B7C8,A7B7C9,A7B7C10,A7B7C11,A7B7C12,A7B7C13,A7B7C14,A7B7C15,A7B7C16,A7B7C17,A7B7C18,A7B7C19,A7B7C20,A7B7C21,A7B8C1,A7B8C2,A7B8C3,A7B8C4,A7B8C5,A7B8C6,A7B8C7,A7B8C8,A7B8C9,A7B8C10,A7B8C11,A7B8C12,A7B8C13,A7B8C14,A7B8C15,A7B8C16,A7B8C17,A7B8C18,A7B8C19,A7B8C20,A7B8C21,A7B9C1,A7B9C2,A7B9C3,A7B9C4,A7B9C5,A7B9C6,A7B9C7,A7B9C8,A7B9C9,A7B9C10,A7B9C11,A7B9C12,A7B9C13,A7B9C14,A7B9C15,A7B9C16,A7B9C17,A7B9C18,A7B9C19,A7B9C20,A7B9C21,A7B10C1,A7B10C2,A7B10C3,A7B10C4,A7B10C5,A7B10C6,A7B10C7,A7B10C8,A7B10C9,A7B10C10,A7B10C11,A7B10C12,A7B10C13,A7B10C14,A7B10C15,A7B10C16,A7B10C17,A7B10C18,A7B10C19,A7B10C20,A7B10C21,A7B11C1,A7B11C2,A7B11C3,A7B11C4,A7B11C5,A7B11C6,A7B11C7,A7B11C8,A7B11C9,A7B11C10,A7B11C11,A7B11C12,A7B11C13,A7B11C14,A7B11C15,A7B11C16,A7B11C17,A7B11C18,A7B11C19,A7B11C20,A7B11C21,A7B12C1,A7B12C2,A7B12C3,A7B12C4,A7B12C5,A7B12C6,A7B12C7,A7B12C8,A7B12C9,A7B12C10,A7B12C11,A7B12C12,A7B12C13,A7B12C14,A7B12C15,A7B12C16,A7B12C17,A7B12C18,A7B12C19,A7B12C20,A7B12C21,A8B1C1,A8B1C2,A8B1C3,A8B1C4,A8B1C5,A8B1C6,A8B1C7,A8B1C8,A8B1C9,A8B1C10,A8B1C11,A8B1C12,A8B1C13,A8B1C14,A8B1C15,A8B1C16,A8B1C17,A8B1C18,A8B1C19,A8B1C20,A8B1C21,A8B2C1,A8B2C2,A8B2C3,A8B2C4,A8B2C5,A8B2C6,A8B2C7,A8B2C8,A8B2C9,A8B2C10,A8B2C11,A8B2C12,A8B2C13,A8B2C14,A8B2C15,A8B2C16,A8B2C17,A8B2C18,A8B2C19,

A8B2C20,A8B2C21,A8B3C1,A8B3C2,A8B3C3,A8B3C4,A8B3C5,A8B3C6,A8B3C7,A8B3C8,A8B3C9,A8B3C10,A8B3C11,A8B3C12,A8B3C13,A8B3C14,A8B3C15,A8B3C16,A8B3C17,A8B3C18,A8B3C19,A8B3C20,A8B3C21,A8B4C1,A8B4C2,A8B4C3,A8B4C4,A8B4C5,A8B4C6,A8B4C7,A8B4C8,A8B4C9,A8B4C10,A8B4C11,A8B4C12,A8B4C13,A8B4C14,A8B4C15,A8B4C16,A8B4C17,A8B4C18,A8B4C19,A8B4C20,A8B4C21,A8B5C1,A8B5C2,A8B5C3,A8B5C4,A8B5C5,A8B5C6,A8B5C7,A8B5C8,A8B5C9,A8B5C10,A8B5C11,A8B5C12,A8B5C13,A8B5C14,A8B5C15,A8B5C16,A8B5C17,A8B5C18,A8B5C19,A8B5C20,A8B5C21,A8B6C1,A8B6C2,A8B6C3,A8B6C4,A8B6C5,A8B6C6,A8B6C7,A8B6C8,A8B6C9,A8B6C10,A8B6C11,A8B6C12,A8B6C13,A8B6C14,A8B6C15,A8B6C16,A8B6C17,A8B6C18,A8B6C19,A8B6C20,A8B6C21,A8B7C1,A8B7C2,A8B7C3,A8B7C4,A8B7C5,A8B7C6,A8B7C7,A8B7C8,A8B7C9,A8B7C10,A8B7C11,A8B7C12,A8B7C13,A8B7C14,A8B7C15,A8B7C16,A8B7C17,A8B7C18,A8B7C19,A8B7C20,A8B7C21,A8B8C1,A8B8C2,A8B8C3,A8B8C4,A8B8C5,A8B8C6,A8B8C7,A8B8C8,A8B8C9,A8B8C10,A8B8C11,A8B8C12,A8B8C13,A8B8C14,A8B8C15,A8B8C16,A8B8C17,A8B8C18,A8B8C19,A8B8C20,A8B8C21,A8B9C1,A8B9C2,A8B9C3,A8B9C4,A8B9C5,A8B9C6,A8B9C7,A8B9C8,A8B9C9,A8B9C10,A8B9C11,A8B9C12,A8B9C13,A8B9C14,A8B9C15,A8B9C16,A8B9C17,A8B9C18,A8B9C19,A8B9C20,A8B9C21,A8B10C1,A8B10C2,A8B10C3,A8B10C4,A8B10C5,A8B10C6,A8B10C7,A8B10C8,A8B10C9,A8B10C10,A8B10C11,A8B10C12,A8B10C13,A8B10C14,A8B10C15,A8B10C16,A8B10C17,A8B10C18,A8B10C19,A8B10C20,A8B10C21,A8B11C1,A8B11C2,A8B11C3,A8B11C4,A8B11C5,A8B11C6,A8B11C7,A8B11C8,A8B11C9,A8B11C10,A8B11C11,A8B11C12,A8B11C13,A8B11C14,A8B11C15,A8B11C16,A8B11C17,A8B11C18,A8B11C19,A8B11C20,A8B11C21,A8B12C1,A8B12C2,A8B12C3,A8B12C4,A8B12C5,A8B12C6,A8B12C7,A8B12C8,A8B12C9,A8B12C10,A8B12C11,A8B12C12,A8B12C13,A8B12C14,A8B12C15,A8B12C16,A8B12C17,A8B12C18,A8B12C19,A8B12C20,A8B12C21,A9B1C1,A9B1C2,A9B1C3,A9B1C4,A9B1C5,A9B1C6,A9B1C7,A9B1C8,A9B1C9,A9B1C10,A9B1C11,A9B1C12,A9B1C13,A9B1C14,A9B1C15,A9B1C16,A9B1C17,A9B1C18,A9B1C19,A9B1C20,A9B1C21,A9B2C1,A9B2C2,A9B2C3,A9B2C4,A9B2C5,A9B2C6,A9B2C7,A9B2C8,A9B2C9,A9B2C10,A9B2C11,A9B2C12,A9B2C13,A9B2C14,A9B2C15,A9B2C16,A9B2C17,A9B2C18,A9B2C19,A9B2C20,A9B2C21,A9B3C1,A9B3C2,A9B3C3,A9B3C4,A9B3C5,A9B3C6,A9B3C7,A9B3C8,A9B3C9,A9B3C10,A9B3C11,A9B3C12,A9B3C13,A9B3C14,A9B3C15,A9B3C16,A9B3C17,A9B3C18,A9B3C19,A9B3C20,A9B3C21,A9B4C1,A9B4C2,A9B4C3,A9B4C4,A9B4C5,A9B4C6,A9B4C7,A9B4C8,A9B4C9,A9B4C10,A9B4C11,A9B4C12,A9B4C13,A9B4C14,A9B4C15,A9B4C16,A9B4C17,A9B4C18,A9B4C19,A9B4C20,A9B4C21,A9B5C1,A9B5C2,A9B5C3,A9B5C4,A9B5C5,A9B5C6,A9B5C7,A9B5C8,A9B5C9,A9B5C10,A9B5C11,A9B5C12,A9B5C13,A9B5C14,A9B5C15,A9B5C16,A9B5C17,A9B5C18,A9B5C19,A9B5C20,A9B5C21,A9B6C1,A9B6C2,A9B6C3,A9B6C4,A9B6C5,A9B6C6,A9B6C7,A9B6C8,A9B6C9,A9B6C10,A9B6C11,A9B6C12,A9B6C13,A9B6C14,A9B6C15,A9B6C16,A9B6C17,A9B6C18,A9B6C19,A9B6C20,A9B6C21,A9B7C1,A9B7C2,A9B7C3,A9B7C4,A9B7C5,A9B7C6,A9B7C7,A9B7C8,A9B7C9,A9B7C10,A9B7C11,A9B7C12,A9B7C13,A9B7C14,A9B7C15,A9B7C16,A9B7C17,A9B7C18,A9B7C19,A9B7C20,A9B7C21,A9B8C1,A9B8C2,A9B8C3,A9B8C4,A9B8C5,A9B8C6,A9B8C7,A9B8C8,A9B8C9,A9B8C10,A9B8C11,

A9B8C12,A9B8C13,A9B8C14,A9B8C15,A9B8C16,A9B8C17,A9B8C18,A9B8C19,A9B8C20,A9B8C21,A9B9C1,A9B9C2,A9B9C3,A9B9C4,A9B9C5,A9B9C6,A9B9C7,A9B9C8,A9B9C9,A9B9C10,A9B9C11,A9B9C12,A9B9C13,A9B9C14,A9B9C15,A9B9C16,A9B9C17,A9B9C18,A9B9C19,A9B9C20,A9B9C21,A9B10C1,A9B10C2,A9B10C3,A9B10C4,A9B10C5,A9B10C6,A9B10C7,A9B10C8,A9B10C9,A9B10C10,A9B10C11,A9B10C12,A9B10C13,A9B10C14,A9B10C15,A9B10C16,A9B10C17,A9B10C18,A9B10C19,A9B10C20,A9B10C21,A9B11C1,A9B11C2,A9B11C3,A9B11C4,A9B11C5,A9B11C6,A9B11C7,A9B11C8,A9B11C9,A9B11C10,A9B11C11,A9B11C12,A9B11C13,A9B11C14,A9B11C15,A9B11C16,A9B11C17,A9B11C18,A9B11C19,A9B11C20,A9B11C21,A9B12C1,A9B12C2,A9B12C3,A9B12C4,A9B12C5,A9B12C6,A9B12C7,A9B12C8,A9B12C9,A9B12C10,A9B12C11,A9B12C12,A9B12C13,A9B12C14,A9B12C15,A9B12C16,A9B12C17,A9B12C18,A9B12C19,A9B12C20,A9B12C21,A10B1C1,A10B1C2,A10B1C3,A10B1C4,A10B1C5,A10B1C6,A10B1C7,A10B1C8,A10B1C9,A10B1C10,A10B1C11,A10B1C12,A10B1C13,A10B1C14,A10B1C15,A10B1C16,A10B1C17,A10B1C18,A10B1C19,A10B1C20,A10B1C21,A10B2C1,A10B2C2,A10B2C3,A10B2C4,A10B2C5,A10B2C6,A10B2C7,A10B2C8,A10B2C9,A10B2C10,A10B2C11,A10B2C12,A10B2C13,A10B2C14,A10B2C15,A10B2C16,A10B2C17,A10B2C18,A10B2C19,A10B2C20,A10B2C21,A10B3C1,A10B3C2,A10B3C3,A10B3C4,A10B3C5,A10B3C6,A10B3C7,A10B3C8,A10B3C9,A10B3C10,A10B3C11,A10B3C12,A10B3C13,A10B3C14,A10B3C15,A10B3C16,A10B3C17,A10B3C18,A10B3C19,A10B3C20,A10B3C21,A10B4C1,A10B4C2,A10B4C3,A10B4C4,A10B4C5,A10B4C6,A10B4C7,A10B4C8,A10B4C9,A10B4C10,A10B4C11,A10B4C12,A10B4C13,A10B4C14,A10B4C15,A10B4C16,A10B4C17,A10B4C18,A10B4C19,A10B4C20,A10B4C21,A10B5C1,A10B5C2,A10B5C3,A10B5C4,A10B5C5,A10B5C6,A10B5C7,A10B5C8,A10B5C9,A10B5C10,A10B5C11,A10B5C12,A10B5C13,A10B5C14,A10B5C15,A10B5C16,A10B5C17,A10B5C18,A10B5C19,A10B5C20,A10B5C21,A10B6C1,A10B6C2,A10B6C3,A10B6C4,A10B6C5,A10B6C6,A10B6C7,A10B6C8,A10B6C9,A10B6C10,A10B6C11,A10B6C12,A10B6C13,A10B6C14,A10B6C15,A10B6C16,A10B6C17,A10B6C18,A10B6C19,A10B6C20,A10B6C21,A10B7C1,A10B7C2,A10B7C3,A10B7C4,A10B7C5,A10B7C6,A10B7C7,A10B7C8,A10B7C9,A10B7C10,A10B7C11,A10B7C12,A10B7C13,A10B7C14,A10B7C15,A10B7C16,A10B7C17,A10B7C18,A10B7C19,A10B7C20,A10B7C21,A10B8C1,A10B8C2,A10B8C3,A10B8C4,A10B8C5,A10B8C6,A10B8C7,A10B8C8,A10B8C9,A10B8C10,A10B8C11,A10B8C12,A10B8C13,A10B8C14,A10B8C15,A10B8C16,A10B8C17,A10B8C18,A10B8C19,A10B8C20,A10B8C21,A10B9C1,A10B9C2,A10B9C3,A10B9C4,A10B9C5,A10B9C6,A10B9C7,A10B9C8,A10B9C9,A10B9C10,A10B9C11,A10B9C12,A10B9C13,A10B9C14,A10B9C15,A10B9C16,A10B9C17,A10B9C18,A10B9C19,A10B9C20,A10B9C21,A10B10C1,A10B10C2,A10B10C3,A10B10C4,A10B10C5,A10B10C6,A10B10C7,A10B10C8,A10B10C9,A10B10C10,A10B10C11,A10B10C12,A10B10C13,A10B10C14,A10B10C15,A10B10C16,A10B10C17,A10B10C18,A10B10C19,A10B10C20,A10B10C21,A10B11C1,A10B11C2,A10B11C3,A10B11C4,A10B11C5,A10B11C6,A10B11C7,A10B11C8,A10B11C9,A10B11C10,A10B11C11,A10B11C12,A10B11C13,A10B11C14,A10B11C15,A10B11C16,A10B11C17,A10B11C18,A10B11C19,A10B11C20,A10B11C21,

A10B12C1,A10B12C2,A10B12C3,A10B12C4,A10B12C5,A10B12C6,A10B12C7,A10B12C8,A10B12C9,A10B12C10,A10B12C11,A10B12C12,A10B12C13,A10B12C14,A10B12C15,A10B12C16,A10B12C17,A10B12C18,A10B12C19,A10B12C20,A10B12C21,A11B1C1,A11B1C2,A11B1C3,A11B1C4,A11B1C5,A11B1C6,A11B1C7,A11B1C8,A11B1C9,A11B1C10,A11B1C11,A11B1C12,A11B1C13,A11B1C14,A11B1C15,A11B1C16,A11B1C17,A11B1C18,A11B1C19,A11B1C20,A11B1C21,A11B2C1,A11B2C2,A11B2C3,A11B2C4,A11B2C5,A11B2C6,A11B2C7,A11B2C8,A11B2C9,A11B2C10,A11B2C11,A11B2C12,A11B2C13,A11B2C14,A11B2C15,A11B2C16,A11B2C17,A11B2C18,A11B2C19,A11B2C20,A11B2C21,A11B3C1,A11B3C2,A11B3C3,A11B3C4,A11B3C5,A11B3C6,A11B3C7,A11B3C8,A11B3C9,A11B3C10,A11B3C11,A11B3C12,A11B3C13,A11B3C14,A11B3C15,A11B3C16,A11B3C17,A11B3C18,A11B3C19,A11B3C20,A11B3C21,A11B4C1,A11B4C2,A11B4C3,A11B4C4,A11B4C5,A11B4C6,A11B4C7,A11B4C8,A11B4C9,A11B4C10,A11B4C11,A11B4C12,A11B4C13,A11B4C14,A11B4C15,A11B4C16,A11B4C17,A11B4C18,A11B4C19,A11B4C20,A11B4C21,A11B5C1,A11B5C2,A11B5C3,A11B5C4,A11B5C5,A11B5C6,A11B5C7,A11B5C8,A11B5C9,A11B5C10,A11B5C11,A11B5C12,A11B5C13,A11B5C14,A11B5C15,A11B5C16,A11B5C17,A11B5C18,A11B5C19,A11B5C20,A11B5C21,A11B6C1,A11B6C2,A11B6C3,A11B6C4,A11B6C5,A11B6C6,A11B6C7,A11B6C8,A11B6C9,A11B6C10,A11B6C11,A11B6C12,A11B6C13,A11B6C14,A11B6C15,A11B6C16,A11B6C17,A11B6C18,A11B6C19,A11B6C20,A11B6C21,A11B7C1,A11B7C2,A11B7C3,A11B7C4,A11B7C5,A11B7C6,A11B7C7,A11B7C8,A11B7C9,A11B7C10,A11B7C11,A11B7C12,A11B7C13,A11B7C14,A11B7C15,A11B7C16,A11B7C17,A11B7C18,A11B7C19,A11B7C20,A11B7C21,A11B8C1,A11B8C2,A11B8C3,A11B8C4,A11B8C5,A11B8C6,A11B8C7,A11B8C8,A11B8C9,A11B8C10,A11B8C11,A11B8C12,A11B8C13,A11B8C14,A11B8C15,A11B8C16,A11B8C17,A11B8C18,A11B8C19,A11B8C20,A11B8C21,A11B9C1,A11B9C2,A11B9C3,A11B9C4,A11B9C5,A11B9C6,A11B9C7,A11B9C8,A11B9C9,A11B9C10,A11B9C11,A11B9C12,A11B9C13,A11B9C14,A11B9C15,A11B9C16,A11B9C17,A11B9C18,A11B9C19,A11B9C20,A11B9C21,A11B10C1,A11B10C2,A11B10C3,A11B10C4,A11B10C5,A11B10C6,A11B10C7,A11B10C8,A11B10C9,A11B10C10,A11B10C11,A11B10C12,A11B10C13,A11B10C14,A11B10C15,A11B10C16,A11B10C17,A11B10C18,A11B10C19,A11B10C20,A11B10C21,A11B11C1,A11B11C2,A11B11C3,A11B11C4,A11B11C5,A11B11C6,A11B11C7,A11B11C8,A11B11C9,A11B11C10,A11B11C11,A11B11C12,A11B11C13,A11B11C14,A11B11C15,A11B11C16,A11B11C17,A11B11C18,A11B11C19,A11B11C20,A11B11C21,A11B12C1,A11B12C2,A11B12C3,A11B12C4,A11B12C5,A11B12C6,A11B12C7,A11B12C8,A11B12C9,A11B12C10,A11B12C11,A11B12C12,A11B12C13,A11B12C14,A11B12C15,A11B12C16,A11B12C17,A11B12C18,A11B12C19,A11B12C20,或A11B12C21。

[0795] 组合中所使用的示例性药物

[0796] 在本文中描述了包含以下一种或多种药物的组合的方法和组合物:(i)增强抗原(例如,肿瘤抗原)呈递的药物;(ii)增强效应细胞反应(例如,B细胞和/或T细胞活化和/或动员)的药物;或(iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,因而治疗疾病,例如,过度增生性病状或疾病(例如,癌症)。

[0797] 在一些实施方案中,本文所述的(i)、(ii)和/或(iii)中的一种或多种药物可以与PD-L1抑制剂(例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子)组合。

[0798] 本文中提供可以在这些组合中使用的示例性药物。

[0799] 示例性STING激动剂

[0800] 在一个实施方案中,该组合包含STING激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,乳腺癌、鳞状细胞癌、黑素瘤、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、软组织肉瘤、黑素瘤、乳腺癌、食管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫颈癌、或基底细胞癌),例如,血液学恶性病(例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)或淋巴瘤(例如,边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤))。

[0801] 在一些实施方案中,STING激动剂是环状二核苷酸,例如,包含嘌呤核碱基或嘧啶核碱基(例如,腺苷核碱基、鸟嘌呤核碱基、尿嘧啶核碱基、胸腺嘧啶核碱基或胞嘧啶核碱基)的环状二核苷酸。在一些实施方案中,核碱基环状二核苷酸包含相同的核碱基或不同的核碱基。

[0802] 在一些实施方案中,STING激动剂包含腺苷核碱基或鸟苷核碱基。在一些实施方案中,STING激动剂包含一个腺苷核碱基和一个鸟苷核碱基。在一些实施方案中,STING激动剂包含两个腺苷核碱基或两个鸟苷核碱基。

[0803] 在一些实施方案中,STING激动剂包含修饰的环状二核苷酸,例如,包含修饰的核碱基、修饰的核糖或修饰的磷酸酯键。在一些实施方案中,修饰的环状二核苷酸包含修饰的磷酸酯键,例如,硫代磷酸酯。

[0804] 在一些实施方案中,STING激动剂包含具有2',5'或3',5'磷酸酯键的环状二核苷酸(例如,修饰的环状二核苷酸)。在一些实施方案中,STING激动剂包含在磷酸酯键周围具有Rp或Sp立体化学的环状二核苷酸(例如,修饰的环状二核苷酸)。

[0805] 在一些实施方案中,STING激动剂是Rp,Rp二硫2',3'c-二-AMP(例如,Rp,Rp-二硫c-[A(2',5')pA(3',5')p])或其环状二核苷酸类似物。在一些实施方案中,STING激动剂是美国专利公开号US 2015/0056224中所述的化合物(例如,图2c中的化合物,例如,化合物21或化合物22)。在一些实施方案中,STING激动剂是c-[G(2',5')pG(3',5')p]、二硫核糖O-取代的其衍生物或PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图4中所述的化合物。在一些实施方案中,STING激动剂是c-[A(2',5')pA(3',5')p]或其二硫核糖O取代的衍生物,或是PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图5中所述的化合物。在一些实施方案中,STING激动剂是c-[G(2',5')pA(3',5')p]或其二硫核糖O取代的衍生物,或是PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806的图5中所述的化合物。在一些实施方案中,STING激动剂是2'-O-炔丙基-环状-[A(2',5')pA(3',5')p](2'-O-炔丙基-ML-CDA)或PCT公开号WO 2014/189806的图7中所述的化合物。

[0806] 其他示例性STING激动剂例如在PCT公开号WO 2014/189805和WO 2014/189806以及美国公开号2015/0056225中公开。

[0807] 示例性TLR激动剂

[0808] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含Toll样受体(TLR)激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,乳腺癌、鳞状细胞

癌、黑素瘤、卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌、软组织肉瘤、黑素瘤、乳腺癌、食管癌、头颈癌、子宫内膜癌、宫颈癌、或基底细胞癌)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，慢性淋巴细胞白血病(CLL)或淋巴瘤(例如，边缘区B细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤))。

[0809] TLR是起初作为天然免疫系统识别微生物病原体的传感器鉴定的模式识别受体家族。在人类中，TLR包括TLR-1、TLR-2、TLR-3、TLR-4、TLR-5、TLR-6、TLR-7、TLR-8、TLR-9和TLR-10。TLR-1、-2、-4、-5和-6表达在细胞表面上并且TLR-3、-7/8、和-9表达在ER区室中。可以基于不同的TLR表达模式鉴定人树状细胞亚群。人树状细胞的髓样或“常规”亚群表达TLR 1-8并且树状细胞的浆细胞样亚群仅表达TLR-7和TLR-9。配体与TLR结合激发胞内信号传导途径的级联，这些信号传导途径诱导参与炎症和免疫的因子产生。一旦刺激，人树状细胞的髓样亚群和浆细胞样亚群分别导致抗原特异性$CD4^+$T细胞和$CD8^+$T细胞致敏及NK细胞和T细胞活化。

[0810] 在一些实施方案中，TLR激动剂选自以下一者或多者：TLR-1激动剂、TLR-2激动剂、TLR-3激动剂、TLR-4激动剂、TLR-5激动剂、TLR-6激动剂、TLR-7激动剂、TLR-8激动剂、TLR-9激动剂、TLR-10激动剂、TLR-1/2激动剂、TLR-2/6激动剂或TLR-7/8激动剂。在一个实施方案中，TLR激动剂是TLR7激动剂。

[0811] 在一些实施方案中，TLR激动剂是咪喹莫特或3-(2-甲基丙基)-3,5,8-三氮杂三环并[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),2(6),4,7,10,12-六烯-7-胺。咪喹莫特或3-(2-甲基丙基)-3,5,8-三氮杂三环并[7.4.0.02,6]十三碳-1(9),2(6),4,7,10,12-六烯-7-胺可以结合于并激活TLR-7和/或TLR-8。

[0812] 在一些实施方案中，TLR激动剂是852A。852A例如在Inglefield等人，J Interferon Cytokine Res.2008;28(4):253-63中公开。852A可以结合于并激活TLR-7和/或TLR-8。

[0813] 在一些实施方案中，TLR激动剂是卡介苗(BCG)。BCG可以结合于并激活TLR-9。

[0814] 在一些实施方案中，TLR激动剂是EMD 120108。EMD 120108是含有硫代磷酸酯寡脱氧核苷酸的合成性寡核苷酸。EMD 1201081可以例如在单核细胞/巨噬细胞、浆细胞样树状细胞(DC)和B细胞中结合于并激活TLR-9，从而启动免疫信号传导途径、活化B细胞并诱导T辅助细胞产生细胞因子。

[0815] 在一些实施方案中，TLR激动剂是IMO-2055。IMO-2055是含有非甲基化CpG二核苷酸的合成性寡核苷酸。模拟细菌DNA中的非甲基化CpG序列，IMO-2055可以例如在单核细胞/巨噬细胞、浆细胞样树状细胞(DC)和B细胞中结合于并激活TLR-9，从而启动免疫信号传导途径并活化B细胞和DC以及诱导T辅助细胞产生细胞因子。

[0816] 可以在组合中使用的其他示例性TLR激动剂例如包括TLR-1/2激动剂(例如，Pam3Cys)、TLR-2激动剂(例如，CFA、MALP2、Pam2Cys、FSL-1或Hib-OMPC)、TLR-3激动剂(例如，聚肌苷酸:聚胞苷酸(聚I:C)、聚腺苷酸-聚尿苷酸(聚AU)、用聚-L-赖氨酸和羧甲基纤维素稳定化的聚肌苷酸-聚胞苷酸(**Hiltonol®**))、TLR-4激动剂(例如，单磷酸酯类脂A(MPL)、LPS、唾液酰-Tn(STn))、TLR-5激动剂(例如，细菌鞭毛)、TLR-7激动剂(例如，咪喹莫特)、TLR-7/8激动剂(例如，雷西莫特(resiquimod)或洛索立滨)和TLR-9激动剂(例如，非甲基化CpG二核苷酸(CpG-ODN))。

[0817] 在另一个实施方案中，TLR激动剂与(例如，如WO 2004060319和国际公开号WO 2014012479中所述的)GITR激动剂组合使用。

[0818] 示例性VEGFR抑制剂

[0819] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂(例如，VEGFR(例如，VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3)或VEGF)中一者或多者的抑制剂)。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，黑素瘤、乳腺癌、结肠癌、食管癌、胃肠道间质肿瘤(GIST)、肾癌(例如，肾细胞癌)、肝癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌)，例如，血液学恶性病(例如，淋巴瘤)。

[0820] 在一些实施方案中，VEGFR抑制剂是琥珀酸瓦他拉尼(化合物A47)或在EP 296122中公开的化合物。

[0821] 在一些实施方案中，VEGFR抑制剂是VEGFR-2、PDGFRβ、KIT或Raf激酶C中一者或多者的抑制剂、1-甲基-5-((2-(5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基)吡啶-4-基)氧)-N-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(化合物A37)或在PCT公开号WO 2007/030377中公开的化合物。

[0822] 可以在本文公开的组合中使用的其他示例性VEGFR途径抑制剂例如包括贝伐珠单抗**(AVASTIN®)**、阿昔替尼**(INLYTA®)**；丙氨酸布立尼布(BMS-582664、((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧)丙-2-基)2-氨基丙酸酯)；索拉替尼**(NEXAVAR®)**；帕唑帕尼**(VOTRIENT®)**；苹果酸舒尼替尼**(SUTENT®)**；西地尼布(cediranib)(AZD2171，CAS 288383-20-1)；尼达尼布(vargatef)(BIBF1120，CAS 928326-83-4)；foretinib(GSK1363089)；替拉替尼(telatinib)(BAY57-9352，CAS 332012-40-5)；阿帕替尼(apatinib)(YN968D1，CAS 811803-05-1)；伊马替尼**(GLEEVEC®)**；普纳替尼(ponatinib)(AP24534，CAS 943319-70-8)；替沃扎尼(tivozanib)(AV951，CAS 475108-18-0)；瑞格非尼(BAY73-4506，CAS 755037-03-7)；二盐酸瓦他拉尼(Vatalanib dihydrochloride)(PTK787，CAS 212141-51-0)；布立尼布(Brivanib)(BMS-540215，CAS 649735-46-6)；凡德他尼(**CPRELSA®**或AZD6474)；二磷酸莫特塞尼(AMG706，CAS 857876-30-3、N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺，在PCT公开号WO 02/066470中描述)；二乳酸多韦替尼(TKI258，CAS 852433-84-2)；linfanib(ABT869，CAS 796967-16-3)；卡博替尼(cabozantinib)(XL184，CAS 849217-68-1)；来他替尼(CAS 111358-88-4)；N-[5-[[[5-(1,1-二甲基乙基)-2-噁唑基]甲基]硫代]-2-噻唑基]-4-哌啶甲酰胺(BMS38703，CAS 345627-80-7)；((3R,4R)-4-氨基-1-((4-((3-甲氧苯基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-5基)甲基)哌啶-3-醇(BMS690514)；N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-[[(3aα,5β,6aα)-八氢-2-甲基环戊[c]吡咯-5-基]甲氧基]-4-喹唑啉胺(XL647，CAS 781613-23-8)；4-甲基-3-[[1-甲基-6-(3-吡啶基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]-苯甲酰胺(BHG712，CAS 940310-85-0)；和阿柏西普(aflibercept)**(EYLEA®)**和内皮抑素**(ENDOSTAR®)**。

[0823] 可以在本文公开的组合中使用的示例性抗VEGF抗体例如包括与杂交瘤ATCC HB

10709产生的单克隆抗VEGF抗体A4.6.1(根据Presta等人,(1997)Cancer Res.57:4593-4599生成的重组人源化抗VEGF单克隆抗体)相同的表位结合的单克隆抗体。在一个实施方案中,抗VEGF抗体是贝伐珠单抗(BV),也称作rhuMAb VEGF或**AVASTIN®.**它包含突变的人IgG1构架区和来自阻断人VEGF与其受体结合的鼠抗hVEGF单克隆抗体A.4.6.1的抗原结合互补决定区。贝伐珠单抗和其他人源化抗VEGF抗体进一步在2005年2月26日颁布的美国专利号6,884,879中描述。额外的抗体包括G6或B20系列抗体(例如,G6-31、B20-4.1),如PCT公开号WO 2005/012359、PCT公开号WO 2005/044853中所述,这些专利申请的内容通过引用方式明确并入本文。对于额外的抗体,参见美国专利号7,060,269、6,582,959、6,703,020、6,054,297、WO 98/45332、WO 96/30046、WO 94/10202、EP 0666868 B1、美国专利申请公开号2006009360、20050186208、20030206899、20030190317、20030203409和20050112126以及Popkov等人,Journal of Immunological Methods 288:149-164(2004)。其他抗体包括与人VEGF上功能性表位结合的那些,所述功能性表位包含残基F17,M18,D19,Y21,Y25,Q89,191,K101,El 03和C104,或备选地,包含残基F17,Y21,Q22,Y25,D63,183和Q89。

[0824] 示例性c-MET抑制剂

[0825] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含c-MET的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,非小细胞肺癌、胰腺癌、肝癌、甲状腺癌、脑肿瘤(例如,胶质母细胞瘤)、肾癌(例如,肾细胞癌)、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)。

[0826] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是化合物A17或在美国专利号7,767,675和8,420,645中描述的化合物。c-MET(一种在许多肿瘤细胞类型中过量表达或突变的受体酪氨酸激酶)在肿瘤细胞增殖、存活、侵袭、转移和肿瘤血管生成中发挥关键作用。抑制c-MET可以在过量表达c-MET蛋白或表达组成型激活的c-MET蛋白的肿瘤细胞中诱导细胞死亡。

[0827] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是JNJ-38877605。JNJ-38877605是可口服的c-Met小分子抑制剂。JNJ-38877605与c-MET选择性结合,因而抑制c-MET磷酸化并破坏c-MET信号转导途径。

[0828] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是AMG 208。AMG 208是c-MET的选择性小分子抑制剂。AMG 208抑制c-MET的配体依赖性和配体非依赖性激活、抑制其酪氨酸激酶活性,这可以在过量表达c-MET的肿瘤中导致细胞生长抑制。

[0829] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是AMG 337。AMG 337是可口服生物利用的c-Met抑制剂。AMG 337与c-MET选择性结合,因而破坏c-MET信号转导途径。

[0830] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是LY2801653。LY2801653是可口服的c-Met小分子抑制剂。LY2801653与c-MET选择性结合,因而抑制c-MET磷酸化并破坏c-MET信号转导途径。

[0831] 在一些实施方案中,c-Met抑制剂是MSC2156119J。MSC2156119J是可口服生物利用的c-Met抑制剂。MSC2156119J与C-MET选择性结合,这抑制c-MET磷酸化并破坏c-Met介导的信号转导途径。

[0832] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是capmatinib。Capmatinib又称作INCB028060。Capmatinib是可口服生物利用的c-MET抑制剂。Capmatinib与c-Met选择性结合,因而抑制c-Met磷酸化并破坏c-Met信号转导途径。

[0833] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是克里唑替尼。克里唑替尼又称作PF-02341066。克里唑替尼是受体酪氨酸激酶即间变性淋巴瘤激酶(ALK)和c-Met/肝细胞生长因子受体(HGFR)的可口服的基于氨基吡啶的抑制剂。克里唑替尼,以ATP-竞争性方式,结合并抑制ALK激酶和ALK融合蛋白。此外,克里唑替尼抑制c-Met激酶,并破坏c-Met信号传导途径。总之,这种药物抑制肿瘤细胞生长。

[0834] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是golvatinib。Golvatinib是c-MET和VEGFR-2的可口服生物利用的双重激酶抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。Golvatinib与c-MET和VEGFR-2结合并抑制二者的活性,这可以抑制过量表达这些受体酪氨酸激酶的肿瘤细胞生长和肿瘤细胞存活。

[0835] 在一些实施方案中,c-MET抑制剂是tivantinib。Tivantinib又称作ARQ 197。Tivantinib是可口服生物利用的c-MET小分子抑制剂。Tivantinib与c-MET蛋白结合并破坏c-MET信号转导途径,这可以在过量表达c-MET蛋白或表达组成型激活的c-Met蛋白的肿瘤细胞中诱导细胞死亡。

[0836] 示例性TGFb抑制剂

[0837] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含转化生长因子β(TGF-β)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,脑癌(例如,胶质瘤)、黑素瘤、肾癌(例如,肾细胞癌)、胸膜恶性间皮瘤(例如,复发胸膜恶性间皮瘤)或乳腺癌(例如,转移性乳腺癌))。

[0838] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂是fresolimumab(CAS登录号:948564-73-6)。Fresolimumab又称作GC1008。Fresolimumab是结合并抑制TGF-β同工型1、2和3的人单克隆抗体。

[0839] Fresolimumab的重链具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:300):QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK。Fresolimumab的轻链具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:301):

[0840] ETVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC。

[0841] Fresolimumab例如在WO 2006/086469、US 8,383,780和US 8,591,901中公开。

[0842] 在一些实施方案中,TGF-β抑制剂是XOMA 089。XOMA 089又称作XPA.42.089。XOMA 089是特异性结合并中和TGF-β1和2配体的全人单克隆抗体。

[0843] XOMA 089的重链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:302):QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGTLVTVSS(WO 2012/167143中作为SEQ ID NO:6公开)。XOMA 089的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:303):

[0844] SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSEDIIRPSGIPERISGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG(WO 2012/167143中作为SEQ ID NO:8公开)。

[0845] 示例性IDO/TDO抑制剂

[0846] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)和/或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,黑素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、鳞状细胞头颈癌、卵巢癌、腹膜癌症、输卵管癌症、乳腺癌(例如,转移性或HER2阴性乳腺癌)),例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤,例如,非霍奇金淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)))。

[0847] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂选自(4E)-4-[(3-氯-4-氟苯胺基)-亚硝基亚甲基]-1,2,5-噁二唑-3-胺(也称作INCB24360)、indoximod(1-甲基-D-色氨酸)或α-环己基-5H-咪唑并[5,1-a]异吲哚-5-乙醇(也称作NLG919)。

[0848] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂是epacadostat(CAS登录号:1204669-58-8)。Epacadostat又称作INCB24360或INCB024360(Incyte)。Epacadostat是强力和选择性吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO1)抑制剂,IC_{50}为10nM,对其他相关的酶如IDO2或色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)具有高度选择性。

[0849] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂是indoximod(New Link Genetics)。Indoximod(1-甲基-色氨酸的D异构体)是口服施用的小分子吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)途径抑制剂,其破坏肿瘤逃避免疫介导的摧毁作用的机制。

[0850] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂是NLG919(New Link Genetics)。NLG919是在无细胞测定法中Ki/EC_{50}为7nM/75nM的强力IDO(吲哚胺-(2,3)-双加氧酶)途径抑制剂。

[0851] 在一些实施方案中,IDO/TDO抑制剂是F001287(Flexus/BMS)。F001287是吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)的小分子抑制剂。

[0852] 示例性A2AR拮抗剂

[0853] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含腺苷A2a受体(A2aR)拮抗剂(例如,A2aR途径的抑制剂,例如,腺苷抑制剂,例如,A2aR或CD-73的抑制剂)。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症。

[0854] 在一些实施方案中,A2aR拮抗剂是伊曲茶碱(CAS登录号:155270-99-8)。伊曲茶碱又称作KW-6002或8-[(E)-2-(3,4-二甲氧苯基)乙烯基]-1,3-二乙基-7-甲基-3,7-二氢-1H-嘌呤-2,6-二酮。伊曲茶碱例如在LeWitt等人(2008)Annals of Neurology 63(3):295-302)中公开。

[0855] 在一些实施方案中,A2aR拮抗剂是tozadenant(Biotie)。Tozadenant又称作SYN115或4-羟基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-1,3-苯并噻唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-甲酰胺。Tozadenant阻断内源腺苷在A2a受体处的作用,例如,导致激发多巴胺在D2受体处的作用及抑制谷氨酸盐在mGluR5受体处的作用。例如,在一些实施方案中,A2aR拮抗剂是瑞德南特(preladenant)(CAS登录号:377727-87-2)。瑞德南特又称作SCH420814或2-(2-呋喃基)-7-[2-[4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-哌嗪基]乙基]7H-吡唑并[4,3-e][1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-胺。瑞德南特作为腺苷A2A受体处的强力和选择性拮抗剂发挥作用的药物开发。

[0856] 在一些实施方案中,A2aR拮抗剂是vipadenan。Vipadenan例如又称作BIIB014、V2006或3-[(4-氨基-3-甲基苯基)甲基]-7-(呋喃-2-基)三唑并[4,5-d]嘧啶-5-胺。在一些实施方案中,A2aR拮抗剂例如是PBF-509(Palobiofarm)。例如,在一些实施方案中,A2aR拮抗剂(例如,PBF-509)按约80mg、160mg或240mg的每日剂量施用。

[0857] 其他示例性A2aR拮抗剂例如包括ATL-444、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、VER-6623、VER-6947、VER-7835、CGS-15943或ZM-241,385。

[0858] 在一些实施方案中,A2aR拮抗剂是A2aR途径拮抗剂(例如,CD-73抑制剂,例如,抗CD73抗体)是MEDI9447。MEDI9447是对CD73特异的单克隆抗体。通过CD73靶向腺苷的胞外产生可以减少腺苷的免疫抑制作用。MEDI9447据报告具有一系列活性,例如,抑制CD73外核苷酸酶活性,缓解AMP介导的淋巴细胞抑制和抑制同基因肿瘤生长。MEDI9447可以在肿瘤微环境内部驱动髓样和淋巴样浸润性白细胞群体的变化。这些变化例如包括CD8效应细胞和活化的巨噬细胞增加,以及髓样衍生抑制细胞(MDSC)和调节型T淋巴细胞的比例降低。

[0859] 示例性溶瘤性病毒

[0860] 在一些实施方案中,如本文所述的组合包含溶瘤性病毒。在实施方案中,溶瘤性病毒能够在癌细胞中选择性复制并且触发癌细胞死亡或延缓其生长。在一些情况下,溶瘤性病毒对非癌细胞无影响或影响最小。溶瘤性病毒包括但不限于溶瘤性腺病毒、溶瘤性单纯疱疹病毒、溶瘤性逆转录病毒、溶瘤性细小病毒、溶瘤性痘苗病毒、溶瘤性辛德比斯病毒、溶瘤性流感病毒、或溶瘤性RNA病毒(例如,溶瘤性呼肠孤病毒、溶瘤性新城疫病毒(NDV)、溶瘤性麻疹病毒或溶瘤性水泡性口炎病毒(VSV))。

[0861] 在一些实施方案中,溶瘤性病毒是US 2010/0178684 A1中描述的病毒,例如,重组溶瘤性病毒,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在一些实施方案中,重组溶瘤性病毒包含编码免疫应答或炎症反应抑制剂的核酸序列(例如,异源核酸序列),例如,如US 2010/0178684 A1中所述,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在实施方案中,重组溶瘤性病毒,例如,溶瘤性NDV,包含促凋亡蛋白(例如,凋亡素)、细胞因子(例如,GM-CSF、CSF、干扰素-γ、白介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子-α)、免疫球蛋白(例如,针对ED-B纤连蛋白的抗体)、肿瘤相关抗原、双特异性衔接头蛋白(例如,针对NDV HN蛋白和T细胞共刺激受体,如CD3或CD28的双特异性抗体或抗体片段;或人IL-2和针对NDV HN蛋白的单链抗体之间的融合蛋白)。参见,例如,Zamarin等人,Future Microbiol.7.3(2012):347-67,所述文献通过引用的方式完整并入本文。在一些实施方案中,溶瘤性病毒是US 8591881 B2、US 2012/0122185 A1或US 2014/0271677 A1中描述的嵌合溶瘤性NDV,所述文献各自通过引用的方式完整地并入本文。

[0862] 在一些实施方案中,溶瘤性病毒包含条件复制型腺病毒(CRAd),其设计成排他地在癌细胞中复制。参见,例如,Alemany等人,Nature Biotechnol.18(2000):723-27。在一些实施方案中,溶瘤性腺病毒包括在Alemany等人的第725页上的表1中所述的那种,所述文献通过引用的方式完整并入本文。

[0863] 示例性溶瘤性病毒包括但不限于以下病毒:

[0864] B群溶瘤性腺病毒(ColoAd1)(PsiOxus Therapeutics Ltd.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02053220);

[0865] ONCOS-102(以前称为CGTG-102),其是包含粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-

CSF)的腺病毒(Oncos Therapeutics)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01598129);

[0866] VCN-01,其是编码人PH20透明质酸酶的基因修饰型溶瘤性人腺病毒(VCN Biosciences,S.L.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02045602和NCT02045589);

[0867] 条件复制型腺病毒ICOVIR-5,其是从野生型人腺病毒血清型5(Had5)衍生的病毒,已修饰成在视网膜母细胞瘤/E2F途径失调节的癌细胞中选择性复制(Institut Catalàd' Oncologia)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01864759);

[0868] Celyvir,其包含经溶瘤性腺病毒ICOVIR5感染的骨髓衍生的自体间充质干细胞(MSC)(Hospital Infantil Universitario **Niño** Jesús,Madrid,Spain/Ramon Alemany)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01844661);

[0869] CG0070,其是条件复制型溶瘤性血清型5腺病毒(Ad5),其中人E2F-1启动子驱动必需E1a病毒基因的表达,因而限制病毒复制和对Rb途径-缺陷肿瘤细胞的细胞毒性(Cold Genesys,Inc.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT02143804);或

[0870] DNX-2401(以前称为Δ-24-RGD),其是这样的腺病毒,所述腺病毒已经过工程化以在视网膜母细胞瘤(Rb)途径缺陷性细胞中选择性复制并更高效地感染表达某些RGD结合性整联蛋白的细胞(Clinica Universidad de Navarra,Universidad de Navarra/DNAtrix,Inc.)(参见,例如,临床试验识别号:NCT01956734)。

[0871] 在一些实施方案中,将本文所述的溶瘤性病毒通过注射,例如皮下、动脉内、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射施用。在实施方案中,将本文所述的溶瘤性病毒按瘤内、经皮、经粘膜、口服、鼻内方式或通过肺施用法施用。

[0872] 示例性疫苗,例如,支架疫苗

[0873] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含疫苗,例如,支架疫苗。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症。

[0874] 癌疫苗例如在PCT公开号WO 2007/070660与WO 2012/167230、EP 1960009 B1、美国专利号US 8,067,237与US 8,932,583和美国公开号US 2011/0020216中公开。可以在癌疫苗中使用的组分(例如,可植入的支架材料)例如在PCT公开号WO 2009/102465和WO 2013/106852中公开。可以用于施用癌疫苗的方法例如在PCT公开号WO 2013/158673、WO 2012/048165和WO 2012/149358中公开。

[0875] 在一些实施方案中,癌疫苗包括大孔支架,所述大孔支架包含(i)细胞或细胞招募组合物,和(ii)能够诱导或促进细胞移行的部署信号,和(iii)涂布或播种到支架上/进入其中的生物活性组合物,其引起招募入支架的细胞受到修饰。修饰的细胞移行可以由开放互联的大孔和部署信号促进。

[0876] 在一些实施方案中,癌疫苗通过施用携带招募组合物和靶抗原组合物的多孔支架,诱导针对癌靶的内源免疫应答,其中内源抗原呈递细胞被招募入支架以遇到抗原并且所述细胞常驻于此,直至部署信号诱导离开抵达支架外部的淋巴结组织,因而刺激针对所述癌靶的内源免疫应答。

[0877] 在一些实施方案中,癌疫苗用来从哺乳动物使用支架组合物移除靶细胞。

[0878] 在一些实施方案中,通过招募癌细胞至植入的支架并使用细胞毒性剂破坏细胞,生成原位癌疫苗。

[0879] 在一些实施方案中,使用胞嘧啶-鸟苷寡核苷酸(CpG-ODN)作为支架的组分,所述

组分可以有效地再编程及部署招募至支架的树状细胞,并且产生有效的抗肿瘤反应。

[0880] 在一些实施方案中,聚肌苷-聚胞苷酸(聚I:C)和/或CpG ODN用来对肿瘤抑制作用产生协同影响。

[0881] 在一些实施方案中,例如使用包含免疫细胞招募化合物(例如,GM-CSF)和免疫细胞活化化合物(例如,CpG ODN)以及任选地包含抗原(如肿瘤裂解物)的多孔杆,以激发针对疫苗抗原的免疫应答。在一些实施方案中,在注射水凝胶后在水凝胶内部原位形成促进招募或释放细胞的孔。在一些实施方案中,使用可注射性形状记忆多孔水凝胶聚合物,用于施用。

[0882] 在其他实施方案中,本文公开的组合包括癌疫苗或肿瘤疫苗。可以使用的肿瘤疫苗的非限制性例子包括黑素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1和/或酪氨酸酶的肽、经转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞、基于DNA的疫苗、基于RNA的疫苗和基于病毒转导的疫苗。癌疫苗可以是预防性的或治疗性的。

[0883] 已经构思了针对肿瘤的许多实验性接种策略(参见Rosenberg,S.,2000,Development of Cancer Vaccines,ASCO Educational Book Spring:60-62;Logothetis,C.,2000,ASCO Educational Book Spring:300-302;Khayat,D.2000,ASCO Educational Book Spring:414-428;Foon,K.2000,ASCO Educational Book Spring:730-738;还参见Restifo,N.和Sznol,M.,Cancer Vaccines,第61章,第3023-3043页,引自DeVita,V.等人(编著),1997,Cancer:Principles and Practice of Oncology.第5版)。在这些策略之一中,使用自体或同种异型肿瘤细胞制备疫苗。已经显示当肿瘤细胞经转导以表达GM-CSF时,这些细胞疫苗最有效。已经显示GM-CSF是针对肿瘤接种呈递抗原的强力激活剂(Dranoff等人,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.90:3539-43)。

[0884] 本文公开的合(例如,PD-1阻断作用)可以与肿瘤中表达的一组重组蛋白和/或肽联合使用以产生针对这些蛋白质的免疫应答。这些蛋白质在正常情况下由免疫系统视作自身抗原并且因此耐受它们。肿瘤抗原还可以包括蛋白质端粒酶,所述端粒酶是合成染色体端粒所需的并且在超过85%的人类癌中表达且仅在有限数目的体细胞组织中表达(Kim,N.等人,(1994)Science 266:2011-2013)。(可以通过多种手段保护这些体细胞组织免受免疫攻击)。肿瘤抗原也可以是癌细胞中因为改变蛋白质序列或在两个不相关序列之间产生融合蛋白(即,费城染色体中的bcr-abl)的体细胞突变而表达的“肿瘤抗原”或来自B细胞肿瘤的独特型。

[0885] 其他肿瘤疫苗可以包括来自涉及人类癌的病毒(如人乳头瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)、卡波西疱疹肉瘤病毒(KHSV)和Epstein-Barr病毒(EBV))的蛋白质。可以与PD-1阻断作用联合使用的另一种形式的肿瘤特异性抗原是从肿瘤组织本身分离的纯化热休克蛋白(HSP)。这些热休克蛋白含有来自肿瘤细胞的蛋白质片段并且这些HSP在递送至抗原呈递细胞以激发肿瘤免疫方面高度有效(Suot,R和Srivastava,P(1995)Science 269:1585-1588;Tamura,Y.等人,(1997)Science 278:117-120)。

[0886] 树状细胞(DC)是可以用来引发抗原特异性反应的强力抗原呈递细胞。可以离体产生DC并以多种蛋白质和肽抗原以及肿瘤细胞提取物加载(Nestle,F.等人,(1998)Nature Medicine 4:328-332)。DC还可以通过遗传手段转导,以便也表达这些肿瘤抗原。出于免疫目的,还已经将DC与肿瘤细胞直接融合(Kugler,A.等人,(2000)Nature Medicine 6:332-

336)。作为一种接种方法,DC免疫可以有效地与其他药物(例如,PD-1阻断作用)组合以激活更强力的抗肿瘤反应。

[0887] 示例性双特异性T细胞衔接体

[0888] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含双特异性T细胞衔接体。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,胃肠道癌、黑素瘤或肺癌)或血液学恶性病(例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤)或白血病(例如,急性淋巴母细胞性白血病)。

[0889] 双特异性T细胞衔接体(BiTE®)是一类可以指导宿主免疫系统(例如,T细胞的细胞毒活性)对抗癌细胞的人工双特异性单克隆抗体。双特异性T细胞衔接体可以在T细胞和肿瘤细胞之间形成连接,这引起T细胞通过产生多种蛋白质如穿孔素和粒酶,对肿瘤细胞发出细胞毒活性,与MHC I或共刺激分子的存在无关。这些蛋白质进入肿瘤细胞并且启动细胞凋亡。这种作用模拟了T细胞攻击肿瘤细胞期间观察到的生理过程。

[0890] 在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体是包含不同抗体的两个单链可变片段(scFv)的融合蛋白。在一些实施方案中,一个scFv与T细胞结合,例如,借助CD3受体结合,并且另一个scFv与肿瘤细胞结合,例如,借助肿瘤特异性分子结合。

[0891] 在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体是NKG2A和CD138的双特异性抗体分子,或CD3和TCR的双特异性抗体分子。在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体是与CD3和肿瘤抗原(例如,EGFR、PSCA、PSMA、EpCAM、HER2等)结合的双特异性抗体分子。

[0892] 在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体是兰妥莫单抗(blinatumomab)(CAS登录号:853426-35-4)。兰妥莫单抗又称作MT103。兰妥莫单抗特异性靶向T细胞的CD3位点和B细胞的CD19位点。

[0893] 在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体是MT110。MT110是靶向EpCAM和CD3的单链抗体。MT110例如在Amann等人J Immunother.2009;32(5):452-64中公开。

[0894] 在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体靶向黑素瘤相关的硫酸软骨素蛋白聚糖(MCSP)。在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体靶向CD33。在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体包含曲妥珠单抗(靶向HER2/neu)、西妥昔单抗或帕尼单抗(二者均靶向EGF受体)、其功能性片段。在一些实施方案中,双特异性T细胞衔接体靶向CD66e和EphA2。

[0895] 示例性GITR激动剂

[0896] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含GITR激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤或血液学恶性病。

[0897] 示例性GITR激动剂例如包括GITR融合蛋白和抗GITR抗体(例如,双价抗GITR抗体),如以下文献中描述的GITR融合蛋白:美国专利号6,111,090、欧洲专利号0920505B1、美国专利号8,586,023、PCT公开号WO 2010/003118和2011/090754,或例如在以下文献中描述的抗GITR抗体:美国专利号7,025,962、欧洲专利号1947183B1、美国专利号7,812,135、美国专利号8,388,967、美国专利号8,591,886、欧洲专利号EP 1866339、PCT公开号WO 2011/028683、美国专利号8,709,424、PCT公开号WO 2013/039954、国际公开号WO 2013/039954、美国公开号US 2014/0072566、国际公开号WO 2015/026684、PCT公开号WO 2005/007190、PCT公开号WO 2007/133822、PCT公开号WO 2005/055808、PCT公开号WO 99/40196、PCT公开号WO 2001/03720、PCT公开号WO 99/20758、美国专利号6,689,607、PCT公开号WO 2006/

083289、PCT公开号WO 2005/115451、美国专利号7,618,632、PCT公开号WO 2011/051726、国际公开号WO 2004060319和国际公开号WO2014012479。

[0898] 在一个实施方案中,GITR激动剂与(例如,如WO 2015/026684中所述的)PD-1抑制剂组合使用。

[0899] 在另一个实施方案中,GITR激动剂与(例如,如WO 2004060319和国际公开号WO 2014012479中所述的)TLR激动剂组合使用。

[0900] 免疫检查点分子的抑制剂

[0901] 在一个实施方案中,本文公开的组合包含PD-1抑制剂,例如,如本文所述的抗PD-1抗体。在一个实施方案中,PD-1抑制剂的组合包含PD-L1抑制剂,例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在实施方案中,抗PD-1抗体和抗PD-L1抗体的组合作为独立的抗体存在。在其他实施方案中,抗PD-1抗体和抗PD-L1抗体存在于相同的抗体分子中,例如,作为双特异性或多特异性抗体分子存在。

[0902] 在一个实施方案中,PD-1抑制剂是在2015年7月30日公开的名为“针对PD-1的抗体分子及其用途”的US 2015/0210769中公开的抗PD-1抗体分子,所述文献通过引用的方式完整并入。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个或两个重链可变结构域(任选地包含恒定区)、至少一个或两个轻链可变结构域(任选地包含恒定区)或这两者,所述可变结构域包含BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D或BAP049-克隆E的氨基酸序列;或如US 2015/0210769的表1中所述;或由表1中核苷酸序列编码;或与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。抗PD-1抗体分子任选地包含来自如US2015/0210769的表4中所示的重链、轻链或这两者的前导序列;或与之基本上同一的序列。

[0903] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述互补决定区来自本文所述抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-克隆A、BAP049-克隆B、BAP049-克隆C、BAP049-克隆D或BAP049-克隆E)的重链可变区和/或轻链可变区;或如表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一)的序列。

[0904] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含US 2015/0210769的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸置换或缺失。

[0905] 在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含US 2015/0210769的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全

部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。在某些实施方案中，抗PD-1抗体分子包含在轻链CDR中的置换，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的置换。在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含轻链CDR3中轻链可变区的位置102处的置换，例如，根据表1在轻链可变区(例如，对于未修饰的鼠或嵌合序列而言，SEQ ID NO:16或24；或对于修饰的序列而言，任何SEQ ID NO:34、42、46、54、58、62、66、70、74或78)的位置102处半胱氨酸至酪氨酸或半胱氨酸至丝氨酸残基的置换。

[0906] 在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含US 2015/0210769的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0907] 在一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含：

[0908] (a)重链可变区(VH)，其包含GYTFTTY(SEQ ID NO:261)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:4)的VHCDR1氨基酸序列、YPGTGG(SEQ ID NO:262)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:5)的VHCDR2氨基酸序列和WTTGTGAY(SEQ ID NO:263)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:3)的VHCDR3氨基酸序列；以及轻链可变区(VL)，其包含SQSLLDSGNQKNF(SEQ ID NO:264)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:13)的VLCDR1氨基酸序列、WAS(SEQ ID NO:265)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:14)的VLCDR2氨基酸序列和DYSYPY(SEQ ID NO:266)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:33)的VLCDR3氨基酸序列；

[0909] (b)VH，所述VH包含选自TYWMH(SEQ ID NO:267)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:1)的VHCDR1氨基酸序列；NIYPGTGGSNFDEKFKN(SEQ ID NO:268)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:2)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:263的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含KSSQSLLDSGNQKNFLT(SEQ ID NO:269)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:10)的VLCDR1氨基酸序列、WASTRES(SEQ ID NO:270)(US 2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:11)的VLCDR2氨基酸序列和QNDYSYPYT(SEQ ID NO:271)(US2015/0210769的表1中公开的SEQ ID NO:32)的VLCDR3氨基酸序列；

[0910] (c)VH，所述VH包含GYTFTTYWMH(SEQ ID NO:272)(US 2015/0210769中公开的SEQ ID NO:224)的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:262的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:263的VHCDR3氨基酸序列；以及VL，所述VL包含SEQ ID NO:264的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:265的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:266的VLCDR3氨基酸列；或

[0911] (d)VH，所述VH包含SEQ ID NO:272的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:268的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:263的VHCDR3氨基酸序列；以及VL，所述VL包含SEQ ID NO:269的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:270的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:271的VLCDR3氨基酸列。

[0912] 在下文的组合中，在另一个实施方案中，抗PD-1抗体分子包含(i)重链可变区(VH)，其包含选自SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:261或SEQ ID NO:272的VHCDR1氨基酸序列；SEQ ID NO:268或SEQ ID NO:262的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:263的VHCDR3氨基酸

序列;以及(ii)轻链可变区(VL),其包含SEQ ID NO:269或SEQ ID NO:264的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:270或SEQ ID NO:265的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:271或SEQ ID NO:266的VLCDR3氨基酸序列。

[0913] 在一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:267的VHCDR1氨基酸序列。在另一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:261的VHCDR1氨基酸序列。在又一个实施方案中,抗PD-1抗体分子包含SEQ ID NO:272的VHCDR1氨基酸序列。

[0914] 在其他实施方案中,PD-1抑制剂是选自纳武单抗、派姆单抗或Pidilizumab的抗PD-1抗体。

[0915] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗的备选名称包括MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558。在一些实施方案中,抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登录号:946414-94-4)。纳武单抗是特异性阻断PD-1的全人IgG4单克隆抗体。与PD-1特异性结合的纳武单抗(克隆5C4)和其他人单克隆抗体在US 8,008,449和WO 2006/121168中公开。在一个实施方案中,PD-1的抑制剂是纳武单抗,并且具有本文公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)。

[0916] 纳武单抗的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列如下:

[0917] 重链(SEQ ID NO:304)

[0918] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0919] 轻链(SEQ ID NO:305)

[0920] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0921] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是派姆单抗。派姆单抗(也称作Lambrolizumab、MK-3475、MK03475、SCH-900475或**KEYTRUDA®;**Merck)是与PD-1结合的人源化IgG4单克隆抗体。派姆单抗和其他人源化抗PD-1抗体在Hamid,O.等人(2013)New England Journal of Medicine 369(2):134-44、US 8,354,509和WO 2009/114335中公开。派姆单抗的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列如下:

[0922] 重链(SEQ ID NO:306)

	QVQLVQSGVE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	NYYMYWVRQA	PGQGLEWMGG	50
	INPSNGGTNF	NEKFKNRVTL	TTDSSTTTAY	MELKSLQFDD	TAVYYCARRD	100
	YRFDMGFDYW	GQGTTVTVSS	ASTKGPSVFP	LAPCSRSTSE	STAALGCLVK	150
	DYFPEPVTVS	WNSGALTSGV	HTFPAVLQSS	GLYSLSSVVT	VPSSSLGTKT	200
[0923]	YTCNVDHKPS	NTKVDKRVES	KYGPPCPPCP	APEFLGGPSV	FLFPPKPKDT	250
	LMISRTPEVT	CVVVDVSQED	PEVQFNWYVD	GVEVHNAKTK	PREEQFNSTY	300
	RVVSVLTVLH	QDWLNGKEYK	CKVSNKGLPS	SIEKTISKAK	GQPREPQVYT	350
	LPPSQEEMTK	NQVSLTCLVK	GFYPSDIAVE	WESNGQPENN	YKTTPPVLDS	400
	DGSFFLYSRL	TVDKSRWQEG	NVFSCSVMHE	ALHNHYTQKS	LSLSLGK	447

[0924] 轻链(SEQ ID NO:307)

	EIVLTQSPAT	LSLSPGERAT	LSCRASKGVS	TSGYSYLHWY	QQKPGQAPRL	50
	LIYLASYLES	GVPARFSGSG	SGTDFTLTIS	SLEPEDFAVY	YCQHSRDLPL	100
[0925]	TFGGGTKVEI	KRTVAAPSVF	IFPPSDEQLK	SGTASVVCLL	NNFYPREAKV	150
	QWKVDNALQS	GNSQESVTEQ	DSKDSTYSLS	STLTLSKADY	EKHKVYACEV	200
	THQGLSSPVT	KSFNRGEC				218

[0926] 在一个实施方案中,PD-1的抑制剂是在US 8,354,509和WO 2009/114335中公开并且具有本文公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的派姆单抗。

[0927] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体是Pidilizumab。Pidilizumab(CT-011;Cure Tech)是与PD-1结合的人源化IgG1k单克隆抗体。Pidilizumab和其他人源化抗PD-1单克隆抗体在WO 2009/101611中公开。

[0928] 其他抗PD-1抗体包括AMP514(Amplimmune)等,例如,US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中公开的抗PD-1抗体。

[0929] 在一些实施方案中,PD-1抑制物是免疫黏附素(例如,包含与恒定区(例如,免疫球蛋白Fc区序列)融合的PD-L1或PD-L2的胞外部分或PD-1结合部分的免疫黏附素)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224(B7-DCIg;Amplimmune;例如,在WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开),其为阻断PD-1和B7-H1之间相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体。

[0930] 示例性PD-L1抑制剂或PD-L2抑制剂

[0931] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是抗体分子,例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体分子选自发明简述部分和本文公开的名为“示例性抗PD-L1抗体分子”部分中列出的抗体分子。

[0932] 在其他实施方案中,PD-L1抑制剂选自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

[0933] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是MSB0010718C。MSB0010718C(也称作A09-246-2;Merck Serono)是与PD-L1结合的单克隆抗体。派姆单抗和其他人源化抗PD-L1抗体在WO 2013/079174中公开,并且具有本文公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)。MSB0010718C的重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列包括至少以下:

[0934] 重链(SEQ ID NO:308)(如WO 2013/079174中公开的SEQ ID NO:24)EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSS IYPSGGI TFYADKGRFTI SRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS

[0935] 轻链(SEQ ID NO:309)(如WO 2013/079174中公开的SEQ ID NO:25) QSALTQPASVSGSPGQS I T I SCTGTSS DVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTI SGLQAEDEADYYCS SYTS SSTRVFGTGTKVTVL

[0936] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是YW243.55.S70。YW243.55.S70抗体是在WO 2010/077634中描述并且具有其中公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的抗PD-L1(分别在SEQ ID NO:20和21中所示的重链可变区序列和轻链可变区序列)。

[0937] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是MDX-1105。MDX-1105,也称作BMS-936559,是在WO 2007/005874中描述并且具有其中公开的序列(或基本上同一或与之相似的序列,例如,与指定的序列至少85%、90%、95%或更多同一的序列)的抗PD-L1抗体。

[0938] 在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是MDPL3280A(Genentech/Roche)。MDPL3280A是与PD-L1结合的人Fc优化的IgG1单克隆抗体。针对PD-L1的MDPL3280A和其他人单克隆抗体在美国专利号7,943,743和美国公开号20120039906中公开。

[0939] 在其他实施方案中,PD-L2抑制剂是AMP-224。AMP-224是阻断PD-1和B7-H1之间相互作用的PD-L2 Fc融合可溶性受体(B7-DCIg;Amplimmune;例如,在WO 2010/027827和WO 2011/066342中公开)。

[0940] 示例性LAG-3抑制剂

[0941] 在一个实施方案中,本文公开的组合包含LAG-3抑制剂,例如,如本文所述的抗LAG-3抗体。在一个实施方案中,LAG-3抑制剂的组合包含PD-L1抑制剂,例如,如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在实施方案中,抗LAG-3抗体和抗PD-L1抗体的组合作为独立的抗体存在。在其他实施方案中,抗LAG-3抗体和抗PD-L1抗体存在于相同的抗体分子中,例如,作为双特异性或多特异性抗体分子存在。

[0942] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含LAG-3抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤或血液学恶性病。

[0943] 在一个实施方案中,抗LAG-3抗体是在2015年3月13日公开的名为"针对LAG-3的抗体分子及其用途"的US 2015/0259420中公开的抗LAG-3抗体分子,所述文献通过引用的方式完整并入。在一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含至少一个或两个重链可变结构域(任选地包括恒定区)、至少一个或两个轻链可变结构域(任选地包含恒定区)或这两者,所述可变结构域包含以下任一者的氨基酸序列:BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例如,BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser或BAP050-hum20-Ser)、BAP050-克隆F、BAP050-克隆G、BAP050-克隆H、BAP050-克隆I或BAP050-克隆J;或如US 2015/0259420的表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或与任一前述序列基本上同一(例如,至少80%、85%、90%、92%、

95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0944] 在又一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR),所述互补决定区来自本文所述的抗体(例如,选自以下任一者的抗体:BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)(例如,BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser或BAP050-hum20-Ser)、BAP050-克隆F、BAP050-克隆G、BAP050-克隆H、BAP050-克隆I或BAP050-克隆J)的重链可变区和/或轻链可变区;或如US2015/0259420的表1中所述,或由表1中的核苷酸序列编码;或来自与任一前述序列基本上同一(例如,至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0945] 在又一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区包含US 2015/0259420的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸置换或缺失。

[0946] 在又一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR),所述轻链可变区包含US 2015/0259420的表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个变化,例如,氨基酸置换或缺失。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体分子包含在轻链CDR中的置换,例如,一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的置换。

[0947] 在另一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR),所述重链可变区和轻链可变区包含表1中所示的或由US 2015/0259420的表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中,相对于表1中所示的氨基酸序列或由表1中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列,一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化,例如,氨基酸置换或缺失。

[0948] 在一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含:

[0949] (a)重链可变区(VH),其包含GFTLTNY(SEQ ID NO:274)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:4)的VHCDR1氨基酸序列、NTDTGE(SEQ ID NO:281)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:5)的VHCDR2氨基酸序列和NPPYYYGTNNAEAMDY(SEQ ID NO:277)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:3)的VHCDR3氨基酸序列;和轻链可变区(VL),其包

含SQDISNY(SEQ ID NO:282)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:13)的VLCDR1氨基酸序列、YTS(SEQ ID NO:283)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:14)的VLCDR2氨基酸序列和YYNLPW(SEQ ID NO:284)US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:15)的VLCDR3氨基酸序列;

[0950] (b)VH,所述VH包含NYGMN(SEQ ID NO:273)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:1)的VHCDR1氨基酸序列;WINTDTGEPTYADDFKG(SEQ ID NO:276)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:2)的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:277的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SSSQDISNYLN(SEQ ID NO:278)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:10)的VLCDR1氨基酸序列、YTSTLHL(SEQ ID NO:279)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:11)的VLCDR2氨基酸序列和QQYYNLPWT(SEQ ID NO:280)(US 2015/0259420的表1中公开的SEQ ID NO:12)的VLCDR3氨基酸序列;

[0951] (c)VH,所述VH包含GFTLTNYGMN(SEQ ID NO:275)(US 2015/0259420中公开的SEQ ID NO:286)的VHCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:281的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:277的VHCDR3氨基酸序列;和VL,所述VL包含SEQ ID NO:282的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:283的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:284的VLCDR3氨基酸序列;或

[0952] (d)VH,所述VH包含SEQ ID NO:275的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:276的VHCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:277的VHCDR3氨基酸序列;以及VL,所述VL包含SEQ ID NO:278的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:279的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:280的VLCDR3氨基酸列。

[0953] 在下文组合中,在另一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含:

[0954] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:275的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:276的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:277的VHCDR3氨基酸序列;和

[0955] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:278的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:279的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:280的VLCDR3氨基酸序列;

[0956] 在下文组合中,在又一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含:

[0957] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:274或SEQ ID NO:275的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:281的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:277的VHCDR3氨基酸序列;和

[0958] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:282的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:283的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:284的VLCDR3氨基酸序列;

[0959] 在一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:273的VHCDR1氨基酸序列。在另一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:274的VHCDR1氨基酸序列。在又一个实施方案中,抗LAG-3抗体分子包含SEQ ID NO:275的VHCDR1氨基酸序列。

[0960] 在一些实施方案中,抗LAG-3抗体是BMS-986016。BMS-986016(也称作BMS986016;Bristol-Myers Squibb)是与LAG-3结合的单克隆抗体。BMS-986016和其他人源化抗LAG-3抗体在US 2011/0150892、WO 2010/019570和WO 2014/008218中公开。

[0961] 示例性TIM-3抑制剂

[0962] 在一个实施方案中,本文公开的组合包括TIM-3抑制剂,例如,如本文所述的抗

TIM-3抗体。在一个实施方案中，TIM-3抑制剂的组合包含PD-L1抑制剂，例如，如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在实施方案中，抗TIM-3抗体和抗PD-L1抗体的组合作为独立的抗体存在。在其他实施方案中，抗TIM-3抗体和抗PD-L1抗体存在于相同的抗体分子中，例如，作为双特异性或多特异性抗体分子存在。

[0963] 在一个实施方案中，TIM-3抑制剂是在2015年8月6日公开的名为“针对TIM-3的抗体分子及其用途”的US 2015/0218274中公开的抗TIM-3抗体分子，所述文献通过引用的方式完整并入。

[0964] 在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含至少一个或两个重链可变结构域(任选地包含恒定区)、至少一个或两个轻链可变结构域(任选地包含恒定区)或这两者，所述可变结构域包含ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23的氨基酸序列；或如US 2015/0218274的表1-4中描述；或由表1-4中的核苷酸序列编码；或与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。抗TIM-3抗体分子任选地包含来自如US 2015/0218274中所示的重链、轻链或这两者的前导序列；或与之基本上同一的序列。

[0965] 在又一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含至少一个、两个或三个互补决定区(CDR)，所述互补决定区来自本文所述抗体(例如，选自以下任一者的抗体：ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23)的重链可变区和/或轻链可变区；或如US 2015/0218274的表1-4中描述，或由表1-4中的核苷酸序列编码；或来自与任一前述序列基本上同一(例如，至少80％、85％、90％、92％、95％、97％、98％、99％或更高同一)的序列。

[0966] 在又一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0967] 在又一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR(或总体上全部CDR)，所述轻链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。在某些实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含在轻链CDR中的置换，例如，一个或多个在轻链的CDR1、CDR2和/或CDR3中的置换。

[0968] 在另一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR(或总体上全部CDR)，所述重链可变区和轻链可变区包含US 2015/0218274的表1-4中所示的或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列。在一个实施方案中，相对于表1-4中所示的氨基酸序列或由表1-4中所示核苷酸序列编码的氨基酸序列，一个或多个CDR(或总体上全部CDR)具有一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个氨基酸变化，例如，氨基酸置换或缺失。

[0969] 在一个实施方案中，抗TIM-3抗体分子包含：

[0970] (a)重链可变区(VH)，其包含选自GYTFTSY(SEQ ID NO:285)(US2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:9)的VHCDR1氨基酸序列；YPGNGD(SEQ ID NO:286)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:10)的VHCDR2氨基酸序列；和VGGAFPMDY(SEQ ID NO:287)(US2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:5)的VHCDR3氨基酸序列；和轻链可变区(VL)，其包含SESVEYYGTSL(SEQ ID NO:288)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:12)的VLCDR1氨基酸序列、AAS(SEQ ID NO:289)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:13)的VLCDR2氨基酸序列和SRKDPS(SEQ ID NO:290)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:14)的VLCDR3氨基酸序列；

[0971] (b)VH，所述VH包含选自SYNMH(SEQ ID NO:291)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:3)的VHCDR1氨基酸序列；DIYPGNGDTSYNQKFKG(SEQ ID NO:292)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:4)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:287的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含RASESVEYYGTSLMQ(SEQ ID NO:293)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:6)的VLCDR1氨基酸序列，AASNVES(SEQ ID NO:294)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:7)的VLCDR2氨基酸序列和QQSRKDPST(SEQ ID NO:295)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:8)的VLCDR3氨基酸序列；

[0972] (c)VH，所述VH包含选自SEQ ID NO:285的VHCDR1氨基酸序列；YPGSGD(SEQ ID NO:296)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:25)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:287的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:288的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:289的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:290的VLCDR3氨基酸序列；

[0973] (d)VH，所述VH包含选自SEQ ID NO:291的VHCDR1氨基酸序列；DIYPGSGDTSYNQKFKG(SEQ ID NO:297)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:24)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:287的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:293的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:294的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:295的VLCDR3氨基酸序列；

[0974] (e)VH，所述VH包含选自SEQ ID NO:285的VHCDR1氨基酸序列；YPGQGD(SEQ ID NO:298)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:31)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:287的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:288的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:289的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:290的VLCDR3氨基酸序列；或

[0975] (f)VH，所述VH包含选自SEQ ID NO:291的VHCDR1氨基酸序列；DIYPGQGDTSYNQKFKG(SEQ ID NO:299)(US 2015/0218274的表1-4中公开的SEQ ID NO:30)的VHCDR2氨基酸序列；和SEQ ID NO:287的VHCDR3氨基酸序列；和VL，所述VL包含SEQ ID NO:293的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:294的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:295的VLCDR3氨基酸序列；

[0976] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含TIM-3抑制剂。在一些实施方案中，该组

合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤或血液学恶性病。

[0977] 示例性抗TIM-3抗体在美国专利号8,552,156、WO 2011/155607、EP 2581113和美国公开号2014/044728中公开。

[0978] 示例性CTLA-4抑制剂

[0979] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含CTLA-4抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤或血液学恶性病。

[0980] 示例性抗CTLA-4抗体包括曲美木单抗(tremelimumab)(从Pfizer可获得的IgG2单克隆抗体，以前称作ticilimumab、CP-675,206)；和伊匹木单抗(CTLA-4抗体，也称作MDX-010、CAS No.477202-00-9)。

[0981] 在一个实施方案中，该组合包含抗PD-1抗体分子(例如，如本文所述)和抗CTLA-4抗体，例如，伊匹木单抗。可以使用的示例性剂量包括约1至10mg/kg(例如，3mg/kg)的抗PD-1抗体分子剂量和约3mg/kg的抗CTLA-4抗体(例如，伊匹木单抗)的剂量。

[0982] 其他的示例性抗CTLA-4抗体例如在美国专利号5,811,097中公开。

[0983] 示例性IAP抑制剂

[0984] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含凋亡蛋白抑制蛋白(IAP)的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌)，例如，血液学恶性病(例如，多发性骨髓瘤)。

[0985] 在一些实施方案中，IAP抑制剂是((S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物。

[0986] 在一些实施方案中，IAP抑制剂例如(S)-N-((S)-1-环己基-2-((S)-2-(4-(4-氟苯甲酰)噻唑-2-基)吡咯烷-1-基)-2-氧乙基)-2-(甲基氨基)丙酰胺(化合物A21)或在美国专利号8,552,003中公开的化合物以例如每周一次大约1800mg的剂量施用。

[0987] 示例性EGFR抑制剂

[0988] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含表皮生长因子受体(EGFR)的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，肺癌(例如，非小细胞肺癌)、胰腺癌、乳腺癌或结肠癌)。

[0989] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂是(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物。

[0990] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂，例如，(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物例如以每日150-250mg的剂量施用。在一些实施方案中，EGFR抑制剂，例如，(R,E)-N-(7-氯-1-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吖庚环-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟酰胺(化合物A40)或在PCT公开号WO 2013/184757中公开的化合物例如以约150、200或250mg或约150-200或200-250mg的剂量施用。

[0991] 在一些实施方案中，EGFR抑制剂选自以下一者或多者：厄洛替尼、吉非替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、necitumumab、PF-00299804、尼妥珠单抗或RO5083945。

[0992] 示例性mTOR抑制剂

[0993] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，前列腺癌、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌或肝癌、肺癌(例如，小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、呼吸道/胸癌、肉瘤、骨癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、星形细胞瘤、宫颈癌、神经系统癌症、胃癌或黑素瘤)，例如，血液学恶性病(例如，白血病(例如，淋巴细胞白血病)，例如，淋巴瘤，或例如多发性骨髓瘤)。

[0994] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂是dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。

[0995] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂是依维莫司(也称作**AFINITOR®;**化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物。

[0996] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂，例如，依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以约2.5-20mg/日的剂量施用。在一个实施方案中，TOR抑制剂，例如，依维莫司(化合物A36)或在PCT公开号WO 2014/085318中公开的化合物以约2.5、5、10或20mg/日，例如，约2.5-5、5-10或10-20mg/日的剂量施用。

[0997] 在一些实施方案中，mTOR抑制剂选自以下一者或多者：雷帕霉素、坦罗莫司**(TORISEL®)**、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126、OSI-027、GSK1059615、KU-0063794、WYE-354、Palomid 529(P529)、PF-04691502或PKI-587、地磷莫司(正式称作deferolimus，(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-偶氮三环并[30.3.1.$0^{4,9}$]三十七碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧环己基二甲基次膦酸酯，也称作AP23573和MK8669，并且在PCT公开号WO 03/064383中描述)；依维莫司(**AFINITOR®**或RAD001)；雷帕霉素(AY22989，**SIROLIMUS®**)；simapimod(CAS登录号：164301-51-3)；(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055)；2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502，CAS 1013101-36-4)；和N^2-[1,4-二氧待-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酰甘氨酰-L-α-天冬氨酰L-丝氨酸内盐(SF1126，CAS登录号：936487-67-1)或XL765(SAR245409)。

[0998] 其他的示例性mTOR抑制剂包括但不限于：坦罗莫司；地磷莫司((1R,2R,4S)-4-[(2R)-2[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧-11,36-二氧杂-4-偶氮三环并[30.3.1.$0^{4,9}$]三十七碳-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧环己基二甲基次膦酸酯，也称作AP23573和MK8669；依维莫司(RAD001)；雷帕霉素(AY22989)；塞马莫德(simapimod)；(5-{2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基}-2-甲氧苯基)甲醇(AZD8055)；2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF04691502)；和N^2-[1,4-二氧代-4-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)吗啉鎓-4-基]]甲氧基]丁基]-L-精氨酰甘氨酰-L-α-天冬氨酰L-丝氨酸-(SEQ ID NO:360)，内盐(SF1126)；和XL765。

[0999] 示例性IL-15激动剂

[1000] 在一个实施方案中，本文所述的组合包含白介素-15(IL-15)激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，难治性实体瘤)、(例如，黑素瘤(例如，转移性或晚期黑素瘤)、肾癌(例如，肾细胞癌)、非小细胞肺癌、鳞状细胞头颈癌或膀胱癌(例如，非肌肉侵袭性膀胱癌))，例如，血液学恶性病(例如，白血病，例如，急性髓细胞白血病(例如，难治性或复发性急性髓细胞白血病)，例如，淋巴瘤，例如，非霍奇金淋巴瘤(例如，复发/难治性惰性的B细胞非霍奇金淋巴瘤)，例如，或多发性骨髓瘤(例如，复发性或难治性多发性骨髓瘤))。

[1001] 病毒性感染后由单核吞噬细胞(和某些其他细胞类型)分泌的IL-15调节T细胞和天然杀伤细胞活化和增殖。这种细胞因子通过JAK激酶信号转导途径诱导肥大细胞、T细胞和表皮树状T细胞中转录激活蛋白STAT3、STAT5和STAT6的激活。IL-15和白介素-2(IL-2)在结构上相似并且共有许多生物学活性；二者均可以与共同的血细胞生成素受体亚基结合，负向调节彼此的活性。$CD8^+$记忆T细胞数目可以受IL-15和IL-2之间的平衡调节。

[1002] 在一些实施方案中，IL-15激动剂是重组人IL-15(rhIL-15)，例如，CYP0150(Cytune)。CYP0150是由与人α链受体的Sushi+结构域连接的人IL-15组成的重组蛋白(反式呈递)。

[1003] CYP0150例如在PCT公开号WO 2007/046006中公开。CYP0150具有以下氨基酸序列：MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGDYKDDDDKIEGRITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSGGSGGGGSGGGSGGGGSLQNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS(SEQ ID NO:310)(WO 2007/046006中作为SEQ ID NO:60公开)或MDSKGSSQKAGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVSTTRDYKDDDDKIEGRNWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTSSGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSLQITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPP(SEQ ID NO:311)(WO 2007/046006中作为SEQ ID NO:62公开)。

[1004] 在一些实施方案中，IL-15激动剂是ALT-803(Altor BioScience)。ALT-803是IL-15N72D:IL-15RαSu/Fc可溶性复合物，从共表达IL-15N72D和IL-15RαSu/Fc融合蛋白的高产率重组哺乳动物细胞系产生。IL-15突变体(N72D)具有增强的IL-15生物学活性(Zhu等人2009,J Immunol.183:3598)。IL-15Rα的IL-15N72D突变和可溶性结构域可以在溶液中形成稳定的异二聚复合体，并且与未复合的IL-15相比，这种复合体显示增加的生物学活性(活性高大约25倍)。ALT-803例如在PCT公开号WO 2012/040323和美国专利号8,507,222中公开。

[1005] 在一些实施方案中，IL-15激动剂是hetIL-15(Admune)。HetIL-15是异二聚人IL-15(IL-15/sIL-15Ra)。HetIL-15例如在PCT公开号WO 2009/002562和WO 2014/066527中公开。

[1006] 示例性CD40激动剂

[1007] 在一个实施方案中，该组合包含CD40激动剂。在一些实施方案中，该组合用来治疗癌症，例如，本文所述的癌症，例如，实体瘤(例如，肺癌、食管癌、黑素瘤或肾细胞癌)，例如，

血液学恶性病(例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)),例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤),例如,或多发性骨髓瘤)。

[1008] 在一个实施方案中,CD40激动剂是ADC-1013(Alligator/BioInvent)。ADC-1013是针对人CD40的全人IgG激动性单克隆抗体。CD40,一种在B淋巴细胞表面上存在的整合型膜蛋白,是肿瘤坏死因子受体超家族成员并且在多种癌如B细胞恶性肿瘤中高度表达。CD40激动剂,例如,抗CD40抗体,能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人(1998)Nature 393:474-478)。

[1009] ADC-1013例如在PCT公开号WO 2015/091853中公开。ADC-1013克隆例如包括1136/1137、1132/1133、1148/1149、1140/1135、1134/1135、1107/1108、1142/1135、1146/1147和1150/1151。

[1010] 1132/1133的重链可变区具有以下氨基酸序列:EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSGIGSYGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYVNFGMDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:312)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:65公开)。1132/1133的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGRNPPTFGQGTKLEIK(SEQ ID NO:313)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:66公开)。1132/1133的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFTFSSYA(SEQ ID NO:314)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:13公开)。1132/1133的重链CDR2具有以下氨基酸序列:IGSYGGGT(SEQ ID NO:315)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:14公开)。1132/1133的重链CDR3具有以下氨基酸序列:ARYVNFGMDY(SEQ ID NO:316)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:15公开)。1132/1133的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:QSISSY(SEQ ID NO:317)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:16公开)。1132/1133的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:AAS(SEQ ID NO:289)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:17公开)。1132/1133的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QQYGRNPPT(SEQ ID NO:318)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:18公开)。

[1011] 1107/1108的重链可变区具有以下氨基酸序列:EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRVWGFDYWGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:319)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:79公开)。1107/1108的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:320):DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGVYPFTFGQGTKLEIK(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:80公开)。1107/1108的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFTFSSYA(SEQ ID NO:314)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:55公开)。1107/1108的重链CDR2具有以下氨基酸序列:ISGSGGST(SEQ ID NO:321)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:56公开)。1107/1108的重链CDR3具有以下氨基酸序列:ARRVWGFDY(SEQ ID NO:322)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:57公开)。1107/1108的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:QSISSY(SEQ ID NO:317)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:58公开)。1107/1108的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:AAS(SEQ ID NO:289)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:59公开)。1107/1108的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QQYGVYPFT(SEQ ID NO:323)(WO 2015/091853中作为SEQ ID NO:60公开)。

[1012] 在一些实施方案中,CD40激动剂是ISF35。ISF35是嵌合型CD154。ISF在PCT公开号

WO 2003/099340和WO 2008/070743中公开。

[1013] 在一些实施方案中,CD40激动剂是达西珠单抗(dacetuzumab)。达西珠单抗又称作SGN-40或huS2C6。达西珠单抗是靶向CD40的人源化单克隆抗体。达西珠单抗例如在Advani等人J Clin Oncol.2009;27(26):4371-7;和Khubchandani等人Curr Opin Investig Drugs.2009;10(6):579-87中公开。

[1014] 在一些实施方案中,CD40激动剂是鲁卡木单抗(lucatumumab)(CAS登录号:903512-50-5)。鲁卡木单抗又称作CHIR-12.12或HCD-122。鲁卡木单抗结合于并抑制CD40,因而抑制CD40配体诱导的细胞增殖并借助抗体依赖的细胞毒性(ADCC)在过量表达CD40的细胞中触发细胞溶解。鲁卡木单抗例如在Tai等人Cancer Res.2005;65(13):5898-906中公开。

[1015] 抗CD40抗体能够有效地替代辅助T细胞活性(Ridge,J.等人,(1998)Nature393:474-478)并且可以与PD-1抗体(Ito,N.等人,(2000)Immunobiology 201(5)527-40)联合使用。

[1016] 示例性OX40激动剂

[1017] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含OX40激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,乳腺癌、黑素瘤、头颈癌或前列腺癌),例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤))。

[1018] OX40(也称作CD134)是细胞表面糖蛋白和肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员,在T淋巴细胞上表达并且为活化的T细胞的增殖和存活提供共刺激信号。OX40活化可以诱导效应T淋巴细胞增殖,这促进针对表达肿瘤相关抗原(TAA)的肿瘤细胞的免疫应答。

[1019] 在一些实施方案中,OX40激动剂选自mAb 106-222、人源化106-222(Hu106)、mAb 119-122或人源化119-122(Hu119)。

[1020] MAb 106-222、人源化106-222(Hu106)、mAb 119-122和人源化119-122(Hu119)例如在PCT公开号WO 2012/027328和美国专利号9,006,399中公开。mAb 106-222的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:4公开。mAb 106-222的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:10公开。人源化106-222(Hu106)的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:5公开。人源化106-222(Hu106)的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:11公开。mAb119-122的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:16公开。mAb 119-122的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:22公开。人源化119-122(Hu119)的重链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:17公开。人源化119-122(Hu119)的轻链可变区的氨基酸序列在WO 2012/027328中作为SEQ ID NO:23公开。

[1021] 在一些实施方案中,OX40激动剂是在美国专利号7,959,925和PCT公开号WO 2006/121810中公开的人源化单克隆抗体。

[1022] 在一些实施方案中,OX40激动剂选自MEDI6469、MEDI0562或MEDI6383。MEDI6469是针对OX40的鼠单克隆抗体。MEDI0562是针对OX40的人源化单克隆抗体。MEDI6383是针对OX40的单克隆抗体。

[1023] 在一些实施方案中,OX40激动剂,例如,MEDI6469,例如每隔一天以大约0.4mg/kg的剂量静脉内施用。

[1024] 其他的示例性抗OX-40抗体例如在Weinberg,A.等人(2000)Immunol 164:2160-2169)中公开。

[1025] 示例性CD27激动剂

[1026] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含CD27激动剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,黑素瘤、肾细胞癌、激素-难治性前列腺腺癌、卵巢癌、乳腺癌、结直肠腺癌或非小细胞肺癌),例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤(例如,霍奇金氏淋巴瘤、Burkett's淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、原发性淋巴瘤中枢神经系统或边缘区B细胞淋巴瘤)或白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL))。

[1027] 在一个实施方案中,CD27激动剂是Varlilumab(CAS登录号:1393344-72-3)。Varlilumab又称作CDX-1127(Celldex)或1F5。Varlilumab是靶向淋巴细胞活化途径中的分子CD27的全人单克隆抗体(mAb)。CDX-1127是可以在刺激T细胞受体背景下活化人T细胞并因此介导抗肿瘤作用的抗CD27mAb的激动剂。CDX-1127还可以对表达CD27的肿瘤提供直接治疗作用。

[1028] Varlilumab例如在Vitale等人,Clin Cancer Res.2012;18(14):3812-21、WO 2008/051424和US 8,481,029中公开。

[1029] 在一个实施方案中,CD27激动剂是BION-1402(BioNovion)。BION-1402又称作hCD27.15。BION-1402是抗人CD27单克隆抗体。BION-1402可以刺激$CD27^+$细胞的增殖和/或存活。BION-1402可以比其配体CD70更有效地激活人CD27,这导致对$CD8^+$T细胞和$CD4^+$T细胞增殖的影响显著增加。

[1030] BION-1402例如在WO 2012/004367中作为hCD27.15公开。这种抗体由杂交瘤hCD27.15产生,所述杂交瘤在2010年6月2日以编号PTA-11008保藏于ATCC。hCD27.15的重链可变区具有以下氨基酸序列:EVRLQQSGADLVKPGASVKLSCASGFIIKATYMHWVRQRPEQGLEWIGRIDPANGEKYDPKFQVKAITADTSSSTAYLQLNSLTSDDTAVYYCARYAWYFDVWGAGTTVTVSSAKTTPPXVYPXXPGS(SEQ ID NO:324)(WO2012/004367中作为SEQ ID NO:3公开)。hCD27.15的轻链可变区具有以下氨基酸序列:DIQMTQSPASLSASVGDTVTITCRASENIYSFLAWYHQKQGRSPQLLVYHAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQAEDFGSYYCQHYYGSPLTFGAGTKLEVKRADAAPTVSIFPPSSEELSL(SEQ ID NO:325)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:4公开)。hCD27.15的重链CDR1具有以下氨基酸序列:GFIIKATYMH(SEQ ID NO:326)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:5公开)。hCD27.15的重链CDR2具有以下氨基酸序列:RIDPANGETKYDPKFQV(SEQ ID NO:327)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:6公开)。hCD27.15的重链CDR3具有以下氨基酸序列:YAWYFDV(SEQ ID NO:328)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:7公开)。hCD27.15的轻链CDR1具有以下氨基酸序列:RASENIYSFLA(SEQ ID NO:329)(WO2012/004367中作为SEQ ID NO:8公开)。hCD27.15的轻链CDR2具有以下氨基酸序列:HAKTLAE(SEQ ID NO:330)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:9公开)。hCD27.15的轻链CDR3具有以下氨基酸序列:QHYYGSPLT(SEQ ID NO:331)(WO 2012/004367中作为SEQ ID NO:10公开)。

[1031] 示例性CSF-1/1R结合剂

[1032] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含CSF-1/1R结合剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,前列腺癌、乳腺癌或色素沉着绒毛结节性滑膜炎(PVNS))。

[1033] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的抑制剂。

[1034] 在另一个实施方案中,CSF-1/1R结合剂是CSF-1R酪氨酸激酶抑制剂4-((2-(((1R,2R)-2-羟环己基)氨基)苯并[d]噻唑-6-基)氧)-N-甲基吡啶酰胺(化合物A15)或在PCT公开号WO 2005/073224中公开的化合物。

[1035] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532或PCT公开号WO 2005/068503中公开的针对CSF-1的结合剂,包括RX1或5H4(例如,针对M-CSF的抗体分子或Fab片段)。

[1036] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂,例如,M-CSF抑制剂、化合物A33或在PCT公开号WO 2004/045532中公开的化合物(例如,针对M-CSF的抗体分子或Fab片段),按约10mg/kg的平均剂量施用。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是CSF1R抑制剂或4-(2-((1R,2R)-2-羟环己基氨基)苯并噻唑-6-基氧)-N-甲基吡啶酰胺。4-(2-((1R,2R)-2-羟环己基氨基)苯并噻唑-6-基氧)-N-甲基吡啶酰胺在PCT公开号WO 2007/121484第117页作为实施例157公开。

[1037] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是pexidartinib(CAS登录号:1029044-16-3)。Pexidrtinib又称作PLX3397或5-((5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)甲基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-胺。Pexidartinib是KIT、CSF1R和FLT3的受体酪氨酸激酶(RTK)小分子抑制剂。FLT3、CSF1R和FLT3在许多癌细胞类型中过量表达或突变并且在肿瘤细胞增殖和转移中发挥主要作用。PLX3397可以结合于并抑制干细胞因子受体(KIT)、集落刺激因子-1受体(CSF1R)和FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)的磷酸化,这可以导致抑制肿瘤细胞增殖和下调涉及溶骨转移性疾病的巨噬细胞、破骨细胞和肥大细胞。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂,例如,pexidartinib,与PD-1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子)组合使用。

[1038] 在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是emactuzumab。Emactuzumab又称作RG7155或RO5509554。Emactuzumab是靶向CSF1R的人源化IgG1 mAb。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂,例如,pexidartinib,与PD-L1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-L1抗体分子)组合使用。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂是FPA008。FPA008是抑制CSF1R的人源化mAb。在一些实施方案中,CSF-1/1R结合剂,例如,FPA008,与PD-1抑制剂(例如,本文所述的抗PD-1抗体分子)组合使用。

[1039] 示例性IL-17抑制剂

[1040] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含白介素-17(IL-17)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤,例如,乳腺癌、肺癌或结肠癌。

[1041] 在一些实施方案中,IL-17抑制剂是secukinumab(CAS登记编号875356-43-7(重链)和875356-44-8(轻链))。Secukinumab又称作AIN457和**COSENTYX®**。Secukinumab是与IL-17A特异性结合的重组人单克隆IgG1/κ抗体。它在重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系中表达。

[1042] Secukinumab例如在WO 2006/013107、US 7,807,155、US 8,119,131、US 8,617,552和EP 1776142中描述。secukinumab的重链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:332):EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTIS

RDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:8公开)。secukinumab的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:333):EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAAINQDGSEKYYVGSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCVRDYYDILTDYYIHYWYFDLWGRGTLVTVSS(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:10公开)。secukinumab的重链CDR1具有氨基酸序列NYWMN(SEQ ID NO:334)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:1公开)。secukinumab的重链CDR2具有氨基酸序列AINQDGSEKYYVGSVKG(SEQ ID NO:335)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:2公开)。secukinumab的重链CDR3具有氨基酸序列DYYDILTDYYIHYWYFDL(SEQ ID NO:336)(WO2006/013107中作为SEQ ID NO:3公开)。secukinumab的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQSVSSSYLA(SEQ ID NO:337)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:4公开)。secukinumab的轻链CDR2具有氨基酸序列GASSRAT(SEQ ID NO:338)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:5公开)。secukinumab的轻链CDR3具有氨基酸序列QQYGSSPCT(SEQ ID NO:361)(WO 2006/013107中作为SEQ ID NO:6公开)。

[1043] 在一些实施方案中,IL-17抑制剂是CJM112。CJM112又称作XAB4。CJM112是靶向IL-17A的全人单克隆抗体。

[1044] CJM112例如在WO 2014/122613中公开。CJM112的重链具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:339):EVQLVESGGDLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGSLYYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(WO 2014/122613中作为SEQ ID NO:14公开)。CJM112的轻链具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:340):AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRPSQGINWELAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLEQGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(WO 2014/122613中作为SEQ ID NO:44公开)。

[1045] 在一些实施方案中,IL-17抑制剂是ixekizumab(CAS登录号:1143503-69-8)。Ixekizumab又称作LY2439821。Ixekizumab是靶向IL-17A的人源化IgG4单克隆抗体。

[1046] Ixekizumab例如在WO 2007/070750、US 7,838,638和US 8,110,191中描述。ixekizumab的重链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:341):QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYSFTDYHIHWVRQAPGQGLEWMGVINPMYGTTDYNQRFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYDYFTGTGVYWGQGTLVTVSS(WO 2007/070750中作为SEQ ID NO:118公开)。ixekizumab的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:342):DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCRSSRSLVHSRGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFIGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHLPFTFGQGTKLEIK(WO 2007/070750中作为SEQ ID NO:241公开)。

[1047] 在一些实施方案中,IL-17抑制剂是brodalumab(CAS登录号:1174395-19-7)。Brodalumab又称作AMG 827或AM-14。Brodalumab与白介素-17受体A(IL-17RA)结合并防止IL-17激活该受体。

[1048] Brodalumab例如在WO 2008/054603、US 7,767,206、US 7,786,284、US 7,833,527、US 7,939,070、US 8,435,518、US 8,545,842、US 8,790,648和US 9,073,999中公开。brodalumab的重链CDR1具有氨基酸序列RYGIS(SEQ ID NO:343)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:146公开)。brodalumab的重链CDR2具有氨基酸序列WISTYSGNTNYAQKLQG(SEQ ID NO:344)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:147公开)。brodalumab的重链CDR3具有氨基酸序列RQLYFDY(SEQ ID NO:345)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:148公开)。brodalumab的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQSVSSNLA(SEQ ID NO:346)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:224公开)。brodalumab的重链CDR2具有氨基酸序列DASTRAT(SEQ ID NO:347)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:225公开)。brodalumab的重链CDR3具有氨基酸序列QQYDNWPLT(SEQ ID NO:348)(如WO 2008/054603中作为SEQ ID NO:226公开)。

[1049] 示例性IL-1β抑制剂

[1050] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含白介素-1β(IL-1β)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,血液学恶性病(例如,淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤)、白血病(例如,急性或慢性白血病)或多发性骨髓瘤)。

[1051] 在一些实施方案中,IL-1β抑制剂是卡那单抗。卡那单抗(canakinumab)又称作ACZ885或**ILARIS®**。卡那单抗是中和人IL-1β的生物活性的人单克隆IgG1/κ抗体。

[1052] 卡那单抗例如在WO 2002/16436、US 7,446,175和EP 1313769中公开。canakinumab的重链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:349):MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFDYWGQGTLVTVSS(US7,446,175中作为SEQ ID NO:1公开)。canakinumab的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:350):MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK(US 7,446,175中作为SEQ ID NO:2公开)。

[1053] 示例性CXCR2抑制剂

[1054] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含趋化因子(C-X-C基序)受体2(CXCR2)抑制蛋白的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤,例如,乳腺癌、转移性肉瘤、胰腺癌、黑素瘤、肾细胞癌(RCC)、非小细胞肺癌(NSCLC)或小儿肿瘤(例如,横纹肌肉瘤)。

[1055] 在一些实施方案中,CXCR2抑制剂是danirixin(CAS登录号:954126-98-8)。Danirixin又称作GSK1325756或1-(4-氯-2-羟基-3-哌啶-3-基磺酰苯基)-3-(3-氟-2-甲基苯基)脲。Danirixin例如在Miller等人Eur J Drug Metab Pharmacokinet(2014)39:173-181;和Miller等人BMC Pharmacology and Toxicology(2015),16:18中公开。

[1056] 在一些实施方案中,CXCR2抑制剂是reparixin(CAS登录号:266359-83-5)。Reparixin又称作repertaxin或(2R)-2-[4-(2-甲基丙基)苯基]-N-甲基磺酰基丙酰胺。Reparixin是CXCR1/2的非竞争性变构抑制剂。Reparixin例如在Zarbock等人British Journal of Pharmacology(2008),1-8中公开。

[1057] 在一些实施方案中,CXCR2抑制剂是navarixin。Navarixin又称作MK-7123、SCH527123、PS291822或2-羟基-N,N-二甲基-3-[[2-[[(1R)-1-(5-甲基呋喃-2-基)丙基]氨基]-3,4-二氧杂环丁烯-1-基]氨基]苯甲酰胺。Navarixin例如在Ning等人Mol Cancer

Ther.2012;11(6):1353-64中公开。

[1058] 示例性PI3K-γ,-δ抑制剂

[1059] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)(例如,磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶γ和/或δ(PI3K-γ,δ))的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,前列腺癌、乳腺癌、脑癌、膀胱癌、胰腺癌、肾癌、实体瘤、肝癌、非小细胞肺癌、内分泌癌、卵巢癌、黑素瘤、女性种系统癌、消化道/胃肠道癌、多形性胶质母细胞瘤、头颈癌或结肠癌),例如,血液学恶性病(例如,白血病(例如,淋巴细胞白血病,例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如,复发CLL)),例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤(例如,复发滤泡性B-细胞非霍奇金淋巴瘤(FL)或复发小淋巴细胞淋巴瘤(SLL))或例如多发性骨髓瘤)。

[1060] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂是PI3K同工型δ和γ的抑制剂。可以组合使用的示例性PI3K抑制剂例如是WO 2010/036380、WO 2010/006086、WO 09/114870、WO 05/113556中描述的GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL756、XL147、PF-46915032、BKM120、CAL-101、CAL 263、SF1126、PX-886和双重PI3K抑制剂(例如,Novartis BEZ235)。

[1061] 在一些实施方案中,PI3K-γ,δ抑制剂是idelalisib(CAS登录号:870281-82-6)。Idelalisib又称作ZYDELIG®、GS-1101、CAL-101或5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。Idelalisib阻断P110δ(PI3K的δ同工型)。Idelalisib例如在Wu等人Journal of Hematology&Oncology(2013)6:36中公开。

[1062] 在一些实施方案中,PI3K-γ,-δ抑制剂是dactolisib(化合物A4)或8-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-哌嗪-1-基-3-三氟甲基-苯基)-1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮(化合物A41)或在PCT公开号WO 2006/122806中公开的化合物。

[1063] 在一些实施方案中,PI3K-γ,-δ抑制剂是buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物。

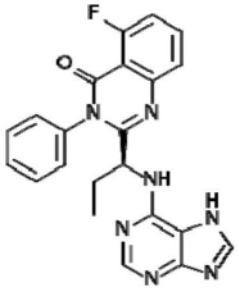
[1064] 在一个实施方案中,PI3K-γ,δ抑制剂,例如,buparlisib(化合物A6)或在PCT公开号WO 2007/084786中公开的化合物,以约100mg(例如,每日)的剂量施用。

[1065] 可以在组合中使用的其他示例性PI3K-γ,-δ抑制剂例如包括pictilisib(GDC-0941)、LY294002、pilaralisib(XL147)、PI-3065、PI-103、VS-5584(SB2343)、CZC24832、duvelisib(IPI-145、INK1197)、TG100-115、CAY10505、GSK1059615、PF-04691502、AS-605240、voxtalisib(SAR245409、XL765)、IC-87114、omipalisib(GSK2126458、GSK458)、TG100713、gedatolisib(PF-05212384、PKI-587)、PKI-402、XL147类似物、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-甲基腺嘌呤(3-MA)、AS-252424、AS-604850或pitolisib(GDC-0980、RG7422)。

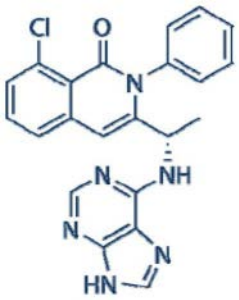
[1066] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂是化合物A8或在PCT公开号WO 2010/029082中描述的化合物。

[1067] 在一些实施方案中,PI3K抑制剂是泛PI3K抑制剂(4S,5R)-3-(2'-氨基-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[4,5'-双嘧啶]-6-基)-4-(羟甲基)-5-甲基噁唑烷-2-酮(化合物A13)或在PCT公开号WO 2013/124826中公开的化合物。

[1068] 示例性PI3K-γ,-δ抑制剂包括但不限于duvelisib和idelalisib。Idelalisib(也称作GS-1101或CAL-101;Gilead)是阻断PI3K的δ同工型的小分子。下文显示idelalisib(5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮)的结构。

[1069] 

[1070] Duvelisib(也称作IPI-145;Infinity Pharmaceuticals and Abbvie)是阻断PI3K-δ,γ的小分子。下文显示duvelisib的结构(8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-1(2H)-异喹啉酮)。

[1071] 

[1072] 在一个实施方案中,抑制剂是磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)和mTOR双重抑制剂,选自2-氨基-8-[反-4-(2-羟乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基-3-吡啶基)-4-甲基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(PF-04691502);N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲(PF-05212384、PKI-587);2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈(BEZ-235);apitolisib(GDC-0980、RG7422);2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺(GSK2126458);8-(6-甲氧基-3-基)-3-甲基-1-(4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮马来酸(NVP-BGT226);3-[4-(4-吗啉基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]酚(PI-103);5-(9-异丙基-8-甲基-2-吗啉代-9H-嘌呤-6-基)嘧啶-2-胺(VS-5584、SB2343);或N-[2-[(3,5-二甲氧苯基)氨基]喹噁啉-3-基]-4-[(4-甲基-3-甲氧苯基)羰基]氨基苯磺酰胺(XL765)。

[1073] 示例性BAFF-R抑制剂

[1074] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含B细胞活化因子受体(BAFF-R)抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,血液学恶性病,例如,白血病(例如,慢性淋巴细胞白血病(CLL),例如,复发性或难治性慢性淋巴细胞白血病)。

[1075] 在一个实施方案中,BAFF-R抑制剂是VAY736。VAY736是全人组合抗体文库(HuCAL)衍生的靶向BAFF-R的单克隆抗体。BAFF-R,也称作肿瘤坏死因子受体超家族成员13C,在某些肿瘤细胞类型和自身免疫性疾病中过量表达。VAY736具有抗炎活性和抗肿瘤活性。在癌细胞中,BAFF-R在B细胞增殖和存活方面发挥关键作用。VAY736靶向并结合于BAFF-R,这抑制BAFF/BAFF-R相互作用和BAFF-R-介导的信号传导。这可以在表达BAFF-R的肿瘤细胞中减少细胞生长。

[1076] VAY736例如在US 8,106,163中公开。VAY736的重链CDR1具有氨基酸序列GDSVSSNSAAWG(SEQ ID NO:351)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:3公开)。VAY736的重链

CDR2具有氨基酸序列RIYYRSKWYNSYAVSVKS(SEQ ID NO:352)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:10公开)。VAY736的重链CDR3具有氨基酸序列YDWVPKIGVFDS(SEQ ID NO:362)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:17公开)。VAY736的轻链CDR1具有氨基酸序列RASQFISSSYLS(SEQ ID NO:353)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:24公开)。VAY736的轻链CDR2具有氨基酸序列LLIYGSSSRAT(SEQ ID NO:354)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:31公开)。VAY736的轻链CDR3具有氨基酸序列QQLYSSPM(SEQ ID NO:355)(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:38公开)。VAY736的重链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:356):QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSS(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:52公开)。VAY736的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:357):DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRT(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:45公开)。VAY736的重链具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:358):QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWGWIRQSPGRGLEWLGRIYYRSKWYNSYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARYDWVPKIGVFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:75公开)。VAY736的轻链可变区具有以下氨基酸序列(SEQ ID NO:359):DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQFISSSYLSWYQQKPGQAPRLLIYGSSSRATGVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQLYSSPMTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC(US 8,106,163中作为SEQ ID NO:71公开)。

[1077] 示例性MALT-1/BTK抑制剂

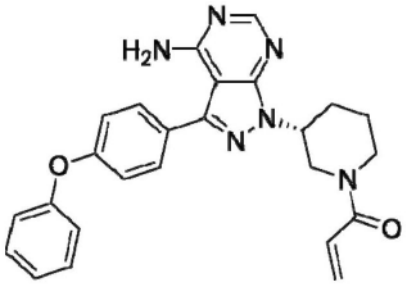
[1078] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含MALT-1和/或BTK的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症。

[1079] 示例性MALT-1/BTK抑制剂包括但不限于(S)-1-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(1-甲基-2-氧代-5-(三氟甲基)-1,2-二氢-3-基)脲、(R)-1-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(R)-1-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-3-(2-氯-7-(1-甲氧基-2-甲基丙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)脲、(S)-1-(7-(1-甲氧乙基)-2-甲基吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氟-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)脲、(S)-1-(2-氯-7-(1-甲氧乙基)吡唑并[1,5-]嘧啶-6-基)-3-(5-氰基吡啶-3-基)脲。

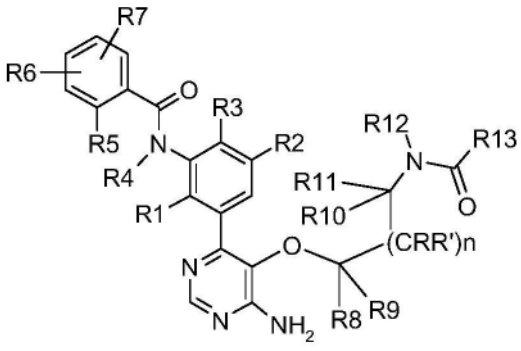
[1080] 示例性BTK抑制剂包括但不限于依鲁替尼(PCI-32765);GDC-0834;RN-486;CGI-560;CGI-1764;HM-71224;CC-292;ONO-4059;CNX-774;或LFM-A13。在一个实施方案中,BTK抑制剂不减少或抑制白介素-2诱导型激酶(ITK)的激酶活性,例如,选自GDC-0834;RN-486;

CGI-560;CGI-1764;HM-71224;CC-292;ONO-4059;CNX-774;或LFM-A13。

[1081] 在一个实施方案中,激酶抑制剂是BTK抑制剂,例如,依鲁替尼(PCI-32765)。下文显示依鲁替尼(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)的结构。

[1082] 

[1083] 在其他实施方案中,BTK抑制剂是国际申请WO/2015/079417中描述的BTK抑制剂,所述文献通过引用的方式完整并入本文。例如,在一些实施方案中,BTK抑制剂是一种式(I)化合物或其可药用盐;

[1084] 

(I)

[1085] 其中,

[1086] R1是氢、任选由羟基取代的C1-C6烷基;

[1087] R2是氢或卤素;

[1088] R3是氢或卤素;

[1089] R4是氢;

[1090] R5是氢或卤素;

[1091] 或R4和R5彼此连接并代表键、-CH2-、-CH2-CH2-、-CH=CH-,-CH=CH-CH2-;-CH2-CH=CH-;或-CH2-CH2-CH2-;

[1092] R6和R7彼此独立地代表H、任选由羟基取代的C1-C6烷基、任选由卤素或羟基取代的C3-C6环烷基或卤素;

[1093] R8、R9、R,R',R10和R11彼此独立地代表H或任选由C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷基;或R8、R9、R、R'、R10和R11的任意两者连同与它们结合的碳原子可以形成3-6元饱和碳环;

[1094] R12是氢或任选由卤素或C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷基;

[1095] 或R12和以下任一者:R8、R9、R、R'、R10或R11连同与它们结合的原子可以形成4、5、6或7元氮杂环,所述环可以任选地由卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代;

[1096] n是0或1;并且

[1097] R13是任选由C1-C6烷基、C1-C6烷氧基或N,N-二-C1-C6烷氨基取代的C2-C6链烯基;任选由C1-C6烷基或C1-C6烷氧基取代的C2-C6炔基;或任选由C1-C6烷基取代的C2-C6烷

基氧化物。

[1098] 在一些实施方案中,式I的BTK抑制剂选自:N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-3-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰)吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-4-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(2-丙烯酰胺乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰胺环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰胺丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基

苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰氧-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺。N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-3-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-烯酰)吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吖丁啶-3-基)氧)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-4-基)氧)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((E)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(4-甲氧基-N-甲基丁-2-烯氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(4-环丙基-2-氟苯甲酰胺)-5-氟-2-甲基苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基环氧乙烷-2-甲酰胺;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-8-氟-1-氧代异喹啉-2(1H)-基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(2-丙烯酰胺乙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-乙基丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-(2-氟乙基)丙烯酰胺)乙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-((1-丙烯酰胺环丙基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-(2-丙烯酰胺丙氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-

甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-(2-(N-甲基丁-2-炔氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(3-(N-甲基丙烯酰氨基)丙氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-(丁-2-炔酰吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(2-((4-氨基-6-(3-(6-环丙基-1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)嘧啶-5-基)氧)乙基)-N-甲基丙烯酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;2-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4S)-1-(丁-2-炔酰-4-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(6-氨基-5-(((2S,4R)-1-(丁-2-炔酰-4-氟吡咯烷-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-N-(3-(6-氨基-5-((1-丙炔酰吖丁啶-2-基)甲氧基)嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((S)-2-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-(羟甲基)苯基)-6-环丙基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧吖丁啶-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;((R)-N-(3-(5-((1-丙烯酰氧哌啶-3-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2R,3S)-1-丙烯酰氧-3-甲氧基吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;N-(3-(5-(((2S,4R)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺;或N-(3-(5-(((2S,4S)-1-丙烯酰氧-4-氰吡咯烷-2-基)甲氧基)-6-氨基嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基苯基)-4-环丙基-2-氟苯甲酰胺。

[1099] 除非另外提供,否则上文在描述式I的BTK抑制剂中所用的化学术语根据如国际申请WO/2015/079417中所述的其意思使用,所述文献通过引用的方式完整并入本文。

[1100] 示例性JAK抑制剂

[1101] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含Janus激酶(JAK)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,结肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌或胰腺癌),例如,血液学恶性病(例如,白血病(例如,髓样白血病或淋巴细胞白血病),例如,淋巴瘤(例如,非霍奇金淋巴瘤)、或例如多发性骨髓瘤。

[1102] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,

2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)或其二盐酸盐或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。

[1103] 在一个实施方案中,JAK抑制剂,例如,2-氟-N-甲基-4-(7-(喹啉-6-基甲基)咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物A17)、或其二盐酸盐、或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物以约400-600mg(例如,每日),例如,约400、500或600mg或约400-500或500-600mg的剂量施用。

[1104] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI;化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物。

[1105] 在一些实施方案中,JAK抑制剂,例如,磷酸鲁索利替尼(也称作JAKAFI;化合物A18)或在PCT公开号WO 2007/070514中公开的化合物,以约15-25mg的剂量(例如,每日二次)施用。在一些实施方案中,该剂量是约15、20或25mg或约15-20或20-25mg。

[1106] 示例性CRTH2抑制剂

[1107] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含与辅助T细胞2细胞(CRTH2)同源的化学引诱物受体的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症。

[1108] 在一些实施方案中,CRTH2抑制剂是QAV680(CAS登录号:872365-16-7)。QAV680又称作fevipiprant和2-[2-甲基-1-[(4-甲磺酰苯基)甲基]吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]乙酸。QAV680例如在Sandham等人Bioorg Med Chem.2013;21(21):6582-91中公开。QAW039又称作[1-(4-甲磺酰-2-三氟甲基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-乙酸。QAW039例如在Sykes等人European Respiratory Journal,2014年9月1日,vol.44no.Suppl 58P4074中公开。

[1109] 在一些实施方案中,CRTH2抑制剂是QAW039(CAS编号:872365-14-5)。

[1110] 可以在组合中使用的其他CRTH2抑制剂例如包括AZD1981、ARRY-502、setipiprant(ACT-453859)和ACT-129968。

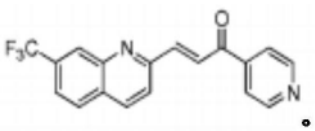
[1111] 示例性PFKFB3抑制剂

[1112] 在一个实施方案中,本文所述的组合包含6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)的抑制剂。在一些实施方案中,该组合用来治疗癌症,例如,本文所述的癌症,例如,实体瘤(例如,晚期实体瘤)。

[1113] 在一些实施方案中,PFKFB3抑制剂是PFK-158。PFK-158又称作ACT-PFK-158或(E)-1-(吡啶-4-基)-3-(7-(三氟甲基)喹啉-2-基)-丙-2-烯-1-酮。PFK-158是3-(3-吡啶基)-1-[4-吡啶基]-2-丙烯-1-酮(3PO)的衍生物。PFKFB3,其催化果糖-6-磷酸转化成果糖-2,6-二磷酸,在人癌细胞中高度表达并有活性并且在增加癌细胞中糖酵解通量和癌细胞增殖中发挥关键作用。PFKFB3抑制剂,例如,PFK-158,可以与PFKFB3结合并抑制其活性,这导致抑制癌细胞中的糖酵解和癌细胞摄取葡萄糖。这阻止大分子和能量产生,从而与正常的健康细胞相比,造成癌细胞中细胞增殖增强。剥夺癌细胞养分和能量导致癌细胞生长抑制。

[1114] PFK158例如在WO 2013/148228的第5页公开。

[1115] 在一些实施方案中,PFKFB3抑制剂具有以下结构:

[1116] 

[1117] 免疫系统的下调

[1118] 在一个备选实施方案中,本文公开的抗PD-L1抗体分子用来产生B7-H1或PD-1的抗独特型肽或抗体(Wallmann,J.等人(2010)"Anti-Ids in Allergy:Timeliness of a Classic Concept,"World Allergy Organiz.J.3(6):195-201;Nardi,M.等人(2000)"Antiidiotype Antibody Against Platelet Anti-Gpiiia Contributes To The Regulation Of Thrombocytopenia In HIV-1-ITP Patients,"J.Exp.Med.191(12):2093-2100)或其模拟物(Zang,Y.C.等人(2003)"Human Anti-Idiotypic T Cells Induced By TCR Peptides Corresponding To A Common CDR3Sequence Motif In Myelin Basic Protein-Reactive T Cells,"Int.Immunol.15(9):1073-1080;Loiarro,M.等人(Epub 2010Apr.8)"Targeting TLR/IL-1RSignalling In Human Diseases,"Mediators Inflamm.2010:674363)。

[1119] 在治疗炎性和自身免疫性疾病及移植物抗宿主病(GvHD)中想要下调免疫系统。可以通过施用本发明抗体治疗的自体免疫疾病的例子包括但不限于斑秃、强直性脊柱炎、抗磷脂综合征、自身免疫性Addison病、肾上腺自身免疫疾病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎和睾丸炎、自身免疫性血小板减少症、Behcet病、大疱性类天疱疮、心肌病、乳糜泻-皮炎、慢性疲劳免疫失调综合征(CFIDS)、慢性炎性脱髓鞘多发性神经病、Churg-Strauss综合征、瘢痕性类天疱疮、CREST综合征、冷凝集素病、节段性回肠炎、圆盘状狼疮、原发性混合型冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、肾小球肾炎、Graves病、Guillain-Barre、桥本氏甲状腺炎(Hashimo's thyroiditis)、特发性肺纤维化、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、IgA神经病、青少年关节炎、扁平苔癣、红斑狼疮、Meniere病、混合型结缔组织病、多发性硬化、视神经脊髓炎(NMO)、I型或免疫介导的糖尿病、重症肌无力、寻常型天疱疮、恶性贫血、结节性多发性动脉炎、多发性软骨炎、多内分泌腺综合征、风湿性多肌痛、多发性肌炎和皮肌炎、原发性无丙种球蛋白血症、原发性胆汁性肝硬化、银屑病、银屑病性关节炎、Raynauld现象、Reiter综合征、类风湿性关节炎、类肉状瘤病、硬皮病、Sjogren综合征、僵人综合征、系统性红斑狼疮、红斑狼疮、高安氏动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎类如疱疹样皮炎血管炎、白斑症和韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)。

[1120] 可以根据本发明的方法来预防、治疗或管理的炎性疾病的例子包括但不限于哮喘、脑炎、炎性肠病、慢性阻塞性肺病(COPD)、过敏性疾病、败血性休克、肺纤维化、未分化的脊柱关节病、未分化的关节病、关节炎、炎性骨质溶解和因慢性病毒性或细菌性感染产生的慢性炎症。

[1121] 因此,本发明的抗体和抗原结合片段具有治疗炎性疾病和自身免疫性疾病方面的实用性。

[1122] 诊断用途

[1123] 在一个方面,本发明提供一种用于检测PD-L1蛋白在体外(例如,在生物样品中,如组织活检样品,例如,来自癌组织的组织活检样品)或体内(例如,受试者中体内成像)存在的诊断方法。该方法包括:(i)使样品与本文所述的抗体分子接触或向受试者施用抗体分子;(任选地)(ii)接触参比样品,例如,对照样品(例如,对照生物样品,如血浆、组织、活检样品)或对照受试者));和(iii)检测在抗体分子和样品或受试者或对照样品或受试者之间

复合物的形成，其中相对于对照样品或受试者，样品或受试者中复合物形成的变化，例如，统计显著变化表示样品中存在PD-L1。抗体分子可以直接或间接地用可检测物质标记以促进检测结合或未结合的抗体。合适的可检测物质包括各种酶、辅基、荧光物质、发光物质和放射性物质，如上文所述和下文更详细地描述。

[1124] 当指用于检测多肽的样品时，术语“样品”包括但不限于细胞、细胞裂解物、蛋白质或细胞的膜提取物、体液或组织样品。

[1125] 可以通过测量与PD-L1抗原结合的结合分子或未结合的结合分子或使之可视化，检测抗体分子和PD-L1之间的复合物形成。可以使用常规的检测测定，例如，酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)或组织免疫组织化学。作为标记抗体分子的替代，可以通过竞争免疫测定法分析样品中PD-L1的存在，所述竞争免疫测定法使用以可检测物质标记的标准物和未标记的抗体分子。在这种测定法中，将生物样品、标记的标准物和抗体分子合并，并且测定与未标记的结合分子结合的已标记标准物的数量。样品中PD-L1的数量反比于结合至抗体分子的已标记标准物的数量。

[1126] 备选地或与本文所述的方法组合，公开了一种用于评价受试者的免疫细胞(例如，T细胞)活化状态(例如，评价受试者可能对免疫调节剂疗法的反应性)的方法。该方法包括确定受试者中T细胞活化的水平和/或分布。在一个实施方案中，T细胞活化的水平和/或分布包括测量以下一者或多者的水平和/或分布：CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白(例如，PD-1、LAG-3、TIM-3、CEACAM(例如，CEACAM-1、-3和/或-5)或CTLA-4)中的一者或多者或其任意组合。例如，可以评价表达CD8的细胞的水平和/或分布作为活化的T细胞的标志物。在其他实施方案中，可以评价表达PD-L1或其他检查点抑制蛋白的细胞的水平和/或分布。可以在施用免疫调节剂疗法之前、在其期间或之后评价受试者。在一个实施方案中，在免疫调节剂疗法(例如，检查点分子抑制剂疗法)之前，例如，在起始治疗之前或在治疗间隔后的某次治疗之前评价受试者。在一个实施方案中，受试者中CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白之一者或多者的水平升高(例如，相对于参考，例如，对照)表示受试者对疗法的反应性增加(本文也称作阳性免疫活化状态)。在另一个实施方案中，受试者中CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白之一者或多者的水平降低(例如，相对于参考，例如，对照)表示受试者对疗法的反应性减少(本文也称作“阴性免疫活化状态”)。如果确定受试者具有阳性免疫活化状态，该方法可以任选地包括施用如本文所述的免疫调节剂疗法(例如，如本文所述的检查点分子抑制剂疗法)。

[1127] 在一个实施方案中，免疫调节剂疗法包含共刺激分子的激活剂，例如，如本文所述的一种或多种激活剂(例如，如本文所述的GITR分子的激动剂)。在其他实施方案中，免疫调节剂疗法包括免疫检查点分子的抑制剂，例如，如本文所述的一种或多种检查点抑制蛋白的抑制剂(例如，如本文所述的PD-L1、PD-1、TIM-3或CTLA-4之一者或多者的抑制剂)。在一个实施方案中，免疫调节剂疗法包含如本文所述的抗PD-L1抗体分子。在其他实施方案中，免疫调节剂疗法包含共刺激分子的激活剂和检查点抑制蛋白的抑制剂的组合。

[1128] 在一些实施方案中，体内确定CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白的水平和/或分布，例如，以非侵入方式确定(例如，通过使用合适的成像技术(例如，正电子发射断层摄影术(PET)扫描)检测可检测标记的针对T细胞标志物的抗体)。例如，目标抗体-PET或免疫-PET(例如，抗CD8 PET或抗PD-L1 PET)可以用来体内检测表达CD8或表达PD-L1的靶细胞的

水平和/或分布(例如,肿瘤定位)。用于抗体成像的技术(例如,抗体-PET成像)是本领域已知的,例如,如下述文献所描述:Lamberts,L.E.等人(2015)J.Clin.Oncol.33(DOI:10.1200/JCO.2014.57.8278);Tavare,R.等人(2014)PNAS 111(3):1108-1113;Pampaloni等人,J Clin Oncol 32:5s,2014(suppl;摘要3084);及Boerman和Oyen(2011)The Journal of Nuclear Medicine 52(8):1171-72;美国专利号US 5,192,525、US 5,219,548、US 5,399,338、US 6,096,874、US 7,338,651、US 7,410,943、US 7,747,308、US 7,754,884、US 7,848,557、US 7,894,649、US 8,090,175、US 8,188,116、US 8,287,471、US 8,323,621、US 8,372,868、US 8,532,739、US 8,679,483、US 8,771,966和US 8,841,320;美国专利申请公开号US 2002/122806、US 2003/129579、US 2004/096915、US 2004/096915、US 2005/215883、US 2006/193773、US 2007/258888、US 2008/004521、US 2008/031823、US 2008/119718、US 2008/130825、US 2008/146914、US 2008/200806、US 2008/230703、US 2008/241074、US 2008/241873、US 2010/034735、US 2010/092384、US 2010/258138、US 2010/278739、US 2010/324130、US 2011/014120、US 2011/064652、US 2011/116703、US 2012/052010、US 2013/136688、US 2013/157289、US 2013/177502、US 2015/185204、US 2015/190534和US 2015/217006;国际专利申请公开号WO 92/19213、WO 9640616、WO 2002/035232、WO 2002/047537、WO 2003/020701、WO 2003/034068、WO 2005/012335、WO 2005/046733、WO 2005/077263、WO 2006/074129、WO 2006/100562、WO 2006/147379、WO 2007/092115、WO 2008/023251、WO 2008/057166、WO 2008/115854、WO 2008/143706、WO 2009/121631、WO 2010/127054、WO 2011/153346、WO 2015/085179、WO 2015/100498、WO 2015/103039和WO 92/06068;以及欧洲专利号EP 0551434B1、EP 1330652 B1和EP 1861713 B1;全部文献均通过引用方式并入本文。

[1129] 在一个实施方案中,例如,通过检测用PET试剂以可检测方式标记(例如,与用于^{64}Cu放射标记的S-2-(4-异硫氰酸根合苄基)-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸缀合)的抗CD8抗体,体内测定CD8的水平和/或分布,例如,如Tavare,R.等人(2014)PNAS 111(3):1108-1113中所述。在另一个实施方案中,例如,通过检测用PET试剂(例如,^{18}F-氟脱氧葡萄糖(FDG))以可检测方式标记的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体,体内测定PD-1或PD-L1的水平和/或分布,例如,如Pampaloni等人,J Clin Oncol 32:5s,2014(增刊;摘要3084)中所述。在又一个实施方案中,例如,通过检测用PET试剂以可检测方式标记的抗CTLA-4抗体,体内测定CTLA-4的水平和/或分布,例如,如WO 2009/121631中所述。

[1130] 在其他实施方案中,(例如,使用免疫组织化学技术)在获自受试者的样品(例如,肿瘤活检样品)中确定CD8、PD-L1或其他检查点抑制蛋白的水平。

[1131] 检测试剂也处于本发明的范围内。例如,包含如本文所述的抗PD-L1抗体分子的免疫-PET试剂。示例性标记试剂包括但不限于溴-76(^{76}Br)、钙-47(^{47}Ca)、碳-11(^{11}C)、碳-14(^{14}C)、铬-51(^{51}Cr)、钴-57(^{57}Co)、钴-58(^{58}Co)、铜-64(^{64}Cu)、铒-169(^{169}Er)、氟-18(^{18}F)、氟脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)、镓-67(^{67}Ga)、镓-68(^{68}Ga)、氢-3(^{3}H)、铟-111(^{111}In)、碘-123(^{123}I)、碘-124(^{124}I)、碘-125(^{125}I)、碘-131(^{131}I)、铁-59(^{59}Fe)、氪-81m(^{81m}Kr)、镥-177(^{177}Lu)、氮-13(^{13}N)、氧-15(^{15}O)、磷-32(^{32}P)、钐-153(^{153}Sm)、硒-75(75Se)、锶-89(^{89}Sr)、铊-201(^{201}Tl)、钠-22(^{22}Na)、钠-24(^{24}Na)、锝99m(^{99}mTc)、氙-133(^{133}Xe)、钇-86(^{86}Y)、钇-88(^{88}Y)、钇-90(^{90}Y)和锆-89(^{89}Zr)。额外的示例性标记试剂及其在免疫-PET中的应用例如在Lamberts,

L.E.等人(2015)J.Clin.Oncol.33(DOI:10.1200/JCO.2014.57.8278)和Boerman与Oyen(2011)The Journal of Nuclear Medicine 52(8):1171-72中描述。

[1132] 核酸

[1133] 本发明也表征了包含下述核苷酸序列的核酸,所述核苷酸序列编码如本文所述的抗PD-L1抗体分子的重链可变区和轻链可变区及CDR或高变环。例如,本发明表征了第一核酸和第二核酸,所述第一核酸和第二核酸分别编码选自本文公开的一种或多种抗体分子中的抗PD-L1抗体分子的重链可变区和轻链可变区。该核酸可以包含如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同一的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一或者与本文各表中所示的序列差异不多于3、6、15、30、或45个核苷酸的序列)。

[1134] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个或更多个置换(例如,保守性置换)序列)。在其他实施方案中,核酸可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个或更多个置换(例如,保守性置换)序列)。又一个实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的氨基酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或具有一个或更多个置换(例如,保守性置换)序列)。

[1135] 在某些实施方案中,核酸可以包含编码来自重链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列、与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中,核酸分子可以包含编码来自轻链可变区的至少一个、两个或三个CDR或高变环的核苷酸序列,所述轻链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。在某些实施方案中,核酸分子可以包含编码来自重链可变区和轻链可变区的至少一个、两个、三个、四个、五个或六个CDR或高变环的核苷酸序列,所述重链可变区和轻链可变区具有如本文各表中所述的核苷酸序列或与之基本上同源的序列(例如,与之至少约85%、90%、95%、99%或更多同一和/或能够在本文所述的严格性条件下与之杂交的序列)。

[1136] 在另一个方面,本申请表征了含有本文所述核酸的宿主细胞和载体。核酸可以存在于单一载体或分立载体中,所述载体存在于相同的宿主细胞或分立的宿主细胞中,如本文中更详细描述。

[1137] 载体

[1138] 本文中进一步提供载体,所述载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸序列。在一个实施方案中,载体包含编码本文所述的抗体分子的核苷酸。在一个实施方案中,载体包含本文所述的核苷酸序列。载体包括但不限于病毒、质粒、粘粒、λ噬菌体或酵母人工染色体(YAC)。

[1139] 可以使用众多载体系统。例如,一个类别的载体利用衍生自动物病毒例如牛乳头瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘苗病毒、杆状病毒、逆转录病毒(劳斯肉瘤病毒、MMTV或MOMLV)或SV40病毒的DNA元件。另一类载体利用衍生自RNA病毒如Semliki森林病毒、东方马脑炎病毒和黄病毒的RNA元件。

[1140] 另外,可以通过引入允许选择已转染宿主细胞的一个或多个标记,选出已经使DNA稳定整合入其染色体的细胞。标志物可以例如向营养缺陷型宿主提供原养型、杀生物抗性(例如,抗生素)或重金属(如铜)抗性等。选择标记基因可以与待表达的DNA序列直接连接或通过共转化引入相同的细胞中。也可能需要额外元件以便最佳合成mRNA。这些单元可以包括剪接信号,以及转录启动子、增强子和终止信号。

[1141] 一旦已经制备了用于表达的含有构建体的表达载体或DNA序列,则可以将表达载体转染或引入适宜的宿主细胞中。多种技术可以用来实现这个目的,如,例如,原生质体融合、磷酸钙沉淀、电穿孔、逆转录病毒的转导、病毒转染、基因枪、基于脂质的转染或其他常规技术。在原生质体融合的情况下,将细胞在培养基中培育并且筛选适宜的活性。

[1142] 用于培养所产生的转染细胞和用于回收产生的抗体分子的方法和条件是本领域技术人员已知的并且可以基于本说明书,根据使用的特定表达载体和哺乳动物宿主细胞变动或优化。

[1143] 细胞

[1144] 本发明也提供宿主细胞,所述宿主细胞包含编码如本文所述的抗体分子的核酸。

[1145] 在一个实施方案中,宿主细胞经基因工程化以包含编码抗体分子的核酸。

[1146] 在一个实施方案中,通过使用表达盒,将宿主细胞基因工程化。短语“表达盒”指能够在与这类序列相容的宿主中影响基因表达的核苷酸序列。这类盒可以包含启动子、具有或不具有内含子的可读框和终止信号。也可以使用在实现表达时必需或有益的额外因子,例如,诱导型启动子。

[1147] 本发明也提供包含本文所述载体的宿主细胞。

[1148] 细胞可以是但不限于真核细胞、细菌细胞、昆虫细胞或人细胞。合适的真核细胞包括但不限于Vero细胞、HeLa细胞、COS细胞、CHO细胞、HEK293细胞、BHK细胞和MDCKII细胞。合适的昆虫细胞包括但不限于Sf9细胞。

[1149] 表1.鼠、嵌合和人源化抗体分子的氨基酸序列和核苷酸序列。抗体分子包括鼠mAb BAP058、嵌合mAb BAP058-chi和人源化mAb BAP058-hum01至BAP058-hum17和BAP058-克隆K至BAP058-克隆O。显示了重链CDR和轻链CDR、重链可变区和轻链可变区以及重链和轻链的氨基酸序列和核苷酸序列。

[1150]

BAP058 HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4(Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5(Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 6	VH	QVHLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWVKQ GPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLTVDKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTSVT VSS
SEQ ID NO: 7	DNA VH	CAGGTCCACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAG CCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGC TACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGGGTGAAACAG GGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGGATTGGAAGGATTGAT CCTAATAGTGGGAGTACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAG AACAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCT GCGGTCTATTATTGTGCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTC TATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACC GTCTCCTCA
BAP058 LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 8	VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNV

[1151]

		QSEDLADYFCQQYNSYPLTFGAGSKLELK
SEQ ID NO: 15	DNA VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACA TCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT CAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAA CCAGGGCAATCTCCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCC ACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAGTAT AACAGCTATCCTCTCACGTTCGGTGCTGGGTCCAAGCTG GAGCTGAAA
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 16	VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWVKQ GPGRGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNKATLTVDKSSST AYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVT VSS
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 17	VL	DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQK PGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNV QSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS

[1152]

SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA 重链	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG

[1153]

		GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 24	轻链	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	DNA 轻链	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC

[1154]

		CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

[1155]

		NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA 重链	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum02-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT

[1156]

SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 26	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 27	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 28	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 29	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

[1157]

SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 32	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 33	DNA 重链	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA

[1158]

		GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum03-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 35	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGAC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACA CTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 36	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR

		TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCAGAC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCACTGATTTCACA CTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGATGTTGGA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum04-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV

[1159]

[1160]

		DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC

[1161]

		AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG

[1162]

		CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 46	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 47	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 48	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 49	DNA 重链	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC

[1163]

		AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum05-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC

[1164]

		TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum06-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT

[1165]

		GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

[1166]

		TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum06-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 43	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 44	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 45	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA

[1167]

		ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum07-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 55	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 56	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK

[1168]

SEQ ID NO: 57	DNA 重链	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL

[1169]

SEQ ID NO: 58	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFT LTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACC CTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPPRFSGSGYGTDFT LTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA 轻链	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCT TTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCACCT CGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAACAGATTTTACC CTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGGATGCTGCA TATTACTTCTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum08-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW

[1170]

		VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 64	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 65	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG

[1171]

		TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum08-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	轻链	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[1172]

SEQ ID NO: 69	DNA 轻链	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum09-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK

[1173]

		RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA

[1174]

BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 22	VL	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 23	DNA VL	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 24	轻链	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 25	DNA 轻链	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGATCCCAGCC AGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCA GTTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum10-HC		

[1175]

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 70	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWMYW VRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 71	DNA VH	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTG AAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTC TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC AGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 72	重链	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWMYW VRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 73	DNA 重链	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTG AAACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTC TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTC AGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC

[1176]

		CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum10-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[1177]

SEQ ID NO: 68	轻链	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA 轻链	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum11-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 31	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC

[1178]

SEQ ID NO: 32	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 33	DNA 重链	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT

[1179]

		GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 67	DNA VL	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 68	轻链	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 69	DNA 轻链	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG

[1180]

		GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum12-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 39	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 40	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 41	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC

[1181]

		AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACCATATCAGTA GACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGC TCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 74	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 75	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG

[1182]

		GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 76	轻链	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 77	DNA 轻链	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGACAGATTTTACT TTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 79	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT

		TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 247	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 81	DNA 重链	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGAAC AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG

[1183]

[1184]

		ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 83	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCG AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACC TTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 84	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 85	DNA 轻链	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCT GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCCTCG

[1185]

		AGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACC TTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCA ACATATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum14-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 18	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 19	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 20	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP

[1186]

		VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 21	DNA 重链	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum14-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA

[1187]

SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum15-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

[1188]

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 51	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 52	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 53	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATT GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGAGTCACGATTACCGCG GACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGC AGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC

		GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum15-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT

[1189]

[1190]

		LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum16-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 54	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 55	DNA VH	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 56	重链	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYW IRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA

[1191]

		LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 57	DNA 重链	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAG AAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG ATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTG GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGATTCACCATCTCCAGA GATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

[1192]

		CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum16-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC

[1193]

		GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-hum17-HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 62	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 63	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 64	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRLTISK DTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 65	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAA AAGCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGT TCTGGCTACACCTTCACCAGTTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATA GGTAGGATTGATCCTAATAGTGGGAGTACTAAGTAC AATGAGAAGTTCAAGAACAGACTCACCATCTCCAAG GACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACC AACATGGACCCTGTGGACACAGCCACGTATTACTGT GCAAGGGACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGGAC

[1194]

		TACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC GCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG GTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAAC GTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAGTTCCTGGGGGGACCATCAGTC TTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTG GACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTAC CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCC AACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAT GGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCC GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC AGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGG AATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CTGGGTAAA
BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 86	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 87	DNA VL	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT

[1195]

		CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 88	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 89	DNA 轻链	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCT GTGACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGCAAG GCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTAC CAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATC TATTGGGCATCCACCCGGCACACTGGGGTCCCATCA AGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACT CTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCA ACTTATTACTGTCAGCAGTATAACAGCTATCCTCTC ACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCA TCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCC AAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG GGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTAC GCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
BAP058-克隆 K HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:196	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTG TCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATG GGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTAC AACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCC

[1196]

		GACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC TCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGAC TATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO:197	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO:198	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTG TCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGG GTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGATG GGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTAC AACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCC GACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC TCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGAC TATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT GCTTCCACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCCCTGGCC CCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGC GGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCC TGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTG GACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCC AACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATC

[1197]

		AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTC TACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
BAP058-克隆 K LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 34	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:199	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCC GTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAG GCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCGAC AGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACC CTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGC GTGTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCCCTG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:36	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDFT LKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO:200	DNA 轻链	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCC GTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAG GCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCGAC AGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACC CTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGGATGTGGGC GTGTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCCCTG

[1198]

		ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGATGA ATTC
BAP058-克隆 L HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 90	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATG GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATTAGCGTG GACACCTCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCT AGCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 91	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW VRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTISV DTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG

[1199]

SEQ ID NO: 92	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGATG GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATTAGCGTG GACACCTCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCT AGCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCA CCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCC GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCC GGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAAC GTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCT TGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATG ATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTG GACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAAT TGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAA ACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGAC TGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTG TATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAAC GGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCG GTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-克隆 L LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL

[1200]

SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 93	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCA GTGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC TTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 44	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 94	DNA 轻链	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCA GTGACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC TTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCGAGGATATCGCT ACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-克隆 M HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 50	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW

[1201]

		IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO:201	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGC TCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGG ATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATC GGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTAC AACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCC GACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC TCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGAC TATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT
SEQ ID NO:260	重链	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYW IRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO:202	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAG AAGCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGC TCCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGTACTGG ATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATC GGCAGAATCGACCCCAACTCCGGCTCCACCAAGTAC AACGAGAAGTTCAAGAACCGCGTGACCATCACCGCC GACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCC TCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGC GCCAGAGACTACCGGAAGGGCCTGTACGCCATGGAC TATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT GCTTCTACCAAGGGCCCAAGCGTGTTCCCCCTGGCC CCCTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCC CTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCC GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGC GGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGC GGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC AGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAAC GTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCCACCCTGCCCCCCC

[1202]

		TGCCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTG TTCCTGTTCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTG GACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAG ACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGAC TGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAGGTCTCC AACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATC AGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTC TACACCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCAAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAAC GGCCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCA GTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGC AGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAGGGC AACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCC CTGGGCTGATGAATTC
BAP058-克隆 M LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 42	VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO:203	DNA VL	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCC GTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAG GCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCC AGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACC TTCACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCCCTG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO:44	轻链	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWY LQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:204	DNA 轻链	GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCC GTGACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGCAAG GCCTCCCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCTTGGTAT CTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATC TACTGGGCCTCTACCAGACACACCGGCGTGCCCTCC AGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTTACC TTCACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCC ACCTACTACTGCCAGCAGTACAACTCCTACCCCCTG ACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCA AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTAC GCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGCTGATGA ATTC
BAP058-克隆 N HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 30	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTC TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATG GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 96	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITA DKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA

[1203]

[1204]

		LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 97	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTC TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATG GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGACTATCACCGCC GATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCA CCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCC GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCC GGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAAC GTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCT TGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATG ATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTG GACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAAT TGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAA ACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGAC TGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTG TATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAAC GGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCG GTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG

		CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-克隆 N LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 66	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 98	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCC GTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT CAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACC CTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCT ACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 68	轻链	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWY QQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 99	DNA 轻链	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCC GTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAA GCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTAT CAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATC TACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCT AGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACC CTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGACTTCGCT ACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCTACCCCCTG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCC AAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCC

[1205]

[1206]

		GTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-克隆 O HC		
SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 78	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 100	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTC TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATC GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGG GATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAT AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 80	重链	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYW VRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMD YWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 101	DNA 重链	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAG AAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTC TCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGG GTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATC GGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTAT AACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATTAGTAGG GATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAAT AGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTACGCTATGGAC

[1207]

		TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA GCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCA CCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCC GTGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCC GGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCC GGGCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAAC GTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAG CGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCT TGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTC TTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATG ATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTG GACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAAT TGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAA ACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTAC CGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGAC TGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATC TCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTG TATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAG AACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTC TACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAAC GGCCAGCCGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCG GTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCG CGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCC CTGGGA
BAP058-克隆 O LC		
SEQ ID NO: 9 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 11(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 82	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQ KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 102	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCT CTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAG AAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCG GTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT

[1208]

		TCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCA GCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 84	轻链	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQ KPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 103	DNA 轻链	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCT CTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAG AAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCG GTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT TCACTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCA GCAGTATAATAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCT ACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058 HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058 LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-chi HC		
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR1	
SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR2	

[1209]

SEQ ID NO: (Kabat)	HCDR3	
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR1	
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR2	
SEQ ID NO: (Chothia)	HCDR3	
BAP058-chi LC		
SEQ ID NO: (Kabat)	LCDR1	
SEQ ID NO: (Kabat)	LCDR2	
SEQ ID NO: (Kabat)	LCDR3	
SEQ ID NO: (Chothia)	LCDR1	
SEQ ID NO: (Chothia)	LCDR2	
SEQ ID NO: (Chothia)	LCDR3	
BAP058-hum01-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum01-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum02-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum02-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum03-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac

SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum03-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum04-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum04-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum05-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum05-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc

[1210]

[1211]

BAP058-hum06-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum06-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum07-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum07-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum08-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum08-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct

SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum09-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum09-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum10-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum10-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum11-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum11-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact

[1212]

[1213]

SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum12-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum12-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum14-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum14-LC		

SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum15-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum15-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum16-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt
SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum16-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-hum17-HC		
SEQ ID NO: 104 (Kabat)	HCDR1	agttactggatgtac
SEQ ID NO: 105 (Kabat)	HCDR2	aggattgatcctaatagtgggagtactaagtacaatga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 106 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
SEQ ID NO: 107 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagttac
SEQ ID NO: 108 (Chothia)	HCDR2	gatcctaatagtgggagt

[1214]

[1215]

SEQ ID NO: 106 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggggctctatgctatggactac
BAP058-hum17-LC		
SEQ ID NO: 245 (Kabat)	LCDR1	aaggccagtcaggatgtgggtactgctgtagcc
SEQ ID NO: 246 (Kabat)	LCDR2	tgggcatccacccggcacact
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataacagctatcctctcacg
SEQ ID NO: 110(Chothia)	LCDR1	agtcaggatgtgggtactgct
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	LCDR2	tgggcatcc
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	LCDR3	tataacagctatcctctc
BAP058-克隆 K HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 205(Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
BAP058-克隆 K LC		
SEQ ID NO: 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
SEQ ID NO: 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO: 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
SEQ ID NO: 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
BAP058-克隆 L HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacga gaagtttaagaat
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-克隆 L LC		
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-克隆 M HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccccaactccggctccaccaagtacaacga gaagttcaagaac
SEQ ID NO: 206 (Kabat)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat

[1216]

SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcaccagctac
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	HCDR2	gaccccaactccggctcc
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR3	gactaccggaagggcctgtacgccatggactat
BAP058-克隆M LC		
SEQ ID NO: 209 (Kabat)	LCDR1	aaggcctcccaggacgtgggcaccgccgtggct
SEQ ID NO: 210 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctaccagacacacc
SEQ ID NO: 211 (Kabat)	LCDR3	cagcagtacaactcctacccccctgacc
SEQ ID NO: 212 (Chothia)	LCDR1	tcccaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 213 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 214 (Chothia)	LCDR3	tacaactcctacccccctg
BAP058-克隆N HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacga gaagtttaagaat
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-克隆N LC		
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-克隆O HC		
SEQ ID NO: 113 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatagcggctctactaagtataacga gaagtttaagaat
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatagcggctct
SEQ ID NO: 115 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
BAP058-克隆O LC		
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 120 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 123 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

[1217] 表2.人源化mAb BAP058-hum01至BAP058-hum17和BAP058-克隆K至BAP058-克隆O的重链构架区和轻链构架区的氨基酸序列和核苷酸序列

[1218]

	氨基酸序列	核苷酸序列
VHFW1 (a 型)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS (SEQ ID NO: 124)	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 125)
VHFW1 (b 型)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGS (SEQ ID NO: 126)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAA GCCCGGGGAGTCTCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 127) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA (SEQ ID NO: 215) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGCGAGTCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCC (SEQ ID NO: 216)
VHFW1 (c 型)	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVS (SEQ ID NO: 128)	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAA GCCTGGGGCTACAGTGAAAATCTCCTGCAAGGTTTCT (SEQ ID NO: 129) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATCTCCTGCAAGGTGTCC (SEQ ID NO: 217) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCA (SEQ ID NO: 218)
VHFW1 (d 型)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS (SEQ ID NO: 130)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAA ACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCT (SEQ ID NO: 131)
VHFW2 (a 型)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 132)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 133) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGGGCCTGGAATGGAT GGGC (SEQ ID NO: 219) TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 220)
VHFW2 (a 型')	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 134)	TGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 135) TGGGTCCGACAGGCCCCAGGGCAAGGCCTGGAGTGGAT GGGT (SEQ ID NO: 221)
VHFW2 (b 型)	WIRQPPGKGLEWIG (SEQ ID NO: 136)	TGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGAT TGGT (SEQ ID NO: 137)

[1219]

		TGGATCCGGCAGCCCCCTGGCAAGGGCCTGGAATGGATCGGC (SEQ ID NO: 222)
VHFW2 (c 型)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 138)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 139)
VHFW2 (d 型)	WVRQARGQRLEWIG (SEQ ID NO: 140)	TGGGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCTTGAGTGGATAGGT (SEQ ID NO: 141) TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGT (SEQ ID NO: 223)
VHFW2 (e 型)	WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 142)	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCAGT (SEQ ID NO: 143)
VHFW3 (a 型)	RFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 144)	AGATTCACCATCTCCAGAGATGATTCAAAGAACACGGCGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 145)
VHFW3 (b 型)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 146)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 147) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO: 224) CGCGTGACCATCACCGCCGACAAGTCCACCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGA (SEQ ID NO: 225) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 226)
VHFW3 (c 型)	RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR (SEQ ID NO: 148)	AGAGTCACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 149) AGAGTGACTATTAGCGTGGACACCTCTAAGAATCAGTTTAGCCTGAAGCTGTCTAGCGTGACCGCCGCTGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 227)
VHFW3 (d 型)	RLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCAR	AGACTCACCATCTCCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAG

[1220]

	(SEQ ID NO: 150)	CCACGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 151)
VHFW3 (e 型)	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAR (SEQ ID NO: 152)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCT GTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGG CCGTGTATTACTGTGCAAGG (SEQ ID NO: 153) AGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCT GTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCG CCGTCTACTACTGCGCTAGA (SEQ ID NO: 228)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 154)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCC (SEQ ID NO: 155) TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCCTCT (SEQ ID NO: 229) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTTCA (SEQ ID NO: 230)
VLFW1 (a 型)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC (SEQ ID NO: 156)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGT GACTCCAAAGGAGAAAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 157) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGACTTCCAGTCCGT GACCCCCAAAGAAAAAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 231) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGACTTTCAGTCAGT GACCCCTAAAGAGAAAGTCACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 232)
VLFW1 (b 型)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISC (SEQ ID NO: 158)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 159) GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCGT GACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGT (SEQ ID NO: 233)
VLFW1 (c 型)	DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISC (SEQ ID NO: 160)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 161)
VLFW1 (d 型)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 162)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 163)
VLFW1 (e 型)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 164)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 165)
VLFW1 (f 型)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC (SEQ ID NO: 166)	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 167) GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC

[1221]

		TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGT (SEQ ID NO: 234)
VLFW2 (a 型)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 168)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCT CATCTAT (SEQ ID NO: 169) TGGTATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 235)
VLFW2 (c 型)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 170)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCT GATCTAT (SEQ ID NO: 171) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGCCAGTCCCCTCAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 236) TGGTATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTAC (SEQ ID NO: 237)
VLFW3 (a 型)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFA TYYC (SEQ ID NO: 172)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATG ATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 173) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACG ACTTCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 238)
VLFW3 (b 型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIA TYYC (SEQ ID NO: 174)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGATCTGGGAC AGATTTTACTTTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 175) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGCAGCCCGAGG ATATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 239) GGCGTGCCCTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTTACCTTCACCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGG ATATCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 240)
VLFW3 (c 型)	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFA VYYC (SEQ ID NO: 176)	GGGATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAG ATTTTGCAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO: 177)
VLFW3 (d 型)	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYC (SEQ ID NO: 178)	GGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 179)

[1222]

VLFW3 (e 型)	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYC (SEQ ID NO: 180)	GGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCAGGCAC TGATTTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGG ATGTTGGAGTTTATTACTGT (SEQ ID NO: 181) GGCGTGCCCGACAGATTCTCCGGCTCTGGCTCTGGCAC CGACTTCACCCTGAAGATCTCCCGGGTGGAAGCCGAGG ATGTGGGCGTGTACTACTGC (SEQ ID NO: 241)
VLFW3 (f 型)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAA YYFC (SEQ ID NO: 182)	GGGATCCCACCTCGATTCAGTGGCAGCGGGTATGGAAC AGATTTTACCCTCACAATTAATAACATAGAATCTGAGG ATGCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 183)
VLFW3 (g 型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYC (SEQ ID NO: 184)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACCTTTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 185) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCAC CGACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGG ACGCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 242)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 186)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 187) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG (SEQ ID NO: 243) TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG (SEQ ID NO: 244)

[1223] 表3.人IgG重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列

[1224]

HC	**IgG4 (S228P)突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 188)
LC	**人 κ 恒定区氨基酸序列** RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 189)
HC	**缺少 C 末端赖氨酸(K)的 IgG4 (S228P)突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号)**

	ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 190)
HC	**IgG1 野生型** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 191)
HC	**IgG1 (N297A)突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 192)
HC	**IgG1 (D265A, P329A)突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 193)
HC	**IgG1 (L234A, L235A)突变体恒定区氨基酸序列 (EU 编号)** ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 194)

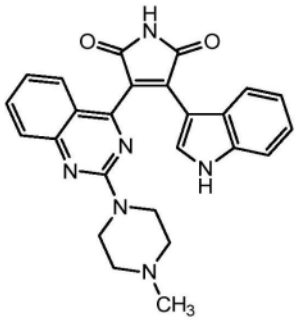
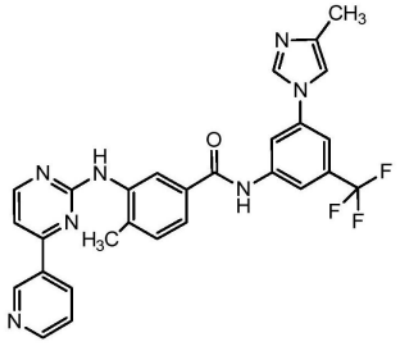
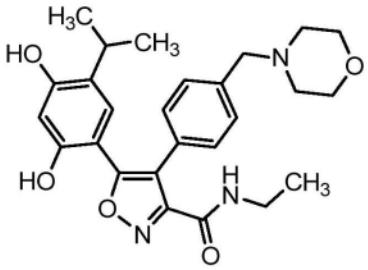
[1225]

[1226] 表4.参见实施例。

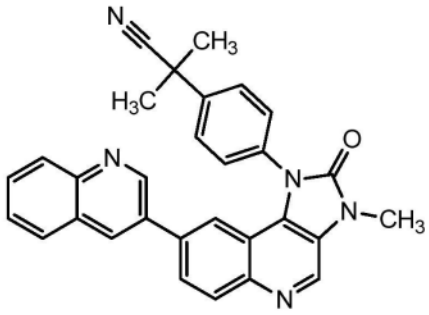
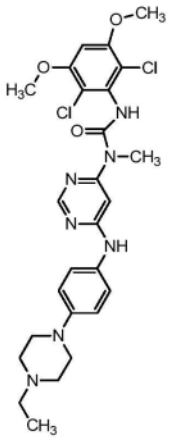
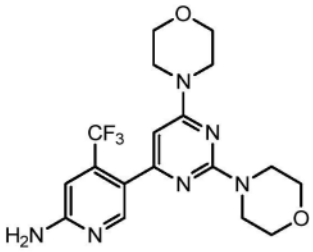
[1227] 表5.参见实施例。

[1228] 表6.可以与(例如,作为单一药物或与本文所述的其他免疫调节剂组合的)抗PD-L1抗体分子组合施用的所选的治疗剂。本表中列出的每份公开通过引用方式完整并入本文,包括其中的全部结构式。

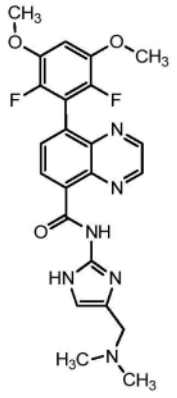
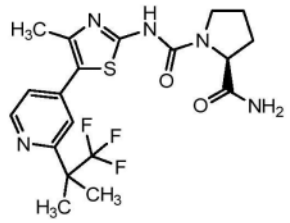
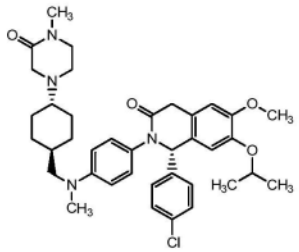
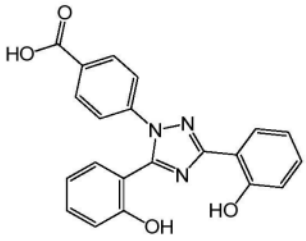
[1229]

化合物名称	通用名 商品名称	化合物结构	专利/专利申请公开
A1	Sotrastaurin		EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549
A2	尼洛替尼 HCl 一水合物 TASIGNA®	 HCl •H_2O	WO 2004/005281 US 7,169,791
A3			WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310

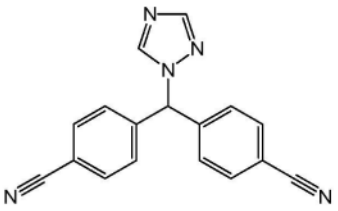
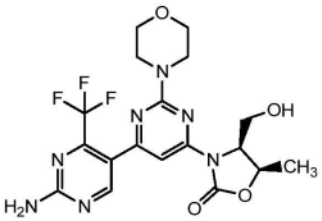
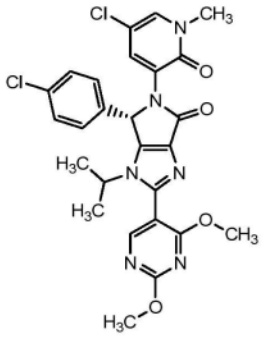
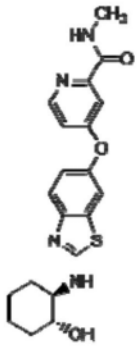
[1230]

A4	**Dactolisib**		**WO 2006/122806**
A5			**US 8,552,002**
A6	**Buparlisib**		**WO 2007/084786**

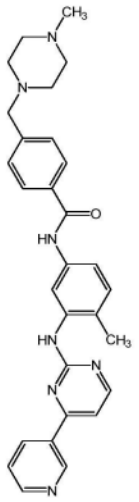
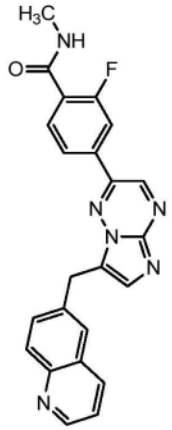
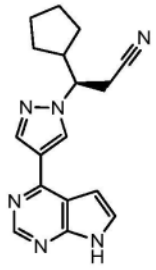
[1231]

A7			WO 2009/141386 US 2010/0105667
A8			WO 2010/029082
A9		CYP17 抑制剂	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1
A10			WO 2011/076786
A11	地拉罗司 EXJADE®		WO 1997/049395

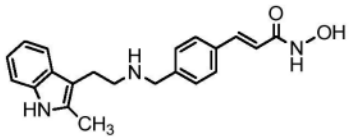
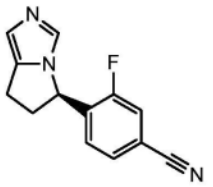
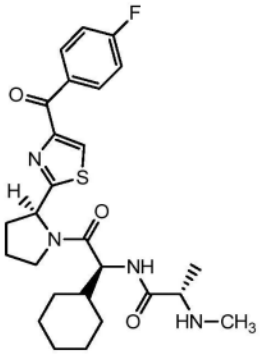
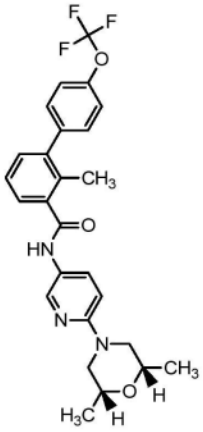
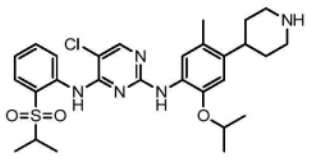
[1232]

A12	来曲唑 FEMARA®		US 4,978,672
A13			WO 2013/124826 US 2013/0225574
A14			WO 2013/111105
A15			WO 2005/073224

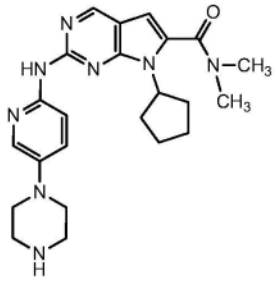
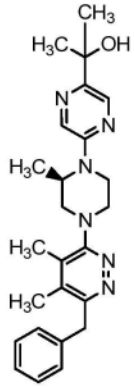
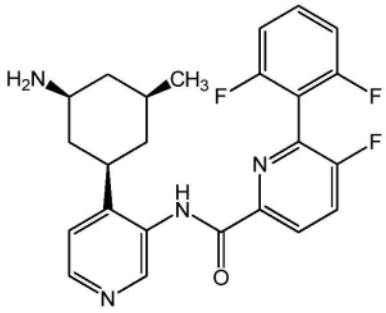
[1233]

A16	甲磺酸伊马替尼 GLEEVEC®	 甲磺酸盐	WO 1999/003854
A17		 二盐酸盐	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645
A18	磷酸鲁索利替尼 JAKAFI®	 H_3PO_4	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632
A19	帕比司他		WO 2014/072493

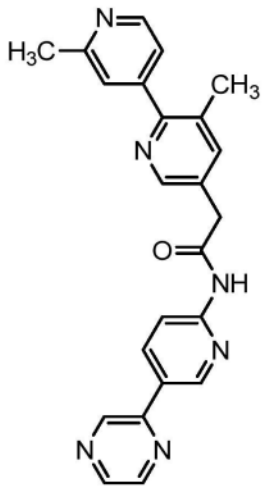
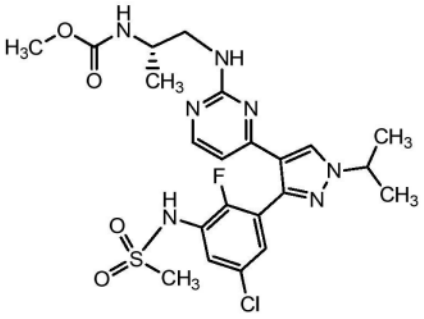
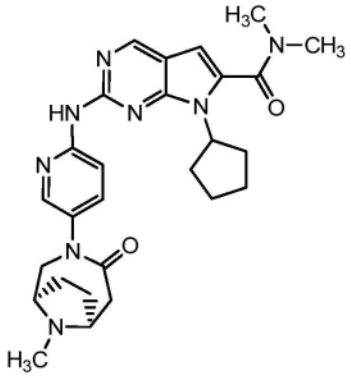
[1234]

			WO 2002/022577 EP 1870399
A20	Osilodrostat		WO 2007/024945
A21			WO 2008/01689 EP 2051990 US 8,546,336
A22	磷酸 Sonidegib		WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563
A23	色瑞替尼 ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8,039,479

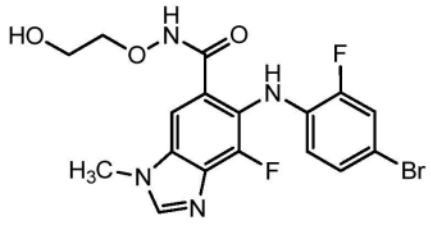
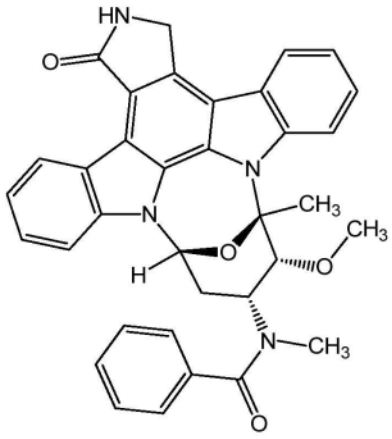
[1235]

A24			US 8,415,355 US 8,685,980
A25			WO 2010/007120
A26		针对 PRLR 的人单克隆抗体	US 7,867,493
A27			WO 2010/026124 EP 2344474 US 2010/0056576 WO2008/106692

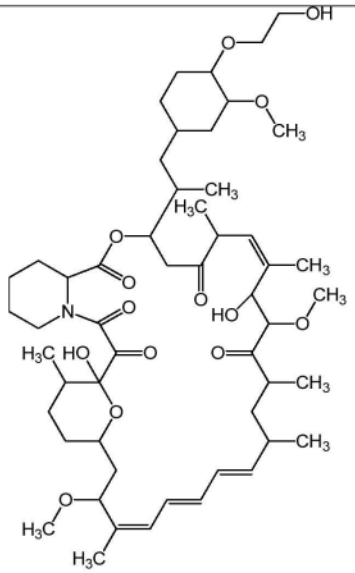
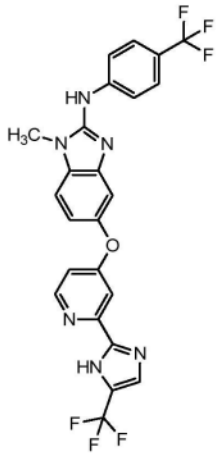
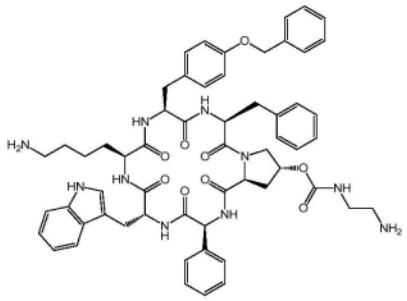
[1236]

A28			**WO 2010/101849**
A29	**Encorafenib**		**WO 2011/025927**
A30			**WO 2011/101409**
A31		**针对 HER3 的人单克隆抗体**	**WO 2012/022814**

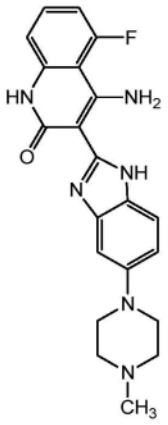
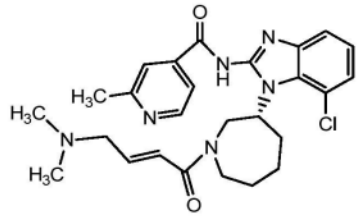
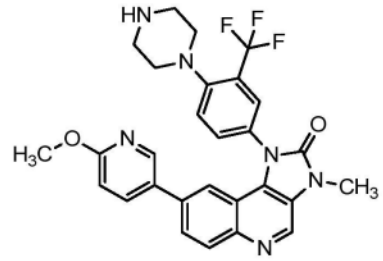
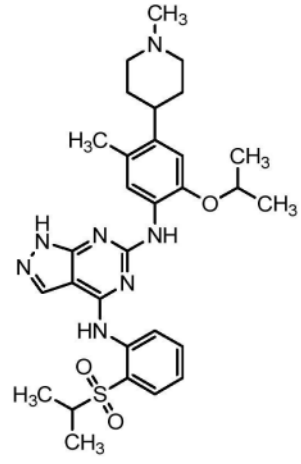
[1237]

			EP 2606070 US 8,735,551
A32		抗体药物缀合物(ADC)	WO 2014/160160 Ab: 12425 (参见表 1，段落[00191]) 接头: SMCC (参见段落[00117] 酬载: DM1 (参见段落[00111] 还参见权利要求 29
A33		针对 M-CSF 的单克隆抗体或 Fab	WO 2004/045532
A34	Binimetinib		WO 2003/077914
A35	米哚妥林		WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785

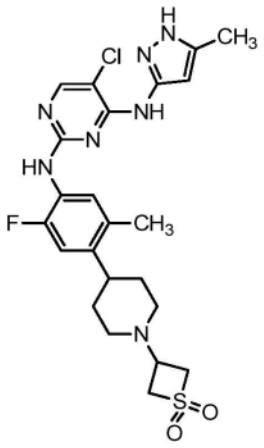
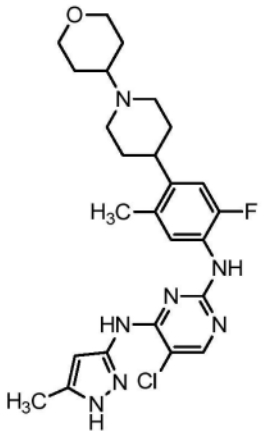
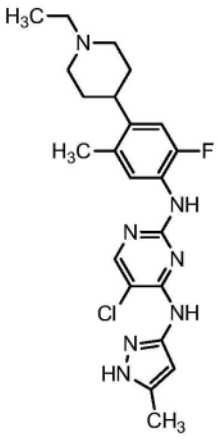
[1238]

A36	依维莫司 AFINITOR®		WO 2014/085318
A37			WO 2007/030377 US 7,482,367
A38	二门冬氨酸帕瑞肽 SIGNIFOR®		WO 2002/010192 US 7,473,761

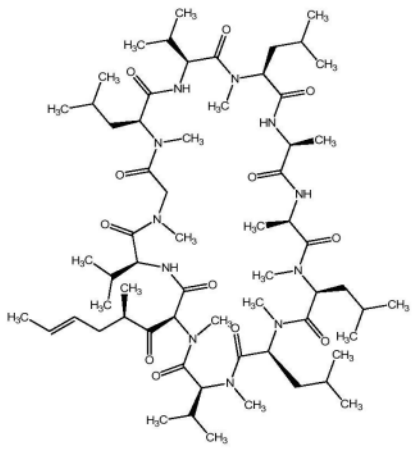
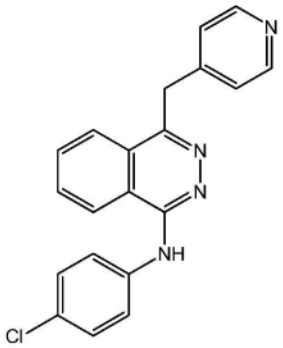
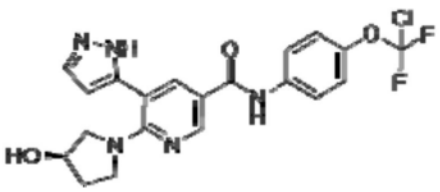
[1239]

A39	**多韦替尼**		**WO 2009/115562** **US 8,563,556**
A40			**WO 2013/184757**
A41			**WO 2006/122806**
A42			**WO 2008/073687** **US 8,372,858**

[1240]

A43			**WO 2010/002655** **US 8,519,129**
A44			**WO 2010/002655** **US 8,519,129**
A45			**WO 2010/002655**

[1241]

A46	Valspodar AMDRAY™		EP 296122
A47	琥珀酸瓦他拉尼	 琥珀酸盐	WO 98/35958
A48		IDH 抑制剂	WO2014/141104
A49		BCR-ABL 抑制剂 	WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
A50		cRAF 抑制剂	WO2014/151616
A51		ERK1/2 ATP 竞争性抑制剂	PCT/US 2014/062913 WO2015066188 A1

实施例

[1242] 描述以下实施例以辅助本发明的理解，而不意在且不应当以任何方式解释成限制其范围。

[1243] 实施例1：抗PD-L1抗体BAP058的人源化

[1244] 将鼠抗PD-L1单克隆抗体BAP058人源化。获得了具有独特可变区序列的17个人源

化BAP058克隆的序列和试样。对这些克隆进一步分析它们的生物学功能(例如,抗原结合和配体阻断作用)、结构特征和CHO细胞中的瞬时表达。

[1245] 实施例1.1:人源化技术和方法

[1246] 使用人种系可变区构架(FW)的组合文库,进行BAP058的人源化。该技术能够将鼠CDR符合可读框地转移至已经通过随机组合人种系FW1、FW2和FW3序列而构建的人可变区(VR)文库。仅使用一个FW4序列,所述FW4序列对于重链(HC)(Kabat人HC亚组I,No.21)而言是WGQGTTVTVSS(SEQ ID NO:154)并且对于轻链(LC)(Kabat人κ亚组I,No.5)而言是FGQGTKVEIK(SEQ ID NO:186)。VR序列文库与人类恒定区(CR)序列、HC的人IgG4(S228P)和LC的人κCR融合,并且在CHO细胞中表达所得的完整IgG mAb的文库供筛选。用组织培养上清液进行筛选,以完整细胞ELISA样式或在FACS上测量在表达抗原的细胞上的结合亲合力。

[1247] 人源化过程以逐步方式进行,始于构建和表达适宜的嵌合mAb(鼠VR、IgG4(S228P)、人κ),所述嵌合mAb可以充当筛选人源化克隆的对比物。表3中显示人IgG4(S228P)重链和人κ轻链的恒定区氨基酸序列。

[1248] 在两个独立步骤中进行LC和HC的VR的人源化。人源化LC(huLC)的文库与嵌合HC(鼠VR、IgG4(S228P))配对并且通过ELISA对所产生的“半人源化”mAb筛选结合活性。选择具有足够结合活性(≥嵌合mAb的结合作用)的克隆的huLC。类似地,人源化HC(huHC)的文库与嵌合LC(鼠VR、人κ)配对并且通过ELISA筛选结合活性。选择具有适宜结合活性(≥嵌合mAb的结合作用)的克隆的huHC。

[1249] 所选huLC和huHC的可变区随后测序以鉴定具有独特序列的huLC和huHC(来自初始选择过程的一些克隆可能共有相同的LC或HC)。独特huLC和huHC随后随机组合以形成人源化mAb(humAb)小文库,其中在CHO细胞中表达所述文库并且对表达抗原的细胞以ELISA模式和FACS模式筛选。结合活性等于或优于嵌合对比mAb的结合作用的克隆是人源化过程的终产物。

[1250] 实施例1.2:鼠mAb BAP058的序列

[1251] 测定鼠抗PD-L1 mAb的LC可变区序列和HC可变区序列。从两次独立分析获得的序列是相同的并且在图1中显示。

[1252] 进行种系分析和部分结果在图2中作为氨基酸序列比对结果显示。对于轻链,V-基因与mIGKV6-23*01F(277/279nts)99.28%同一并且J-基因与mIGKJ5*01F(33/34nts)97.06%同一。对于重链,V-基因与mIGHV1-72*01F(279/288nts)96.88%同一,J-基因与mIGHJ4*01F 92.45%同一并且D-基因是mIGHD2-5*01F。

[1253] 实施例1.3:嵌合抗体的构建

[1254] 通过将HC和LC可变结构域随分泌信号和人κ恒定区(LC)或分泌信号和人IgG4恒定结构域(HC)一起以符合可读框方式克隆入哺乳动物表达载体制备嵌合抗体。所产生的抗体是转染入CHO-S细胞的空载体。在转染后48小时收集细胞培养上清液并且通过定量ELISA测定上清液中重组克隆的浓度。在具有抗人-IgG Fc抗体的平板上捕获细胞培养上清液中的IgG。结合的IgG用缀合HRP的抗人IgG检测。使用商业可获得的人IgG4作为标准物,计算IgG的浓度。

[1255] 使用在细胞表面上表达huPD-L1的300.19细胞系和FACS分析,测试重组克隆与人PD-L1的结合作用。结果显示嵌合体良好结合抗原。

[1256] 表1中显示嵌合mAb BAP058-chi的重链和轻链的氨基酸序列。表1中显示嵌合mAb BAP058-chi的重链和轻链的核苷酸序列。

[1257] 实施例1.4:人源化抗体克隆

[1258] 如图3中所示,人源化过程产生了结合亲和力与嵌合抗体的结合亲和力相当的十七个克隆。除每个克隆的结合数据之外,还提供VR序列连同mAb样品。样品已经通过瞬时转染CHO细胞制备并且是浓缩的组织培养上清液。已经通过IgG4特异性ELISA测定了溶液中的抗体浓度。

[1259] 如图4中所示,17个独特克隆是九个独特HC序列和9个独特LC序列的组合。对于HC FW区和LC FW区,由17个人源化克隆使用四至七个不同种系序列。表1中显示人源化BAP058克隆的重链可变结构域和轻链可变结构域的氨基酸序列和核苷酸序列。表1中还显示人源化BAP058克隆的重链CDR和轻链CDR的氨基酸序列和核苷酸序列。

[1260] 图4显示了mAb浓度变动(范围从0.5μg/mL至47.6μg/mL)的样品。这些数字是几个瞬时表达实验的代表。

[1261] 实施例1.5:人源化克隆的分析

[1262] 实施例1.5.1:结合活性和结合特异性的分析

[1263] 使用恒定浓度的Alexa 488标记的鼠BAP058、测试抗体的系列稀释物和表达PD-L1的300.19细胞在竞争结合测定法中测量结合活性和特异性。在4℃与具有测试mAb对标记mAb的不同浓度比率的mAb混合物温育30分钟。随后使用FACS仪定量结合的标记鼠mAb。实验进行2次。在图5中显示结果。将荧光强度对测试mAb的浓度与标记的鼠BAP058的浓度之比作图。图6列出了每种mAb的IC_{50}值的比率。鼠亲本mAb的比率接近于1(实际值是1.34),这表明标记的鼠BAP058 mAb未丧失结合亲和力。

[1264] 测试mAb的比率处于1.3至4.64范围内,表明结合强度可能在不同克隆之间变动约三倍。这些结果与图3和图5中从FACS数据推算的半定量排序结果良好相关。排序数值高的人BAP058克隆(较差的结合物)在竞争结合测定法中具有高比率。

[1265] 实施例1.5.2:序列分析

[1266] 基于结构特征,将17个人源化mAb划分成六组并从1-17排序。图6中显示结果。

[1267] 实施例1.5.3:人源化克隆的选择

[1268] 图6总结了为选择人源化克隆所考虑的数据。考虑了表达数据(第2列)、可变区组成的多样性(第3列)、结合研究中的相对排序(第4列和第5列)和结构分析(第6列)。

[1269] 选择的克隆按更高量(0.5mg;CHO细胞中瞬时表达)产生并且通过蛋白A亲和色谱纯化。显示样品无内毒素。

[1270] 实施例1.5.4:阻断PD-1-Ig与PD-L1-转染的300.19细胞结合

[1271] 对六个优选的人BAP058 mAb测试其阻断PD-1-Ig与表达PD-L1的300.19细胞结合的能力。在竞争结合实验中,将表达PD-L1的300.19细胞与恒定浓度的PE标记的PD-1-Ig(0.7μg/mL)和渐增浓度的测试mAb的混合物在4℃温育4小时。随后使用FACS测量结合的荧光并且使用Prism软件确定IC_{50}值。

[1272] 全部人BAP058 mAb和鼠BAP058 mAb均产生相似的竞争结合曲线。IC_{50}值在0.29nM至0.33的狭窄范围内变动。鼠BAP058亲本mAb显示0.30nm的IC_{50}值。图7中显示结果。

[1273] 总结和结论

[1274] 将鼠抗PD-L1单克隆抗体BAP058人源化。这项技术能够将鼠CDR符合可读框地克隆至订购的人种系可变区构架文库中，将克隆可变区的文库在CHO细胞中表达为完整的IgG4(S228P)人源化mAb并且选择以可比于或高于亲本mAb与靶结合的亲和力的克隆。因此，要求鼠CDR选择保持其构象并且因此保持亲本鼠mAb的结合亲和力和特异性的适宜人种系构架序列。获得了具有独特可变区序列的17个人源化mAb的序列和试样，所述人源化mAb已经通过采用PD-L1转染的300.19细胞的结合作用测试。对这些克隆进一步分析它们的生物学功能(例如，结合PD-1及阻断与PD-1的相互作用)、结构特征和CHO细胞中的瞬时表达。

[1275] 实施例2：人源化抗PD-L1抗体BAP058的表达

[1276] 选择实施例1中所述的5个人源化克隆以评价在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中的表达。

[1277] 使用Lonza's GS Xceed载体(IgG4pro Δk用于重链和κ用于轻链)，构建单基因载体(SGV)。将SGV扩增并瞬时共转染至CHOK1SV GS-KO细胞中按体积2.8L表达。

[1278] 转染后第6日收获表达培养物并通过离心和无菌过滤进行澄清。使用蛋白A色谱一步法，纯化澄清的细胞培养上清液。使用浓度1mg/ml的纯化材料，纳入抗体作为对照样品，以SE-HPLC、SDS-PAGE、IEF和LAL的形式实施产物质量分析。

[1279] 实施例2.1：载体构建

[1280] 由GeneArt AG合成轻链可变结构域编码区和重链可变结构域编码区的序列。分别使用N末端限制性位点Hind III以及C末端限制性位点BsiWI(轻链)和ApaI(重链)，将轻链可变结构域编码区亚克隆至pXC-κ中并且将重链可变结构域编码区亚克隆至pXC-IgG4pro ΔK载体中。将5μg冻干的穿梭载体重悬于50μl无内毒素的无菌水中。将1μg DNA用有关的限制性酶在总体积50μl中消化并将样品在37℃温育2小时。添加8.3μl 6x DNA上样缓冲液并将样品在120V在溴化乙锭染色的1％(w/v)琼脂糖凝胶上电泳40分钟。使用10μl Lonza SimplyLoad串联DNA梯作为参考标准品。

[1281] 根据生产商的说明，使用QIAquick凝胶提取试剂盒(QIAGEN，28704)，凝胶提取有关片段。使用Roche快速连接试剂盒按载体主链对DNA插入物1:12比率、1μl T4快速连接酶、10μl 2x T4快速连接缓冲液，必要时用无内毒素无菌水调节反应体积至21μl，进行连接，并且将样品在室温温育10分钟。根据生产商的说明书使用热休克法，将10μl等分试样连接反应用来转化One Shot Top 10化学感受态大肠杆菌细胞(Invitrogen，C404003)。将细胞铺展到含有氨苄青霉素(50μg/ml)的Luri Bertani琼脂平板上(Select APS LB基础培养液，BD292438和细菌用琼脂，Sigma Aldrich A5306)并在37℃温育过夜直至细菌菌落明显可见。

[1282] 将细菌单菌落挑入含有50μg/ml氨苄青霉素的15ml Luria Bertani(LB)培养基(Select APS LB基础培养液，BD 292438)并且在37℃振摇温育6小时。使用QIAGEN微量制备系统，从10ml这些生长培养物分离载体DNA，并在30μlEB缓冲液中洗脱。通过HindIII和EcoRI消化，鉴定阳性克隆，并通过核苷酸测序和目的基因核苷酸测序证实。

[1283] 实施例2.2：DNA扩增

[1284] 将细菌单菌落挑入含有50μg/ml氨苄青霉素的15ml Luria Bertani(LB)培养基并且在37℃温育过夜，伴以220转/分钟的振摇。所产生的起子培养物用来接种含有50μg/ml氨苄青霉素的1L Luria Bertani(LB)培养基并且在37℃温育过夜，伴以220转/分钟的振摇。

使用QIAGEN质粒Plus Gigaprep系统(QIAGEN,12991),分离载体DNA。在全部情况下,均使用Nanodrop1000分光光度计(Thermo-Scientific)测量DNA浓度并用EB缓冲液(10mM Tris-Cl,pH8.5)调节至1mg/ml。通过测量吸光度比率A260/A280,评估单基因载体的DNA质量并且发现该比率在1.88和1.90之间。用EB缓冲液调节DNA浓度至1mg/ml。

[1285] 实施例2.3:CHOK1SV GS-KO细胞的培养

[1286] 在补充有6mM谷氨酰胺(Invitrogen,25030-123)的CD-CHO培养基(Invitrogen,10743-029)中培养CHOK1SV GS-KO细胞。将细胞在摇床中于36.5℃、5%CO_2、85%湿度、140转/分钟温育。细胞每3-4天常规传代培养,按2x10^5个细胞/ml接种,并且增殖以获得可用于转染的足够细胞。截止第20代弃去细胞。

[1287] 实施例2.4:CHOK1SV GS-KO细胞的瞬时转染

[1288] 使用已经培养最短2周的CHOK1SV GS-KO细胞进行瞬时转染。细胞在转染之前24小时传代培养并且转染时细胞活力>99%。

[1289] 全部转染均使用Gene Pulse MXCell(Bio-Rad)(基于平板的电穿孔系统),通过电穿孔法实施。对于每次转染,将活细胞是重悬于预温的培养基中至2.86x 10^7个细胞/ml。将80μg DNA(重链SGV和轻链SGV的比率1:1)和700μl细胞悬液等分入每个小杯/池。细胞在300V,1300μF电穿孔。将转染的细胞转移至锥形培养瓶的预温培养基中并且用预温的培养基淋洗小杯/池2次,所述预温的培养基也转移至培养瓶。将转染的细胞培养物在摇床中于36.5℃、5%CO_2、85%湿度、140转/分钟温育6天。在收获时使用Vicell自动化细胞计数器测量细胞活力和活细胞浓度。当收获细胞培养物时,发现细胞密度和活力(在第6日>7.72x10^6个细胞/ml;>92.5%)处于通常观察的范围内。

[1290] 实施例2.5:蛋白A亲和色谱

[1291] 将细胞培养上清液收获和通过2000转/分钟离心10分钟澄清,随后经0.22μm PES膜滤器过滤。使用5ml HiTrap MabSelect SuRE预装柱(GE Healthcare,11-0034-94)在AKTA纯化仪(10ml/分钟)上纯化澄清的上清液。将柱用50mM磷酸钠,125mM氯化钠pH 7.0(平衡缓冲液)平衡5个柱体积(CV)。在装载样品后,将柱用2个CV的平衡缓冲液洗涤,随后用3个CV的50mM磷酸钠、1M氯化钠pH 7.0洗涤并用2个CV的平衡缓冲液反复洗涤。随后用10mM甲酸钠、pH 3.5经5至15个CV洗脱产物。立即将含有蛋白质的洗脱级分调节pH至pH 7.2并经0.2μm滤器过滤。一旦洗脱,调节洗脱级分的pH至pH 7.4。随后使用Amicon Ultra-4离心滤器装置(30kDa MWCO)(UFC903024)浓缩产物至5和10mg/ml之间。

[1292] 在洗脱阶段期间观察到含有蛋白质的单峰。当通过SE-HPLC和SDS-PAGE分析时,显示这个峰含有mAb。表4中显示浓缩后的蛋白质产率。克隆以8.25mg/L至13.21mg/L的范围瞬时表达。BAP058抗体变体在标准洗脱条件(10mM甲酸钠,pH 3.5,5个柱体积)下显示缓慢的洗脱图(拖尾),需要额外的5至10个柱体积洗脱的缓冲液以便UV信号降到50mAU以下。

[1293] 表4.产率、滴度、单体含量和内毒素水平的总结

[1294]

产物	产率*(mg)	滴度*(mg/L)	单体含量(%)	内毒素水平(EU/mg)
克隆 K	37.0	13.21	86.23	0.191
克隆 L	29.4	12.25	98.04	0.084
克隆 M	25.0	8.92	84.57	0.193
克隆 N	19.8	8.25	91.48	0.122
克隆 O	25.74	9.19	93.70	<0.050
*蛋白 A 纯化后				

[1295] 实施例2.6:SE-HPLC分析

[1296] 使用Zorbax GF-250 4μm 9.4mm ID x 250mm柱(Agilent)在Agilent 1200系列HPLC系统上,通过SE-HPLC分析蛋白A纯化抗体的重复样品。在上样之前,通过0.2μm滤器过滤浓度为1mg/ml的等分样品。将80μl等分试样分别上样并以1ml/分钟运行15分钟。使用Chemstation(Agilent)软件分析可溶性聚集物水平。

[1297] 获得了受检抗体和对照IgG4抗体的色谱曲线,其具有显示总检出峰面积百分数的保留时间。产物在大约9.05至9.07分钟显示与人IgG4抗体对照(约9.03分钟)相当且与单体抗体相符的单一蛋白峰。在8.29分钟和8.45分钟之间的保留时间检出与可溶性聚集物相符的不定数量(至多约15.4%)的高分子量杂质。全部产物均显示相似的保留特征,但是检出的单聚体水平不定,范围是84.6-98.0%的总蛋白含量。克隆K和克隆M显示数量最高(约15%)的具有与二聚体抗体(可溶性聚集物)相符的保留时间的杂质,而克隆L显示数量最低的杂质(1.96%)。

[1298] 实施例2.7:SDS-PAGE分析

[1299] 通过与NuPage 4 x LDS样品缓冲液(Invitrogen,NP0007)和NuPage 10 x样品还原剂(Invitrogen,NP0009)混合并且在70℃温育10分钟制备还原型和非还原型蛋白A纯化的抗体样品用于分析。对于非还原型样品,省略还原剂和热温育。在变性条件下,将样品在采用NuPage MES SDS运行缓冲液的1.5mm NuPage 4-12%Bis-Tris Novex预制凝胶(Invitrogen,NP0335PK2)上电泳。凝胶上包括10μl等分试样的SeeBlue Plus 2预染色分子量标准(Invitrogen,LC5925)和1mg/ml的对照IgG4抗体。1mg/ml的1μl每份样品加载于凝胶上。一旦电泳,将凝胶用InstantBlue(TripleRed、ISB01L)在室温染色30分钟。在BioSpectrum Imaging System(UVP)上分析染色凝胶的图像。

[1300] 该分析确认抗体存在。在非还原性条件下,观察到与对照IgG4抗体相当的大于98kDa的优势蛋白质条带。对照IgG4抗体显示一条额外的模糊条带,所述条带对应于非还原性条件下大约70kDa处的重链加轻链半抗体。预期对照抗体是这样。在还原条件下观察到两个条带,所述两个条带与重链(接近于49kDa标记的位置)和轻链(接近于28kDa标记的位置)的大小相符并且与针对对照IgG4抗体所观察到的条带相当。

[1301] 实施例2.8:等电聚焦(IEF)分析

[1302] 蛋白A纯化的抗体的非还原型样品如下文所述电泳。

[1303] 使用生产商推荐的运行条件,在1.0mm Novex pH3-10梯度凝胶(Invitrogen,EC66552BOX)上电泳5μg蛋白A纯化的样品。凝胶上包括10μl等分试样的IEF pH 3-10标记

(Invitrogen,39212-01)。一旦电泳后,将凝胶用10％TCA溶液固定30分钟并且随后用InstantBlue(TripleRed,ISB01L)在室温染色过夜。在BioSpectrum Imaging System(UVP)上分析染色凝胶的图像。

[1304] 如表5中所示,测试克隆显示大于pH 7.8的电荷同工型。检出的电荷同工型比这些抗体的据预测在7.72和8.21之间的理论计算的等电点(pI)略微偏碱。这种总体偏向更碱性的电荷同工型表明在分子上存在翻译后修饰如糖基化。克隆K和克隆M、克隆L和克隆N显示可比较的电荷同工型,这与其理论计算的pI(对两个配对而言相同)一致(克隆K和M为7.72,克隆L和N为7.87)。不可能精确地检出克隆O的pI,因为它并不源自加载它的孔。克隆O的预测等电点是8.21,其接近于这种测定法的检测限(8.3)。由于与预测的pI相比时,总体趋势似乎是测量的pI轻微增加,这将提示,实际pI可能是约8.6,落于检测限之外。对照IgG4抗体如预期那样行为。

[1305] 表5.通过Novex IEF分析检测的电荷同工型

[1306]

产物	优势电荷同工型的 pI	酸性电荷同工型*	碱性电荷同工型*
克隆 K	8.0	2x; 7.8 至 7.9	2x 8.2 至 8.3
克隆 L	8.2	2x; 7.9 至 8.0	8.3
克隆 M	8.0	2x 7.8 至 7.9	8.1
克隆 N	8.3	2x 8.1 至 8.2	8.4
克隆 O	>8.3	N/D	N/D
*pI 读数是从针对 IEF3-10 标记相关的染色位置估计的。			

[1307] 实施例2.9:内毒素分析

[1308] 使用Endosafe-PTS仪(一种根据LAL测定法的基于管状柱的方法)(Charles River),(在1mg/ml)测量纯化蛋白质的内毒素水平。

[1309] 如表4中所示,发现内毒素含量范围从0.05至0.191EU/mg。

[1310] 结论

[1311] 针对选择的人源化抗PD-L1 mAb构建了GS单基因表达载体并且所述载体用来瞬时转染CHOK1SV GS-KO细胞。将2.4至2.8升的表达培养物在标准条件下温育6天并且使用蛋白A色谱纯化所产生的细胞培养上清液。在表4中显示纯化和浓缩后滴度并且发现其范围为8.25至13.21mg/L。最终产率是19.8至37mg。

[1312] SDS-PAGE分析显示,在原初蛋白A纯化和缓冲液交换后纯度水平良好,而SE-HPLC分析显示,产物中存在主要与二聚体抗体一致的可溶性聚集物(多达15.43％)。克隆M和K显示升高量的这些高分子量杂质(分别是15.4％和13.8％)。

[1313] 等电聚焦法检测到全部mAb的众多电荷同工型。当基于这些分子的理论计算pI时,克隆K至N显示总体上更呈碱性的同工型,提示某种水平的翻译后修饰。克隆O的pI不能精确地定量,原因是测量的pI超过凝胶的检测范围。

[1314] 在提供样品之前测量全部样品的内毒素水平并且发现低于0.191EU/mg。

[1315] 实施例3:鼠和人源化抗PD-L1抗体的表征

[1316] 实施例3.1:人源化抗PD-L1抗体的表征

[1317] 结合亲和力和特异性

[1318] 使用Biacore方法测量示例性人源化抗PD-L1抗体在人PD-L1蛋白上的结合作用。结果是:Ka＝3.07×$10^5M^{-1}s^{-1}$;Kd＝4.55×$10^{-5}s^{-1}$;K_D＝0.171nM。

[1319] 使用Biacore方法测量示例性人源化抗PD-L1抗体在食蟹猴PD-L1蛋白上的结合作用。结果是:Ka＝9.51×$10^5M^{-1}s^{-1}$;Kd＝4.55×$10^{-5}s^{-1}$;K_D＝0.124nM。

[1320] 使用Biacore方法测量示例性人源化抗PD-L1抗体在小鼠PD-L1蛋白上的结合作用。结果是:Ka＝8.30×$10^6M^{-1}s^{-1}$;Kd＝1.67×$10^{-4}s^{-1}$;K_D＝0.0202nM。

[1321] 使用Biacore方法测量示例性人源化抗PD-L1抗体在大鼠PD-L1蛋白上的结合作用。结果是:Ka＝9.45×$10^6M^{-1}s^{-1}$;Kd＝1.23×$10^{-4}s^{-1}$;K_D＝0.168nM。

[1322] 使用FACS分析,测量相同的人源化抗PD-L1抗体在表达人PD-L1的300.19细胞上的结合作用。结果显示,抗PD-L1抗体(人IgG4)以0.285nM的K_D与人PD-L1结合。

[1323] 使用FACS分析,测量相同的人源化抗PD-L1抗体在表达食蟹猴PD-L1的300.19细胞上的结合作用。结果显示,抗PD-L1抗体(人IgG4)以1.29nM的K_D与人PD-L1结合。

[1324] 这些结果显示,示例性抗PD-L1抗体以高亲和力结合人、小鼠、大鼠和食蟹猴PD-L1。

[1325] 阻断PD-L1和其配体之间的相互作用

[1326] 检测了示例性人源化抗PD-L1抗体阻断PD-L1和其两种已知配体PD-1和B7-1之间相互作用的能力。结果显示与人IgG4同种型对照和无抗体对照相比,抗PD-L1抗体阻断PD-1和B7-1在表达人PD-L1的300.19细胞上的结合作用。抗PD-L1抗体阻断PD-1在300.19细胞上的结合,IC_{50}为0.145nM。相同的抗体阻断B7-1在300.19细胞上的结合,IC_{50}为0.1nM。

[1327] 细胞活性

[1328] 在人全血离体测定法中测试了示例性人源化抗PD-L1抗体增强葡萄球菌肠毒素B(SEB)刺激的IL-2和IFNγ表达的能力。将稀释的人全血与抗PD-L1抗体在SEB存在或不存在下在37℃温育48小时,之后测量IFNγ和IL-2。结果显示与人IgG4同种型对照相比,抗PD-L1抗体增加SEB刺激的IFNγ表达2.72±0.84倍并增加IL-2表达2.39±0.96倍(25μg/ml SEB;n＝5名供体)。

[1329] 实施例4:基于PD-L1/CD8/IFN-γ状态选择患者

[1330] 对于几种癌类型的每一种,对来自多名患者的样品测试PD-L1/CD8/IFN-γ状态。每份样品划分为:PD-L1/CD8/IFN-γ三阴性、这些标记的单阳性或双阳性或这些标记的三阳性。图10显示在这个实验中,在患者群体内部,以下类型癌频繁地呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性:肺癌(鳞状)、肺癌(腺癌)、头颈癌、宫颈癌(鳞状)、胃癌、甲状腺癌、黑素瘤和鼻咽癌。患有这些类型癌的患者是如本文所述的抗PD-1抗体疗法和联合疗法的良好候选人。可以通过确定哪些患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性并且用如本文所述的抗PD-L1抗体和联合疗法治疗这些三阳性患者,进一步促进治疗成功的可能性。

[1331] 图11显示在某个患者群体内部,以下类型癌罕见地呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性:ER+乳腺癌和胰腺癌。值得注意地,甚至在通常不呈PD-L1/CD8/IFN-γ阳性的癌症中,可以通过确定哪些患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性并且用如本文所述的抗PD-L1抗体和联合疗法治疗这些三阳性患者增加治疗成功的可能性。

[1332] 图12显示呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的乳腺癌患者的比例。总体上考虑乳腺癌

时,三阳性的比例或多或少地低。然而,当仅着眼于IM-TN乳腺癌时,可以见到百分数大得多的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。IM-TN乳腺癌特别难以用常规疗法治疗。发现IM-TN乳腺癌经常为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性为采用如本文所述的抗PD-L1抗体和联合疗法治疗这种癌症开辟了新途径。

[1333] 图13显示呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性的结肠癌患者的比例。总体上考虑结肠癌时,三阳性的比例或多或少地低。然而,当仅着眼于高MSI(微卫星高不稳定性)的乳腺癌时,可以见到百分数大得多的患者为PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。可以使用例如基于PCR的市售方法测定MSI水平。

[1334] 对胃癌样品检验PD-L1/CD8/IFN-γ的水平(数据未显示)。发现在高MSI的或EBV+胃癌中,约49%呈PD-L1阳性并且高比例的PD-L1-阳性细胞呈PD-L1/CD8/IFN-γ三阳性。还发现某个比例的PD-L1-阳性细胞和PD-L1/CD8/IFN-γ阳性细胞也呈PIK3CA阳性。这项研究结果表明,这些癌症可以用PD-1抗体(任选地与PIK3治疗药组合)治疗。

[1335] 对高MSI的CRC样品测试标志物的组合(数据未显示)。发现在高MSI的CRC样品中,高比例的PD-L1/CD8/IFN-γ样品也呈LAG-3、PD-1(也称作PDCD1)、RNF43和BRAF阳性。这项观察结果表明,这些癌可以用PD-1抗体治疗,所述PD-1抗体任选地与靶向LAG-3、PDCD1、RNF43和BRAF中一者或多者的治疗剂组合。

[1336] 对鳞状细胞肺癌测试标志物的组合(数据未显示)。发现在鳞状细胞肺癌样品中,高比例的PD-L1/CD8/IFN-γ样品也呈LAG-3阳性。这项研究结果表明,这些癌症可以用PD-1抗体(任选地与靶向LAG-3的治疗剂(例如,抗LAG-3抗体)组合)治疗。

[1337] 对甲状腺乳头状癌测试标志物(包括BRAF V600E突变)的组合(数据未显示)。发现高比例的PD-L1阳性甲状腺癌样品还呈BRAF V600E阳性。这项研究结果表明,这些癌症可以用PD-L1抗体(任选地与靶向BRAF的治疗剂组合)治疗。

[1338] 实施例5:基于PD-L1状态选择患者

[1339] 为了能够实现广泛检验基于PD-1/PD-L1的治疗剂的癌适应症,我们在人类癌(包括肺肿瘤和肝肿瘤)中在蛋白质水平和mRNA水平评价PD-L1表达。

[1340] 在福尔马林固定石蜡包埋的一组非小细胞肺(NSCLC)腺癌(ACA)、NSCLC鳞状细胞癌(SCC)和肝细胞癌(HCC)肿瘤中通过免疫组织化学(IHC)评价PD-L1蛋白表达。通过基于染色强度和阳性肿瘤细胞百分数的手工组织学评分(H-评分)方法,对PD-L1表达半定量评分。在我们的IHC分析中,PD-L1阳性(PD-L1+)定义为H-评分≥20。平行地,检验这些相同适应症(503例NSCLC ACA、489例NSCLC SCC和191例HCC)中来自癌症基因组图谱(TCGA)的PD-L1 mRNA表达数据并且通过比较来自TCGA的匹配正常组织中的表达进行分析。

[1341] 采用RNAseq分析,利用跨TCGA肿瘤适应症的OmicSoft RNASeq管线,将数据在RSEM归一化后计算为log2(RPKM+0.1)。相对于HCC中的PD-L1表达,NSCLC ACA和SCC中的PD-L1表达升高。通过在TCGA中重叠各分布和跨全部适应症比较表达水平,我们将过量表达特征对PD-L1排序并且发现TCGA HCC队列具有明显降低的PD-L1 mRNA水平,中位水平为-0.8,相比之下,ACA的中位水平为1.3且SCC的中位水平为1.5,这达到超过2倍的中位表达水平变化。采用RNAseq,我们的分析确定50%的NSCLC腺癌、54%的NSCLC鳞状细胞癌和6%的HCC为PD-L1高表达。

[1342] 45份肺腺癌(ACA)样品、47份肺鳞状细胞癌(SCC)样品和36份肝细胞癌(HCC)样品

中测量肿瘤细胞PD-L1蛋白表达。16/45(35.6%)份肺ACA、21/47(44.7%)份肺SCC为PD-L1阳性。与之相反,仅在2/36(5.6%)的HCC样品中见到PD-L1阳性。

[1343] 总之,在庞大和独立的人NSCLC和HCC样品集合中采用IHC和RNAseq分析,我们发现PD-L1表达在NSCLC中比HCC中更丰富。在NSCLC内部,在腺癌和鳞状细胞癌之间存在可比较的观察结果。重要地,在3种适应症中大数目的样品(128例用于IHC和1183例用于RNAseq)当中,基于蛋白质的分析和基于mRNA的分析之间观察到非常好的一致性。我们的研究结果因此确立了TCGA中针对适应症和患者分类的基于mRNA的大规模数据挖掘的基础,所述适应症和患者分类可以针对基于PD-1/PD-L1的免疫疗法富集。

[1344] 实施例6:靶向药物对PD-L1调节作用的影响

[1345] 这个实施例评价了所选择的治疗剂(例如,cMET抑制剂、MEK抑制剂、bRAF抑制剂和ALK抑制剂)对PD-L1(CD274)调节作用的影响。化合物A17可以如美国专利号8,420,645的实施例21中公开那样制备。以下化合物:化合物A18(磷酸鲁索利替尼)、化合物A23(色瑞替尼)、化合物A34(Binimetinib)和化合物A29(Encorafenib)从瑞士巴赛尔Novartis AG可获得。通过实时PCR和流式细胞术在PD-L1水平检测所选择的治疗剂。观察到肿瘤细胞上PD-L1受化合物A17、化合物A18、化合物A34、化合物A29和化合物A23显著抑制。

[1346] 非小细胞肺癌细胞中化合物A17下调PD-L1蛋白

[1347] 在化合物A17处理的癌细胞系中分析PD-L1(CD274)表达。细胞从ATCC获得并遵循ATCC指导进行体外培养。使用的细胞系事先由Cancer Cell Line Encyclopedia Project(http://www.broadinstitute.org/ccle/home)表征。

[1348] 铺种在六孔培养板中的细胞用不同浓度(10nM、100nM和1000nM)的化合物A17处理24、48和72小时。使用等量溶媒(DMSO)作为对照。用PBS洗涤细胞并且随后使用细胞刮刀收获细胞。

[1349] 对于每个反应,将0.5-1x10^6个细胞用20μL抗人单克隆PD-L1-PE抗体即克隆M1H1(BD)在4℃染色30-60分钟。洗涤细胞2次并且使用带FACSDiva软件的Canto II(BD Bioscience)获得数据。使用FlowJo软件(Tree Sta r)进行数据分析。通过对单个细胞设门,测定平均荧光强度(MFI)。使用未染色细胞作为设门对照。

[1350] 用化合物A17体外处理EBC-1细胞(具有cMET扩增的非小细胞肺癌(NSCLC))导致PD-L1表面表达显著下调,如通过流式细胞术观察到(图14)。本文展示的结果表明,化合物A17作为PD-L1/PD-1抑制剂发挥作用。

[1351] 化合物A17、化合物A34、化合物A18、化合物A29和化合物A23下调PD-L1mRNA

[1352] 开发了TaqMan RT PCR测定法以检测细胞系和异体移植肿瘤中PD-L1(CD274)表达水平的变化。使用Qiagen RNeasy Mini试剂盒,从冷冻的细胞沉淀物或肿瘤碎片分离mRNA。分离的RNA冷冻在-80℃。检查RNA质量,并使用2100Agilent Bioanalyzer,遵循Agilent RNA 6000 Nano试剂盒的方案,对RNA定量。使用High Capacity RNA-to cDNA试剂盒(Applied Biosystems),制备cDNA。

[1353] 在20μl总体积中实施实时PCR反应,所述总体积包含10μl通用PCR主混合物(Applied Biosystems),1μl人PD-L1(CD274)探针/引物集(Applied Biosystems)和8μl cDNA。一式三份运行每种样品。每个PCR反应中使用从逆转录反应中25-50ng RNA产生的cDNA的量。由于PD-L1和GAPDH之间mRNA水平的差异,在独立的管中使用相同量的cDNA进行

两个实时PCR反应。在C1000 Thermal Cycle(BioRad)上进行实时PCR反应,循环程序如下:在95℃温育10分钟,随后40个循环:95℃15秒和60℃1分钟。在反应完成后,将PD-L1平均Ct相对于源自GAPDH参比反应的每个Ct值归一化。每个归一化的对数值随后转换成线性值。

[1354] 在Hs.746.T肿瘤(具有cMET扩增及突变的胃癌细胞)异种移植物中观察到化合物A17抑制PD-L1表达(mRNA)(图16)。在体外在H3122(具有ALK易位的非小细胞肺癌(NSCLC))中观察到化合物A23抑制PD-L1 mRNA(图17)。分别在携带LOXIMV1肿瘤(BRAF突变黑素瘤,图18)和HEYA8肿瘤(KRAF突变卵巢癌,图19)的肿瘤异种移植物模型中观察到化合物A29和化合物A34下调PD-L1 mRNA。在携带UKE-1(具有JAK2V617F突变的骨髓增生性肿瘤(MPN)系,图19)的肿瘤异种移植物模型中观察到化合物A18下调PD-L1 mRNA。

[1355] 本文呈现的结果展示了化合物A17、化合物A34、化合物A18、化合物A29和化合物A23在癌上调节免疫检查点分子中的作用。观察到这些药物抑制PD-L1表达,这表明除影响癌症信号传导之外,这些靶向药物还可能具有免疫调节活性。因此,本文呈现的结果表明,靶向药物与免疫检查点抑制蛋白(如PD-1、PD-L1、LAG-3和/或TIM-3)的抑制剂一起施用将更有力地逆转免疫检查点介导的免疫抑制作用。

[1356] 实施例7:用单核细胞衍生的树状细胞和同种异型$CD4^+$T细胞的混合淋巴细胞反应

[1357] 使用Ficoll梯度,通过标准程序,从暗黄覆盖层分离外周血单个核细胞(PBMC)。使用来自StemCell的EasySep单核细胞富集试剂盒,遵循供应商的说明,通过负向选择分离PBMC的$CD14^+$单核细胞级分。为了使单核细胞分化成树状细胞(DC),向培养基补充100ng/ml人GM-CSF(在Novartis生产或从R&D可商业获得的BTP30538)和80ng/ml人IL4(在Novartis生产的BTP30884)并且将细胞在37℃和5%CO_2温育7天。在单核细胞衍生的DC培养第7日,从PBMC新鲜地富集$CD4^+$T淋巴细胞,所述PBMC从不同供体获得的暗黄覆盖层衍生(即,同种异型)。使用来自StemCell的Easysep $CD4^+$T细胞富集试剂盒,根据生产商的说明,通过负向选择分离$CD4^+$T细胞级分。DC和富集的同种异型$CD4^+$T细胞随后按比率1:10(10^4个DC和10^5个CD4 T细胞/孔)在所示抗体存在下并且一式三份铺种在U形底96孔板中。受检抗体包括对照抗鸡溶菌酶huIgG4(ACE14834)。共培养物随后在37℃和5%CO_2温育5天。在第5日,收集100μl上清液并储存在-20℃供后续细胞因子分析。通过针对测试抗体测量的每个读出的均值除以针对人IgG4抗鸡溶菌酶对照抗体ACE14834测量的均值,计算每个实验中增殖和IFNγ释放的刺激指数(SI)和所测试的每种抗体浓度的刺激指数。使用市售ELISA试剂盒,通过标准ELISA测量共培养上清液中的IFNγ。

[1358] 示例性抗PD-L1抗体展示明显影响共培养第5日收集的上清液中可检测的IFNγ的水平。如图21中所示,在范围0.04μg/ml和20μg/ml之间的剂量,抗体治疗导致IFNγ释放的剂量依赖性升高,平均约4-7倍于对同种型对照抗体观察到的水平。

[1359] 实施例8:超抗原T细胞刺激测定法

[1360] 使用Ficoll梯度,通过标准程序,从暗黄覆盖层分离PBMC并以$2x10^6$个细胞/mL重悬于T细胞培养基中。添加200,000个细胞/孔至96孔圆底平板。随后以1ng/mL终浓度添加SEB(Staph肠毒素B)。以终浓度25ug/mL添加测试抗体或人IgG4同种型对照并且将平板在37℃,5%CO_2温育4天。收集上清液,遵循生产商的方案,通过MSD测量IL-2细胞因子。显示来自5名人类供体的数据。

[1361] 如图22中所示,与同种型对照Ab相比,在全部供体中示例性抗PD-L1抗体增强SEB

诱导的T细胞分泌IL-2,平均刺激倍数为4.4±2.0(n=5)。抗PD-1抗体作为这个测定法中的阳性对照使用并且显示与抗PD-L1抗体相似的作用。

[1362] 实施例9:通过Biacore所评估的抗PD-L1抗体的物种交叉结合作用

[1363] 将抗人Fab特异性抗体固定在CM5芯片(GE目录号:28-9583-25)上。在25℃使用流速10μl/分钟进行固定。将IgG按2.5μg/ml稀释,按流速10μl/分钟捕获30秒。在流动小室FC2、FC3和FC4上捕获测试抗体。使(大鼠、人、小鼠或食蟹猴)PD-L1流过:PD-L1起始浓度是100nM 2倍稀释:100、50、25、12.5、6.25、3.12、1.56和0nM。运行Biacore Wizards动力学/亲和力:结合时间120秒,解离600秒。(运行缓冲液HBS-EP+BSA 0.25mg/ml,再生缓冲液:10mM甘氨酸HCl pH 2.1)。用Biacore T-100评价软件第2版进行数据分析,按1:1拟合。表8中显示结果。

[1364] 表8:Biacore测量的示例性抗PD-L1抗体对PD-L1的结合亲和力

[1365]

物种	BAP058-hum13	BAP058-hum11	BAP058-hum04
人PD-L1	0.137±.035nM	0.931±.477nM	2.14±.289nM
猴PD-L1	0.431±.289nM	0.735±.126nM	0.369±.175nM
小鼠PD-L1	0.040±.007nM	0.075±.031nM	77.4±18.5nM
大鼠PD-L1	0.431±.451nM	1.36±2.02nM	6.14±8.12nM

[1366] 本发明的实施方案

[1367] 1.能够与人程序性死亡配体1(PD-L1)结合的分离的抗体分子,其包含:

[1368] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:2的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[1369] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:9的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:10的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:11的VLCDR3氨基酸序列。

[1370] 2.根据实施方案1所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。

[1371] 3.根据实施方案1所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。

[1372] 4.根据实施方案1所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列。

[1373] 5.能够与人程序性死亡配体1(PD-L1)结合的分离的抗体分子,其包含:

[1374] (i)重链可变区(VH),所述重链可变区包含选自SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列;SEQ ID NO:5的VHCDR2氨基酸序列;和SEQ ID NO:3的VHCDR3氨基酸序列;和

[1375] (ii)轻链可变区(VL),所述轻链可变区包含SEQ ID NO:12的VLCDR1氨基酸序列、SEQ ID NO:13的VLCDR2氨基酸序列和SEQ ID NO:14的VLCDR3氨基酸序列。

[1376] 6.根据实施方案5所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:1的VHCDR1氨基酸序列。

[1377] 7.根据实施方案5所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:4的VHCDR1氨基酸序列。

[1378] 8.根据实施方案5所述的抗体分子,其包含SEQ ID NO:195的VHCDR1氨基酸序列。

[1379] 9.根据实施方案1-8中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变区,所述重链可变区包含至少一个构架(FW)区,所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列或与之至少90%同一的氨基酸序列或与SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、

150、152或154中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸置换、插入或缺失。

[1380] 10.根据实施方案1-9中任一项所述的抗体分子，其具有重链可变区，所述重链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列。

[1381] 11.根据实施方案1-10中任一项所述的抗体分子，其具有重链可变区，所述重链可变区包含至少两个、三个或四个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:124、126、128、130、132、134、136、138、140、142、144、146、148、150、152或154中任一者的氨基酸序列。

[1382] 12.根据实施方案1-10中任一项所述的抗体分子，其包含SEQ ID NO:124、126、128或130的VHFW1氨基酸序列、SEQ ID NO:132、134、136、138、140或142的VHFW2氨基酸序列和SEQ ID NO:144、146、148、150或152的VHFW3氨基酸序列，并且任选地还包含SEQ ID NO:154的VHFW4氨基酸序列。

[1383] 13.根据实施方案1-12中任一项所述的抗体分子，其具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列或与之至少90％同一的氨基酸序列，或与SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列相比具有不多于两个氨基酸置换、插入或缺失。

[1384] 14.根据实施方案1-13中任一项所述的抗体分子，其具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少一个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列。

[1385] 15.根据实施方案1-14中任一项所述的抗体分子，其具有轻链可变区，所述轻链可变区包含至少两个、三个或四个构架区，所述构架区包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164、166、168、170、172、174、176、178、180、182、184或186中任一者的氨基酸序列。

[1386] 16.根据实施方案1-15中任一项所述的抗体分子，其包含SEQ ID NO:156、158、160、162、164或166的VLFW1氨基酸序列、SEQ ID NO:168或170的VLFW2氨基酸序列和SEQ ID NO:172、174、176、178、180、182或184的VLFW3氨基酸序列，并且任选地还包含SEQ ID NO:186的VLFW4氨基酸序列。

[1387] 17.根据实施方案1-16中任一项所述的抗体分子，其包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含与SEQ ID NO:18、30、38、46、50、54、62、70或78中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[1388] 18.根据实施方案1-17中任一项所述的抗体分子，其包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18、30、38、46、50、54、62、70或78的氨基酸序列。

[1389] 19.根据实施方案1-18中任一项所述的抗体分子，其包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:22、26、34、42、58、66、74、82或86中任一者至少85％同一的氨基酸序列。

[1390] 20.根据实施方案1-19中任一项所述的抗体分子，其包含轻链可变结构域，所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22、26、34、42、58、66、74、82或86的氨基酸序列。

[1391] 21.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子，其包含重链可变结构域，所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列。

[1392] 22.根据实施方案1-21中任一项所述的抗体分子，其包含重链，所述重链包含SEQ

ID NO:20的氨基酸序列。

[1393] 23.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列。

[1394] 24.根据实施方案1-20和23中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:32、SEQ ID NO:96或SEQ ID NO:197的氨基酸序列。

[1395] 25.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列。

[1396] 26.根据实施方案1-20和25中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:91的氨基酸序列。

[1397] 27.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列。

[1398] 28.根据实施方案1-20和27中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列。

[1399] 29.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列。

[1400] 30.根据实施方案1-20和29中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列。

[1401] 31.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列。

[1402] 32.根据实施方案1-20和31中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列。

[1403] 33.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列。

[1404] 34.根据实施方案1-20和33中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列。

[1405] 35.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列。

[1406] 36.根据实施方案1-20和35中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列。

[1407] 37.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列。

[1408] 38.根据实施方案1-20和37中任一项所述的抗体分子,其包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列。

[1409] 39.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[1410] 40.根据实施方案1-39中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[1411] 41.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[1412] 42.根据实施方案1-28和41中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[1413] 43.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[1414] 44.根据实施方案1-28和43中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[1415] 45.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1416] 46.根据实施方案1-28和45中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[1417] 47.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[1418] 48.根据实施方案1-28和47中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[1419] 49.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[1420] 50.根据实施方案1-28和49中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[1421] 51.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[1422] 52.根据实施方案1-28和51中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[1423] 53.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[1424] 54.根据实施方案1-28和53中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[1425] 55.根据实施方案1-28中任一项所述的抗体分子,其包含轻链可变结构域,所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[1426] 56.根据实施方案1-28和55中任一项所述的抗体分子,其包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[1427] 57.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[1428] 58.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列。

[1429] 59.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[1430] 60.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[1431] 61.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[1432] 62.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1433] 63.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:38的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:74的氨基酸序列。

[1434] 64.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:46的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1435] 65.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:42的氨基酸序列。

[1436] 66.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[1437] 67.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[1438] 68.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:58的氨基酸序列。

[1439] 69.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:54的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[1440] 70.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[1441] 71.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:86的氨基酸序列。

[1442] 72.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:70的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:66的氨基酸序列。

[1443] 73.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链可变结构域和轻链可变结构域,所述重链可变结构域包含SEQ ID NO:78的氨基酸序列;所述轻链可变结构域包含SEQ ID NO:82的氨基酸序列。

[1444] 74.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[1445] 75.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列。

[1446] 76.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[1447] 77.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[1448] 78.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[1449] 79.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[1450] 80.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:40的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:76的氨基酸序列。

[1451] 81.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:48的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[1452] 82.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[1453] 83.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列。

[1454] 84.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:52的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[1455] 85.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:60的氨基酸序列。

[1456] 86.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:56的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[1457] 87.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[1458] 88.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:64的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:88的氨基酸序列。

[1459] 89.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:72的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[1460] 90.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:80的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:84的氨基酸序列。

[1461] 91.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:197的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:36的氨基酸序列。

[1462] 92.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:91的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:44的氨基酸序列。

[1463] 93.根据实施方案1-20中任一项所述的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含SEQ ID NO:96的氨基酸序列,所述轻链包含SEQ ID NO:68的氨基酸序列。

[1464] 94.根据实施方案1-93中任一项所述的抗体分子,其是Fab、$F(ab')_2$、Fv、或单链Fv片段(scFv)。

[1465] 95.根据实施方案1-93中任一项所述的抗体分子,其包含选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的重链恒定区。

[1466] 96.根据实施方案95所述的抗体分子,其包含选自κ或λ轻链恒定区的轻链恒定区。

[1467] 97.根据实施方案95或96所述的抗体,其包含在SEQ ID NO:188或190的位置228处具有突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[1468] 98.根据实施方案95或96所述的抗体,其包含在SEQ ID NO:188或190的位置228处具有丝氨酸至脯氨酸突变的人IgG4重链恒定区和κ轻链恒定区。

[1469] 99.根据实施方案95或96所述的抗体,其包含在SEQ ID NO:192的位置297处具有天冬酰胺至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[1470] 100.根据实施方案95或96所述的抗体,其包含在SEQ ID NO:193的位置265处具有天冬氨酸至丙氨酸突变及在其位置329处具有脯氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[1471] 101.根据实施方案95或96所述的抗体,其包含在SEQ ID NO:194的位置234处具有亮氨酸至丙氨酸突变及在其位置235处具有亮氨酸至丙氨酸突变的人IgG1重链恒定区和κ轻链恒定区。

[1472] 102.根据实施方案1-101中任一项所述的抗体分子,其能够以小于约0.2nM的解离常数(K_D)与人PD-L1结合。

[1473] 103.根据实施方案1-102中任一项所述的抗体分子,其结合PD-L1的胞外结构域。

[1474] 104.根据实施方案1-103中任一项所述的抗体分子,其能够减少PD-1与PD-L1的结合或两者。

[1475] 105.根据实施方案1-104中任一项所述的抗体分子,其能够增强抗原特异性T细胞反应。

[1476] 106.根据实施方案1-105中任一项所述的抗体分子,其中所述抗体分子是单特异性抗体分子。

[1477] 107.根据实施方案1-105中任一项所述的抗体分子,其中所述抗体分子是双特异性抗体分子。

[1478] 108.根据实施方案107所述的抗体分子,其中所述抗体分子具有针对PD-L1的第一结合特异性和针对TIM-3、LAG-3、CEACAM(例如,CEACAM-1和/或CEACAM-5)、PD-1或PD-L2的第二结合特异性。

[1479] 109.根据实施方案1-105中任一项所述的抗体分子,其中所述抗体分子包含抗体例如半抗体的抗原结合片段,或者半抗体的抗原结合片段。

[1480] 110.药物组合物,包含根据实施方案1-109中任一项所述的分离抗体分子和可药用载体、赋形剂或稳定剂。

[1481] 111.分离的核酸,其编码根据实施方案1-110中任一项所述抗体分子的抗体重链或轻链的可变区。

[1482] 112.分离的核酸,其编码重链CDR 1-3,其中所述核酸包含SEQ ID NO:104-108、113-117或205-208的核苷酸序列。

[1483] 113.分离的核酸,其编码轻链CDR 1-3,其中所述核酸包含SEQ ID NO:109-112、118-123、209-214和245-246的核苷酸序列。

[1484] 114.根据实施方案112所述的核酸,还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196或201中任一者至少85%同一。

[1485] 115.根据实施方案112所述的核酸,还包含编码重链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:19、31、39、47、51、55、63、71、79、90、95、100、196或201中的任一者。

[1486] 116.根据实施方案114所述的核酸,还包含编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198或202中任一者至少85%同一。

[1487] 117.根据实施方案115所述的核酸,还包含编码重链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:21、33、41、49、53、57、65、73、81、92、97、101、198或202中的任一者。

[1488] 118.根据实施方案113所述的核酸,其还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199或203中任一者至少85%同一。

[1489] 119.根据实施方案113所述的核酸,其还包含编码轻链可变结构域的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:23、27、35、43、59、67、75、83、87、93、98、102、199或203中的任一者。

[1490] 120.根据实施方案118所述的核酸,还包含编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列与SEQ ID NO:25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200或204中任一者至少85%同一。

[1491] 121.根据实施方案119所述的核酸,还包含编码轻链的核苷酸序列,其中所述核苷酸序列包含SEQ ID NO:25、29、37、45、61、69、77、85、89、94、99、103、200或204中的任一者。

[1492] 122.表达载体,包含根据实施方案111-121中任一项所述的核酸。

[1493] 123.宿主细胞,包含根据实施方案111-121中任一项所述的核酸。

[1494] 124.产生抗体分子或其片段的方法,包括在适于基因表达的条件下培养实施方案123所述的宿主细胞。

[1495] 125.刺激受试者中免疫应答的方法,包括向有需求的受试者以有效刺激免疫应答的量施用实施方案1-109中任一项所述的分离的抗体分子。

[1496] 126.治疗癌症的方法,包括向有需求的受试者以有效治疗癌症的量施用实施方案1-109中任一项所述的分离的抗体分子。

[1497] 127.根据实施方案126所述的方法,其中癌症选自肺癌、鳞状细胞肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、ER+乳腺癌、IM-TN乳腺癌、结直肠癌、结直肠癌伴微卫星高不稳定性、EBV+胃癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌(例如,分化或未分化的转移性或局部

复发性鼻咽癌)、血液学癌、非霍奇金淋巴瘤或白血病或癌症转移性病灶。

[1498] 128.根据实施方案126所述的方法,其中癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、NSCLC腺癌、NSCLC鳞状细胞癌、肝细胞癌、晚期黑素瘤、转移性肾细胞癌或多发性骨髓瘤。

[1499] 129.根据实施方案125-128中任一项所述的方法,其中抗体分子与第二治疗剂或疗法组合施用。

[1500] 130.根据实施方案129所述的方法,其中第二治疗剂或疗法选自以下一种或多种:化疗、靶向抗癌疗法、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的疗法、细胞因子、外科处置、照射术、共刺激分子的激活剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗或细胞免疫疗法。

[1501] 131.根据实施方案129所述的方法,其中抗体分子与共刺激分子的激动剂组合施用,所述共刺激分子选自以下一种或多种:GITR、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[1502] 132.根据实施方案129所述的方法,其中抗体分子与免疫检查点抑制剂组合施用,所述免疫检查点选自以下一种或多种:PD-L1、PD-L2、CTLA-4、TIM-3、LAG-3、CEACAM-1、CEACAM-5、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR-β。

[1503] 133.治疗感染性疾病的方法,包括向有需求的受试者以有效治疗感染性疾病的量施用实施方案1-209中任一项所述的分离的抗体分子。

[1504] 134.检测生物样品中PD-L1的方法,包括(i)使样品或受试者(和任选地,参比样品或受试者)与实施方案1-109中任一项所述的分离抗体分子在允许抗体分子和多肽的相互作用发生的条件下接触,和(ii)检测在抗体分子和样品或受试者(和任选地,参比样品或受试者)之间复合物的形成。

[1505] 135.治疗受试者中癌症的方法,包括向受试者施用选自以下类别(i)-(iii)的两种或全部类别中的两种、三种或更多种治疗剂的组合:

[1506] (i)选自以下一者或多者的增强肿瘤抗原呈递的药物:STING激动剂、TLR激动剂、A2AR拮抗剂、溶瘤性病毒、TIM-3调节物、血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、c-Met抑制剂、TGFb抑制剂、IDO/TDO抑制剂、疫苗,或双特异性或三特异性细胞结合者或其组合;

[1507] (ii)(任选地)选自以下一者或多者的增强效应细胞反应的药物:GITR激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、IAP的抑制剂(凋亡蛋白的抑制剂)、EGFR(表皮生长因子受体)的抑制剂、雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、与CD3和肿瘤抗原结合的双特异性抗体分子、CD40激动剂、OX40激动剂或CD27激动剂或其组合;或

[1508] (iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,其选自实施方案1-109中任一项所述的抗PD-L1抗体分子和任选地以下一者或多者:GITR激动剂、选自PD-1、LAG-3、TIM-3或CTLA-4中的一种或多种免疫检查点分子的抑制剂、CSF-1/1R抑制剂、IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂、CXCR2抑制剂、PI3Kγ或PI3Kδ的抑制剂,(vii)BAFF-R抑制剂、MALT-1/BTK抑制剂、JAK抑制剂、CRTH2抑制剂、VEGFR抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、IDO/TDO抑制剂、A2AR拮抗剂、TGFb抑制剂或PFKFB3抑制剂或其组合,

[1509] 由此治疗癌症。

[1510] 136.根据实施方案1-109中任一项所述的抗体分子或根据实施方案110所述的药物组合物的用途,用于制造治疗受试者中癌症或感染性疾病的药物。

[1511] 137.根据实施方案1-109中任一项所述的抗体分子或根据实施方案110所述的药物组合物和第二治疗剂或疗法之组合的用途,用于制造治疗受试者中癌症或感染性疾病的药物。

[1512] 138.根据实施方案137所述的用途,其中第二治疗剂或疗法选自以下一种或多种:化疗、靶向抗癌疗法、溶瘤药物、细胞毒性剂、基于免疫的疗法、细胞因子、外科处置、照射术、共刺激分子的激活剂、抑制性分子的抑制剂、疫苗或细胞免疫疗法。

[1513] 139.根据实施方案136-138中任一项所述的用途,其中癌症选自肺癌、鳞状细胞肺癌、黑素瘤、肾癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、ER+乳腺癌、IM-TN乳腺癌、结直肠癌、结直肠癌伴微卫星高不稳定性、EBV+胃癌、胰腺癌、甲状腺癌、鼻咽癌(例如,分化或未分化的转移性或局部复发性鼻咽癌)、血液学癌、非霍奇金淋巴瘤或白血病或癌症转移性病灶。

[1514] 140.根据实施方案136-138中任一项所述的用途,其中癌症选自非小细胞肺癌(NSCLC)、NSCLC腺癌、NSCLC鳞状细胞癌、肝细胞癌、晚期黑素瘤、转移性肾细胞癌或多发性骨髓瘤。

[1515] 141.两种、三种或更多种治疗剂的组合在制造用于治疗受试者中癌症的药物中的用途,其中治疗剂选自以下类别(i)-(iii)中的两种或全部类别:

[1516] (i)选自以下一者或多者的增强肿瘤抗原呈递的药物:STING激动剂、TLR激动剂、A2AR拮抗剂、溶瘤性病毒、TIM-3调节物、血管内皮生长因子受体(VEGFR)抑制剂、c-Met抑制剂、TGFb抑制剂、IDO/TDO抑制剂、疫苗,或双特异性或三特异性细胞结合者或其组合;

[1517] (ii)(任选地)选自以下一者或多者的增强效应细胞反应的药物:GITR激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、IAP的抑制剂(凋亡蛋白的抑制剂)、EGFR(表皮生长因子受体)的抑制剂、雷帕霉素的靶(mTOR)的抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、与CD3和肿瘤抗原结合的双特异性抗体分子、CD40激动剂、OX40激动剂或CD27激动剂或其组合;或

[1518] (iii)减少肿瘤免疫抑制的药物,其选自实施方案1-109中任一项所述的抗PD-L1抗体分子和任选地以下一者或多者:GITR激动剂、选自PD-1、LAG-3、TIM-3或CTLA-4中的一种或多种免疫检查点分子的抑制剂、CSF-1/1R抑制剂、IL-17抑制剂、IL-1β抑制剂、CXCR2抑制剂、PI3Kγ或PI3Kδ的抑制剂,(vii)BAFF-R抑制剂、MALT-1/BTK抑制剂、JAK抑制剂、CRTH2抑制剂、VEGFR抑制剂、IL-15或其变体、CTLA-4抑制剂、IDO/TDO抑制剂、A2AR拮抗剂、TGFb抑制剂或PFKFB3抑制剂或其组合。

[1519] 通过引用方式并入

[1520] 本文提到的全部出版物、专利和登录号通过引用的方式完整并入本文,如同通过专门且独自地将每份单独的出版物或专利并入的引用方式。

[1521] 等同物

[1522] 尽管已经讨论本发明的具体实施方案,但是以上说明书起说明性作用并且不起限制作用。一旦浏览本说明书及下文的权利要求书,本发明的许多变型对于本领域技术人员将变得显而易见。本发明的完整范围应当通过参考权利要求、及其等同物的完整范围和本说明书及这类变型来确定。

序列表

<110> 诺华股份有限公司
达纳-法伯癌症研究公司
哈佛大学
<120> 针对PD-L1的抗体分子及其用途
<130> C2160-7003WO
<140>
<141>
<150> 62/213,076
<151> 2015-09-01
<150> 62/198,545
<151> 2015-07-29
<150> 62/094,847
<151> 2014-12-19
<150> 62/063,852
<151> 2014-10-14
<160> 362
<170> PatentIn版本3.5
<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 1
Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 2

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asn
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 3
Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 5
Asp Pro Asn Ser Gly Ser
1 5
<210> 6
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 6

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

<210> 7
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 7

```
caggtccacc tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gaaacagggg     120
cctggacgag gccttgagtg gattggaagg attgatccta atagtgggag tactaagtac     180
aatgagaagt tcaagaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac     240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagggactat     300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca     360
```

<210> 8
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 8

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

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 9

```
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1               5                  10
```

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

肽"
<400> 10
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5
<210> 11
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 11
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5
<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 12
Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
1 5
<210> 13
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 13
Trp Ala Ser
1
<210> 14
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 14
Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
1 5
<210> 15
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 15
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggcacactgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagattattt ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggtgct 300
gggtccaagc tggagctgaa a 321
<210> 16
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 16
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Lys Gln Gly Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 17

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

<210> 18
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 18

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"

<400> 19

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat 240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 20

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 20

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 21

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 21

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat 240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 22

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

<210> 23
<211> 321

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 23

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 24
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 24

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 25
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"
<400> 25

gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 26
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 26

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

<210> 27

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 28

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 29
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 29

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 30
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 30

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 31
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
<210> 32
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 33

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 33
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341
<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 34
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys

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

<210> 35
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 35
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc aggcactgat ttcacactga aaatcagcag ggtggaggct 240
gaggatgttg gagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 36
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 37

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccagac 180
aggttcagtg gcagtgggtc aggcactgat ttcacactga aaatcagcag ggtggaggct 240

gaggatgttg gagtttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 38
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 38

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的

多核苷酸"

<400> 39

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggctgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 40

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 40

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 41
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 41
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcaccata tcagtagaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctga gctctgtgac cgccgcggac acggctgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341
<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 42
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 43
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 43

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 44

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 45
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 45

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 46

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"
<400> 47

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtcc 120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc 240
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 48
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 49
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的

多核苷酸"

<400> 49

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtcc 120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc 240
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 50

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 51
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"
<400> 51

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 52
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 52

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

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

Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 53

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 53

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 54
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 54

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"

<400> 55

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtcc 120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat 240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 56

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 56

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 57

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 57
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactggat caggcagtcc 120
ccatcgagag gccttgagtg gctgggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagatg attcaaagaa cacggcgtat 240
ctgcaaatga acagcctgaa aaccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341
<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 58
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30

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

<210> 59
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 59

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatcccacct 180
cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat tttaccctca caattaataa catagaatct 240
gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 60
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 60

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

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 61
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 61

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg gatcccacct 180
cgattcagtg gcagcgggta tggaacagat tttaccctca caattaataa catagaatct 240
gaggatgctg catattactt ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 62
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 63

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60

tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc 240
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 64
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 64

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val
65 70 75 80
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 65

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"

<400> 65

gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag actcaccatc tccaaggaca cctccaaaaa ccaggtggtc 240
cttacaatga ccaacatgga ccctgtggac acagccacgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 66
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"

<400> 66

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

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

<210> 67
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 67
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 68
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 69
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 69

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 70
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 70

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 71
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 71

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcagtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 72
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 72

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 73
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 73
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtcagtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 74

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

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

<210> 75
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 75

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 76
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 76

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

65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 77
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 77

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 78
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 79

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300

agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 80

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 81
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 81

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttctggcta caccttcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgatccta atagtgggag tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660
aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttcctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 82

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

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

<210> 83
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 83
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 84
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 84
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 85
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多核苷酸"
<400> 85
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
<210> 86
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 86

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

<210> 87
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 87

```
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc   60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct  120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca  180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct  240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa  300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                            321
```

<210> 88
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 88

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 89
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 89
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642
<210> 90
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 90
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggcc 120
ccagggcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatt agcgtggaca cctctaagaa tcagtttagc 240
ctgaagctgt ctagcgtgac cgccgctgac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
<210> 91
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 92
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 92

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggcc 120
ccagggcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatt agcgtggaca cctctaagaa tcagtttagc 240
ctgaagctgt ctagcgtgac cgccgctgac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420
tccaccgctg ccctcggctg cctggtcaag gattacttcc cggagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540
gggctgtact cgctgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600
tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780

tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020
ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcggatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttcctcta ctcgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320
ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 93
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 93

gagatcgtcc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180
aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actgcagccc 240
gaggatatcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300
ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 94
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 94

gagatcgtcc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180
aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actgcagccc 240
gaggatatcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 95
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 95

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360

<210> 96
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 96

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 97
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 97

gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
accggtcaag gcctggagtg gatgggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420
tccaccgctg ccctcggctg cctggtcaag gattacttcc cggagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540
gggctgtact cgctgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600
tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780
tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020
ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080
aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcggatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttcctcta ctcgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320

ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 98

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 98

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60

attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120

gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 99

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"

<400> 99

gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60

attagctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatca gcagaagcca 120

gggcaagccc ctagactgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180

aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgag ttcaccctga ctatctcttc actgcagccc 240

gacgacttcg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300

ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 100

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 100
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
<210> 101
<211> 1338
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 101
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctcaggcta caccttcact agctactgga tgtactgggt ccgacaggct 120
agagggcaaa gactggagtg gatcggtaga atcgacccta atagcggctc tactaagtat 180
aacgagaagt ttaagaatag gttcactatt agtagggata actctaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga atagcctgag agccgaggac accgccgtct actactgcgc tagagactat 300
agaaagggcc tgtacgctat ggactactgg ggtcaaggca ctaccgtgac cgtgtcttca 360
gctagcacta agggcccgtc cgtgttcccc ctggcacctt gtagccggag cactagcgaa 420
tccaccgctg ccctcggctg cctggtcaag gattacttcc cggagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac ctccggagtg cacaccttcc ccgctgtgct gcagagctcc 540
gggctgtact cgctgtcgtc ggtggtcacg gtgccttcat ctagcctggg taccaagacc 600
tacacttgca acgtggacca caagccttcc aacactaagg tggacaagcg cgtcgaatcg 660
aagtacggcc caccgtgccc gccttgtccc gcgccggagt tcctcggcgg tccctcggtc 720
tttctgttcc caccgaagcc caaggacact ttgatgattt cccgcacccc tgaagtgaca 780
tgcgtggtcg tggacgtgtc acaggaagat ccggaggtgc agttcaattg gtacgtggat 840
ggcgtcgagg tgcacaacgc caaaaccaag ccgagggagg agcagttcaa ctccacttac 900
cgcgtcgtgt ccgtgctgac ggtgctgcat caggactggc tgaacgggaa ggagtacaag 960
tgcaaagtgt ccaacaaggg acttcctagc tcaatcgaaa agaccatctc gaaagccaag 1020
ggacagcccc gggaacccca agtgtatacc ctgccaccga gccaggaaga aatgactaag 1080

aaccaagtct cattgacttg ccttgtgaag ggcttctacc catcggatat cgccgtggaa 1140
tgggagtcca acggccagcc ggaaaacaac tacaagacca cccctccggt gctggactca 1200
gacggatcct tcttcctcta ctcgcggctg accgtggata agagcagatg gcaggaggga 1260
aatgtgttca gctgttctgt gatgcatgaa gccctgcaca accactacac tcagaagtcc 1320
ctgtccctct ccctggga 1338

<210> 102
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 102

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180
aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240
gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300
ggcactaagg tcgagattaa g 321

<210> 103
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 103

gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgta aagcctctca ggacgtgggc accgccgtgg cctggtatct gcagaagcct 120
ggtcaatcac ctcagctgct gatctactgg gcctctacta gacacaccgg cgtgccctct 180
aggtttagcg gtagcggtag tggcaccgac ttcaccttca ctatctcttc actggaagcc 240
gaggacgccg ctacctacta ctgtcagcag tataatagct acccccctgac cttcggtcaa 300
ggcactaagg tcgagattaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccccccc 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
ccccgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcataag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 104

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 104

agttactgga tgtac 15

<210> 105

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 105

aggattgatc ctaatagtgg gagtactaag tacaatgaga agttcaagaa c 51

<210> 106

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 106

gactatagaa aggggctcta tgctatggac tac 33

<210> 107

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 107
ggctacacct tcaccagtta c 21
<210> 108
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的寡核苷酸"
<400> 108
gatcctaata gtgggagt 18
<210> 109
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的寡核苷酸"
<400> 109
cagcagtata acagctatcc tctcacg 27
<210> 110
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的寡核苷酸"
<400> 110
agtcaggatg tgggtactgc t 21
<210> 111
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

寡核苷酸"

<400> 111

tgggcatcc 9

<210> 112

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 112

tataacagct atcctctc 18

<210> 113

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 113

agctactgga tgtac 15

<210> 114

<211> 51

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 114

agaatcgacc ctaatagcgg ctctactaag tataacgaga agtttaagaa t 51

<210> 115

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 115
gactatagaa agggcctgta cgctatggac tac 33
<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 116
ggctacacct tcactagcta c 21
<210> 117
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 117
gaccctaata gcggctct 18
<210> 118
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 118
aaagcctctc aggacgtggg caccgccgtg gcc 33
<210> 119
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 119
tgggcctcta ctagacacac c 21
<210> 120
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 120
cagcagtata atagctaccc cctgacc 27
<210> 121
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 121
tctcaggacg tgggcaccgc c 21
<210> 122
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 122
tgggcctct 9
<210> 123
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 123
tataatagct acccccctg 18
<210> 124
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25
<210> 125
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 125
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttct 75
<210> 126
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 126

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser
20 25

<210> 127
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 127
gaagtgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccggggagtc tctgaggatc 60
tcctgtaagg gttct 75

<210> 128
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 128
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser
20 25

<210> 129
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 129
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcctgcaagg tttct 75

<210> 130
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 130
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser
20 25
<210> 131
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 131
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctct 75
<210> 132
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 132
Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10
<210> 133
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 133
tgggtgcgac aggccactgg acaagggctt gagtggatgg gt 42
<210> 134
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 134
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10
<210> 135
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 135
tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt gagtggatgg gt 42
<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 136
Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10
<210> 137

<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 137
tggatccgcc agcccccagg gaaggggctg gagtggattg gt 42
<210> 138
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 138
Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10
<210> 139
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 139
tggatcaggc agtccccatc gagaggcctt gagtggctgg gt 42
<210> 140
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 140

Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 141
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 141
tgggtgcgac aggctcgtgg acaacgcctt gagtggatag gt 42

<210> 142
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 142
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10

<210> 143
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 143
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtca gt 42

<210> 144
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 144
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 145
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 145
agattcacca tctccagaga tgattcaaag aacacggcgt atctgcaaat gaacagcctg 60
aaaaccgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 146
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 146
Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
1 5 10 15
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 147
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 147
agagtcacga ttaccgcgga caaatccacg agcacagcct acatggagct gagcagcctg 60
agatctgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 148
Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 149
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 149
agagtcacca tatcagtaga cacgtccaag aaccagttct ccctgaagct gagctctgtg 60
accgccgcgg acacggctgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 150
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 150
Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15
Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg

20 25 30

<210> 151
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 151
agactcacca tctccaagga cacctccaaa aaccaggtgg tccttacaat gaccaacatg 60
gaccctgtgg acacagccac gtattactgt gcaagg 96
<210> 152
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 152
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30
<210> 153
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 153
agattcacca tctccagaga caattccaag aacacgctgt atcttcaaat gaacagcctg 60
agagccgagg acacggccgt gtattactgt gcaagg 96
<210> 154
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 154
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10
<210> 155
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 155
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tcc 33
<210> 156
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 156
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15
Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 157
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 157
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgc 69
<210> 158
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 158
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys
20
<210> 159
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 159
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgc 69
<210> 160
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 160
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys

20

<210> 161
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 161
gatattgtga tgacccagac tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgc 69
<210> 162
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 162
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 163
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgc 69
<210> 164
<211> 23
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 164
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20
<210> 165
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 165
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgc 69
<210> 166
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 166
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20
<210> 167
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 167
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgc 69
<210> 168
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
肽"
<400> 168
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 169
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 169
tggtaccagc agaaacctgg ccaggctccc aggctcctca tctat 45
<210> 170
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
肽"
<400> 170
Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15
<210> 171

<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 171
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctat 45
<210> 172
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 172
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 173
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 173
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag aattcactct caccatcagc 60
agcctgcagc ctgatgattt tgcaacttat tactgt 96
<210> 174
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 174
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 175
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 175
ggggtcccat caaggttcag tggaagtgga tctgggacag attttacttt caccatcagc 60
agcctgcagc ctgaagatat tgcaacatat tactgt 96
<210> 176
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 176
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 177
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"

<400> 177
gggatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag agttcactct caccatcagc 60
agcctgcagt ctgaagattt tgcagtttat tactgt 96
<210> 178
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 178
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 179
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 179
ggggtcccat caaggttcag cggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
agcctgcagc ctgaagattt tgcaacttat tactgt 96
<210> 180
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 180
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 181
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 181
ggggtcccag acaggttcag tggcagtggg tcaggcactg atttcacact gaaaatcagc 60
agggtggagg ctgaggatgt tggagtttat tactgt 96
<210> 182
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 182
Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys
20 25 30
<210> 183
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 183
gggatcccac ctcgattcag tggcagcggg tatggaacag atttaccct cacaattaat 60
aacatagaat ctgaggatgc tgcatattac ttctgt 96
<210> 184
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 184
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30
<210> 185
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 185
ggggtcccct cgaggttcag tggcagtgga tctgggacag atttcacctt taccatcagt 60
agcctggaag ctgaagatgc tgcaacatat tactgt 96
<210> 186
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 186
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10
<210> 187
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

寡核苷酸"

<400> 187

ttcggccaag ggaccaaggt ggaaatcaaa 30

<210> 188

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"

<400> 188

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 189
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 189

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

<210> 190

<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 190

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 191
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 191
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
Arg 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> 192
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 192
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
Arg 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 Ala 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> 193
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 193

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
Arg 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 Ala 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 Ala 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> 194
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 194

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
Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Ala Ala 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> 195
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 195
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

<210> 196
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多核苷酸"

<400> 196

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc agctactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
accggccagg gcctggaatg gatgggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgccat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360

<210> 197
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"

<400> 197

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

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 198

<211> 1348

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 198
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60
tcctgcaagg tgtccggcta caccttcacc agctactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
accggccagg gcctggaatg gatgggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgcg gagcgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgccat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360
gcttccacca agggcccaag cgtgttcccc ctggcccct gctccagaag caccagcgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag ggtggagagc 660
aagtacggcc caccctgccc cccctgccca gcccccgagt tcctgggcgg acccagcgtg 720
ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc 780
tgtgtggtgg tggacgtgtc ccaggaggac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtttaa cagcacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgtaaggtct ccaacaaggg cctgccaagc agcatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020
ggccagccta gagagcccca ggtctacacc ctgccaccca gccaagagga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc caagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200
gacggcagct tcttcctgta cagcaggctg accgtggaca agtccagatg gcaggagggc 1260
aacgtcttta gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
ctgagcctgt ccctgggctg atgaattc 1348
<210> 199
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 199
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120
ggccagtccc ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgac 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttcaccctga agatctcccg ggtggaagcc 240

gaggatgtgg gcgtgtacta ctgccagcag tacaactcct acccccctgac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
<210> 200
<211> 652
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 200
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120
ggccagtccc ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgcccgac 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac ttcaccctga agatctcccg ggtggaagcc 240
gaggatgtgg gcgtgtacta ctgccagcag tacaactcct acccccctgac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc 652
<210> 201
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 201
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctccggcta caccttcacc agctactgga tgtactggat ccggcagccc 120
cctggcaagg gcctggaatg gatcggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgccat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360
<210> 202
<211> 1348

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 202

gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctccggcta caccttcacc agctactgga tgtactggat ccggcagccc 120
cctggcaagg gcctggaatg gatcggcaga atcgacccca actccggctc caccaagtac 180
aacgagaagt tcaagaaccg cgtgaccatc accgccgaca agtccacctc caccgcctac 240
atggaactgt cctccctgag atccgaggac accgccgtgt actactgcgc cagagactac 300
cggaagggcc tgtacgccat ggactattgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctct 360
gcttctacca agggcccaag cgtgttcccc ctggcccccc gctccagaag caccagcgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc 480
tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc 600
tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag ggtggagagc 660
aagtacggcc caccctgccc cccctgccca gcccccgagt tcctgggcgg acccagcgtg 720
ttcctgttcc cccccaagcc caaggacacc ctgatgatca gcagaacccc cgaggtgacc 780
tgtgtggtgg tggacgtgtc ccaggaggac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag cccagagagg agcagtttaa cagcacctac 900
cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
tgtaaggtct ccaacaaggg cctgccaagc agcatcgaaa agaccatcag caaggccaag 1020
ggccagccta gagagcccca ggtctacacc ctgccaccca gccaagagga gatgaccaag 1080
aaccaggtgt ccctgacctg tctggtgaag ggcttctacc caagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca ccccccccagt gctggacagc 1200
gacggcagct tcttcctgta cagcaggctg accgtggaca agtccagatg gcaggagggc 1260
aacgtcttta gctgctccgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagagc 1320
ctgagcctgt ccctgggctg atgaattc 1348

<210> 203
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 203

gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120
ggccagtccc ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgccctcc 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccttca ccatctccag cctgcagccc 240
gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag tacaactcct acccccctgac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 204
<211> 652
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多核苷酸"
<400> 204

gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga ccccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgca aggcctccca ggacgtgggc accgccgtgg cttggtatct gcagaagcct 120
ggccagtccc ctcagctgct gatctactgg gcctctacca gacacaccgg cgtgccctcc 180
agattctccg gctctggctc tggcaccgac tttaccttca ccatctccag cctgcagccc 240
gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag tacaactcct acccccctgac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttcccccca 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtca ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gctgatgaat tc 652

<210> 205
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 205

agaatcgacc ccaactccgg ctccaccaag tacaacgaga agttcaagaa c 51

<210> 206
<211> 33
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 206
gactaccgga agggcctgta cgccatggac tat 33
<210> 207
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 207
ggctacacct tcaccagcta c 21
<210> 208
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 208
gaccccaact ccggctcc 18
<210> 209
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 209
aaggcctccc aggacgtggg caccgccgtg gct 33
<210> 210
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 210
tgggcctcta ccagacacac c 21
<210> 211
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 211
cagcagtaca actcctaccc cctgacc 27
<210> 212
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 212
tcccaggacg tgggcaccgc c 21
<210> 213
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"
<400> 213
tgggcctct 9
<210> 214

<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 214
tacaactcct acccccctg 18
<210> 215
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 215
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttca 75
<210> 216
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 216
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaagc ctggcgagtc cctgcggatc 60
tcctgcaagg gctcc 75
<210> 217
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"

<400> 217
gaagtgcagc tggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatc 60
tcctgcaagg tgtcc 75
<210> 218
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 218
gaagtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgctac cgtgaagatt 60
agctgtaaag tctca 75
<210> 219
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 219
tgggtgcgac aggctaccgg ccagggcctg gaatggatgg gc 42
<210> 220
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 220
tgggtccgac aggctaccgg tcaaggcctg gagtggatgg gt 42
<210> 221
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 221
tgggtccgac aggccccagg gcaaggcctg gagtggatgg gt 42
<210> 222
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 222
tggatccggc agccccctgg caagggcctg gaatggatcg gc 42
<210> 223
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 223
tgggtccgac aggctagagg gcaaagactg gagtggatcg gt 42
<210> 224
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 224
cgcgtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60
cggagcgagg acaccgccgt gtactactgc gccaga 96
<210> 225
<211> 96
<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 225
cgcgtgacca tcaccgccga caagtccacc tccaccgcct acatggaact gtcctccctg 60
agatccgagg acaccgccgt gtactactgc gccaga 96
<210> 226
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 226
agagtgacta tcaccgccga taagtctact agcaccgcct atatggaact gtctagcctg 60
agatcagagg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96
<210> 227
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 227
agagtgacta ttagcgtgga cacctctaag aatcagttta gcctgaagct gtctagcgtg 60
accgccgctg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96
<210> 228
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 228

aggttcacta ttagtaggga taactctaag aacaccctgt acctgcagat gaatagcctg 60
agagccgagg acaccgccgt ctactactgc gctaga 96
<210> 229
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 229
tggggccagg gcaccaccgt gaccgtgtcc tct 33
<210> 230
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 230
tggggtcaag gcactaccgt gaccgtgtct tca 33
<210> 231
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 231
gagatcgtgc tgacccagtc ccccgacttc cagtccgtga cccccaaaga aaaagtgacc 60
atcacatgc 69
<210> 232
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 232
gagatcgtcc tgactcagtc acccgacttt cagtcagtga cccctaaaga gaaagtcact 60
atcacctgt 69
<210> 233
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 233
gacgtcgtga tgactcagtc acccctgagc ctgcccgtga ccctggggca gcccgcctct 60
attagctgt 69
<210> 234
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 234
gctattcagc tgactcagtc acctagtagc ctgagcgcta gtgtgggcga tagagtgact 60
atcacctgt 69
<210> 235
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 235
tggtatcagc agaagccagg gcaagcccct agactgctga tctac 45
<210> 236
<211> 45

<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 236
tggtatctgc agaagcctgg ccagtcccct cagctgctga tctac 45
<210> 237
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 237
tggtatctgc agaagcctgg tcaatcacct cagctgctga tctac 45
<210> 238
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 238
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg agttcaccct gactatctct 60
tcactgcagc ccgacgactt cgctacctac tactgt 96
<210> 239
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
寡核苷酸"
<400> 239
ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

tcactgcagc ccgaggatat cgctacctac tactgt 96

<210> 240

<211> 96

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 240

ggcgtgccct ccagattctc cggctctggc tctggcaccg actttacctt caccatctcc 60

agcctgcagc ccgaggatat cgccacctac tactgc 96

<210> 241

<211> 96

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 241

ggcgtgcccg acagattctc cggctctggc tctggcaccg acttcaccct gaagatctcc 60

cgggtggaag ccgaggatgt gggcgtgtac tactgc 96

<210> 242

<211> 96

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的寡核苷酸"

<400> 242

ggcgtgccct ctaggtttag cggtagcggt agtggcaccg acttcacctt cactatctct 60

tcactggaag ccgaggacgc cgctacctac tactgt 96

<210> 243

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 243
ttcggccagg gcaccaaggt ggaaatcaag 30
<210> 244
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 244
ttcggtcaag gcactaaggt cgagattaag 30
<210> 245
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 245
aaggccagtc aggatgtggg tactgctgta gcc 33
<210> 246
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
寡核苷酸"
<400> 246
tgggcatcca cccggcacac t 21
<210> 247
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 247

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                  10                  15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210                 215                 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225                 230                 235                 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
                245                 250                 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270
```

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 248
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 248

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

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 249
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 249

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

<210> 250
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 250

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

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

<210> 251
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 251
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly

<210> 252
<211> 113

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 252

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

<210> 253
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 253

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

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

<210> 254
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 254
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly

<210> 255
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 255

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

<210> 256
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 256

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

Gly

<210> 257

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 257

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

<210> 258

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 258

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly

<210> 259

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 259

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly

<210> 260

<211> 446

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 260

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 261
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 262
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的

肽″
<400> 262
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5
<210> 263
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″
<400> 263
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5
<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″
<400> 264
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10
<210> 265
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″
<400> 265
Trp Ala Ser
1
<210> 266
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 266
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5
<210> 267
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 267
Thr Tyr Trp Met His
1 5
<210> 268
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 268
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asn
<210> 269
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

肽″
<400> 269
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15
Thr
<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述: 合成的
肽″
<400> 270
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5
<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述: 合成的
肽″
<400> 271
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5
<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述: 合成的
肽″
<400> 272
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10
<210> 273

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 273
Asn Tyr Gly Met Asn
1 5
<210> 274
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 274
Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr
1 5
<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 275
Gly Phe Thr Leu Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10
<210> 276
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

肽″

<400> 276

Trp Ile Asn Thr Asp Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″

<400> 277

Asn Pro Pro Tyr Tyr Tyr Gly Thr Asn Asn Ala Glu Ala Met Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 278

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″

<400> 278

Ser Ser Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=″人工序列描述：合成的
肽″

<400> 279

Tyr Thr Ser Thr Leu His Leu
1 5

<210> 280

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 280
Gln Gln Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 281
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 281
Asn Thr Asp Thr Gly Glu
1 5
<210> 282
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 282
Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1 5
<210> 283
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

肽″
<400> 283
Tyr Thr Ser
1
<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的肽″
<400> 284
Tyr Tyr Asn Leu Pro Trp
1 5
<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的肽″
<400> 285
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5
<210> 286
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注=″人工序列描述：合成的肽″
<400> 286
Tyr Pro Gly Asn Gly Asp
1 5
<210> 287
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 287
Val Gly Gly Ala Phe Pro Met Asp Tyr
1 5
<210> 288
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 288
Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu
1 5 10
<210> 289
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 289
Ala Ala Ser
1
<210> 290
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"

<400> 290
Ser Arg Lys Asp Pro Ser
1 5
<210> 291
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 291
Ser Tyr Asn Met His
1 5
<210> 292
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 292
Asp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 293
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 293
Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln
1 5 10 15
<210> 294
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 294
Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser
1 5
<210> 295
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 295
Gln Gln Ser Arg Lys Asp Pro Ser Thr
1 5
<210> 296
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 296
Tyr Pro Gly Ser Gly Asp
1 5
<210> 297
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"

<400> 297
Asp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 298
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 298
Tyr Pro Gly Gln Gly Asp
1 5
<210> 299
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 299
Asp Ile Tyr Pro Gly Gln Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly
<210> 300
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
多肽"
<400> 300
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Asn

20 25 30

Val Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Val Ile Pro Ile Val Asp Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Thr Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Thr Leu Gly Leu Val Leu Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro

210 215 220

Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 301
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 301

Glu Thr Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Gly Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asp Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 302
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 302

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Leu Trp Glu Val Arg Ala Leu Pro Ser Val Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 303
<211> 109

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 303

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

<210> 304
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 304

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

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110
Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125
Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140
Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160
Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175
Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
180 185 190
Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205
Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220
Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
305 310 315 320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
340 345 350
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 305
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 305

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

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 306
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 306
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 307
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的

多肽"

<400> 307

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 308

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 308

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

<210> 309
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 309

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

<210> 310
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的
多肽"
<400> 310

Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Asp Tyr
20 25 30
Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Ile Thr Cys Pro Pro Pro
35 40 45
Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr
50 55 60
Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
65 70 75 80
Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
85 90 95
His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val
100 105 110
His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Gln Asn Trp Val Asn Val
130 135 140
Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile
145 150 155 160
Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val
165 170 175
Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu
180 185 190
Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu
195 200 205
Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys
210 215 220
Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln
225 230 235 240

Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
245 250

<210> 311
<211> 263
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 311

Met Asp Ser Lys Gly Ser Ser Gln Lys Ala Gly Ser Arg Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Val Val Ser Asn Leu Leu Leu Cys Gln Gly Val Val Ser Thr
20 25 30
Thr Arg Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ile Glu Gly Arg Asn Trp
35 40 45
Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser
50 55 60
Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser
65 70 75 80
Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile
85 90 95
Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu
100 105 110
Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu
115 120 125
Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu
130 135 140
Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
145 150 155 160
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Gln Ile Thr Cys Pro Pro Pro
180 185 190
Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr
195 200 205
Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly
210 215 220

Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala
225 230 235 240
His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp Pro Ala Leu Val
245 250 255
His Gln Arg Pro Ala Pro Pro
260

<210> 312
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 312
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Val Asn Phe Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 313
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 313

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

<210> 314
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"

<400> 314

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 315
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"

<400> 315

Ile Gly Ser Tyr Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 316
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 316
Ala Arg Tyr Val Asn Phe Gly Met Asp Tyr
1 5 10
<210> 317
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 317
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5
<210> 318
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 318
Gln Gln Tyr Gly Arg Asn Pro Pro Thr
1 5
<210> 319
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"

<400> 319

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

<210> 320

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"

<400> 320

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

100 105

<210> 321
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 321
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5
<210> 322
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 322
Ala Arg Arg Val Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5
<210> 323
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 323
Gln Gln Tyr Gly Val Tyr Pro Phe Thr
1 5
<210> 324
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<220>
<221> MOD_RES
<222> (120)..(120)
<223> 任意氨基酸
<220>
<221> MOD_RES
<222> (124)..(125)
<223> 任意氨基酸
<400> 324

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

<210> 325
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 325

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

Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Gln Gly Arg Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45
Tyr His Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Ala Asp Ala Ala
100 105 110
Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Ser Leu
115 120 125

<210> 326
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 326
Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His
1 5 10

<210> 327
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 327
Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15
Val

<210> 328
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 328
Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val
1 5
<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 329
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala
1 5 10
<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 330
His Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5
<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"

<400> 331
Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5
<210> 332
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 332
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 333
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 333
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp
100 105 110
Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 334
Asn Tyr Trp Met Asn
1 5

<210> 335
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 335
Ala Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Gly Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 336
<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 336
Asp Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Ile His Tyr Trp Tyr Phe
1 5 10 15
Asp Leu
<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 337
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 338
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 339
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

多肽"

<400> 339

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Ser Leu Tyr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 340

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 340

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Pro Ser Gln Gly Ile Asn Trp Glu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 341
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 341
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
His Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Val Ile Asn Pro Met Tyr Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Asp Tyr Phe Thr Gly Thr Gly Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 342
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 342

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

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 343

Arg Tyr Gly Ile Ser
1 5

<210> 344
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 344
Trp Ile Ser Thr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 345
Arg Gln Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5
<210> 346
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 346
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala
1 5 10
<210> 347
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的

肽″

<400> 347

Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 348

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=″人工序列描述：合成的肽″

<400> 348

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 349

<211> 137

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注=″人工序列描述：合成的多肽″

<400> 349

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

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 350
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 350

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

<210> 351
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 351

Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Gly
1 5 10

<210> 352
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 352
Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15
Lys Ser
<210> 353
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 353
Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser Tyr Leu Ser
1 5 10
<210> 354
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的
肽"
<400> 354
Leu Leu Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr
1 5 10
<210> 355
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的肽"
<400> 355
Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro Met
1 5
<210> 356
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"
<400> 356
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Ser Ala Ala Trp Gly Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Gly Arg Ile Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Ser Tyr Ala
50 55 60
Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn
65 70 75 80
Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95
Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp
100 105 110
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 357
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 357

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

<210> 358

<211> 454

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 来源

<223> /注="人工序列描述：合成的多肽"

<400> 358

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

115 120 125

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

130 135 140

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro

145 150 155 160

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr

165 170 175

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val

180 185 190

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn

195 200 205

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro

210 215 220

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp

245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly

275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

325 330 335

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

340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn

355 360 365

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
450
<210> 359
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的多肽"
<400> 359
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Arg Ala Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ser Pro
85 90 95
Met Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 360
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 360
Arg Gly Asp Ser
1

<210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 361
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Cys Thr
1 5

<210> 362
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<221> 来源
<223> /注="人工序列描述: 合成的肽"
<400> 362
Tyr Asp Trp Val Pro Lys Ile Gly Val Phe Asp Ser
1 5 10

重链 (鼠IgG1)

```
    FWH1                        CDRH1        FWH2          CDRH2
QVHLQQPGAE LVKPGASVKL SCKAS***GYTFT*** ***SY***WMY***W***VKQG PGRGLEWIGR ***IDPNSGS***TKY
             FWH3                                    CDRH3       FWH4
NEKFKNKATL TVDKSSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCAR***DY RKGLYAMDY***W GQGTSVTVSS
```

轻链 (鼠κ)

```
     FWL1                    CDRL1           FWL2        CDRL2
DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA***SQDVG*** ***TA***VAWYQQKP GQSPKLLIY***W AS***TRHTGVPD
           FWL3                   CDRL3      FWL4
RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ ***YNSYPL***TFGA GSKLELK
```

图1

重链

```
GL      QVQLQQPGAE LVKPGASVKL SCKAS***GYTFT*** ***SY***WMHWVKQR PGRGLEWIGR ***IDPNSGG***TKY
Mu mAb  --H------- ---------- ---------- ----***Y***----G ----------- ------***S***---

GL      NEKFKSKATL TVDKPSSTAY MQLSSLTSED SAVYYCAR
Mu mAb  -----N---- ----S----- ---------- --------***DY RKGLYAMDY***W GQGTSVTVSS
```

轻链

```
GL      DIVMTQSHKF MSTSVGDRVS ITCKA***SQDVG TA***VAWYQQKP GQSPKLLIY***W AS***TRHTGVPD
Mu mAb  ---------- ---------- ----------- ---------- ----------- ----------

GL      RFTGSGSGTD FTLTISNVQS EDLADYFCQQ ***YSSYPL***TFGA GSKLELK
Mu mAb  ---------- ---------- ----------- -***N***-------- -------
```

图2

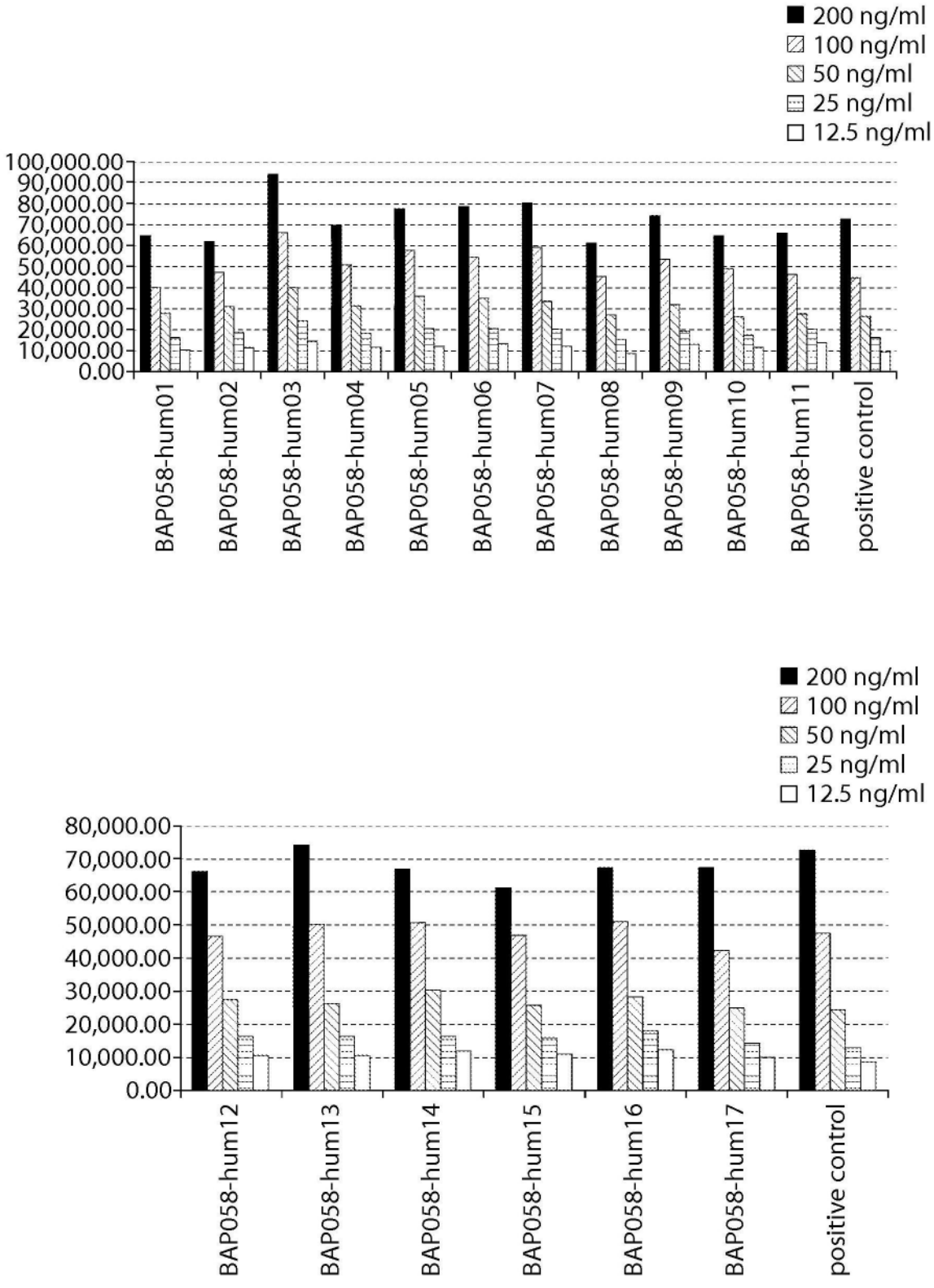

200 ng/ml
100 ng/ml
50 ng/ml
25 ng/ml
12.5 ng/ml
100,000.00
90,000.00
80,000.00
70,000.00
60,000.00
50,000.00
40,000.00
30,000.00
20,000.00
10,000.00
0.00
BAP058-hum01
BAP058-hum02
BAP058-hum03
BAP058-hum04
BAP058-hum05
BAP058-hum06
BAP058-hum07
BAP058-hum08
BAP058-hum09
BAP058-hum10
BAP058-hum11
positive control
200 ng/ml
100 ng/ml
50 ng/ml
25 ng/ml
12.5 ng/ml
80,000.00
70,000.00
60,000.00
50,000.00
40,000.00
30,000.00
20,000.00
10,000.00
0.00
BAP058-hum12
BAP058-hum13
BAP058-hum14
BAP058-hum15
BAP058-hum16
BAP058-hum17
positive control

图3

克隆编号	浓度 μg/mL	序列					
		HC			LC		
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3
		9个独特的HC			9个独特的LC		
1	22.0	a	a	a	c	c	c
2	21.2	a	a	a	d	c	d
3	16.8	c	a	b	a	c	e
4	30.5	b	a′	c	a	c	b
5	30.3	c	c	d	a	c	b
6	31.3	b	b	b	a	c	b
7	25.2	a	c	a	e	c	f
8	1.4	b	d	d	b	a	a
9	30.6	b	b	b	c	c	c
10	0.5	d	e	b	b	a	a
11	18.6	c	a	b	b	a	a
12	21.5	b	a′	c	d	a	b
13	47.6	c	d	e	f	c	g
14	33.5	a	a	a	a	a	a
15	20.1	b	b	b	a	a	a
16	31.7	a	c	a	a	a	a
17	44.7	b	d	d	a	a	a

图4

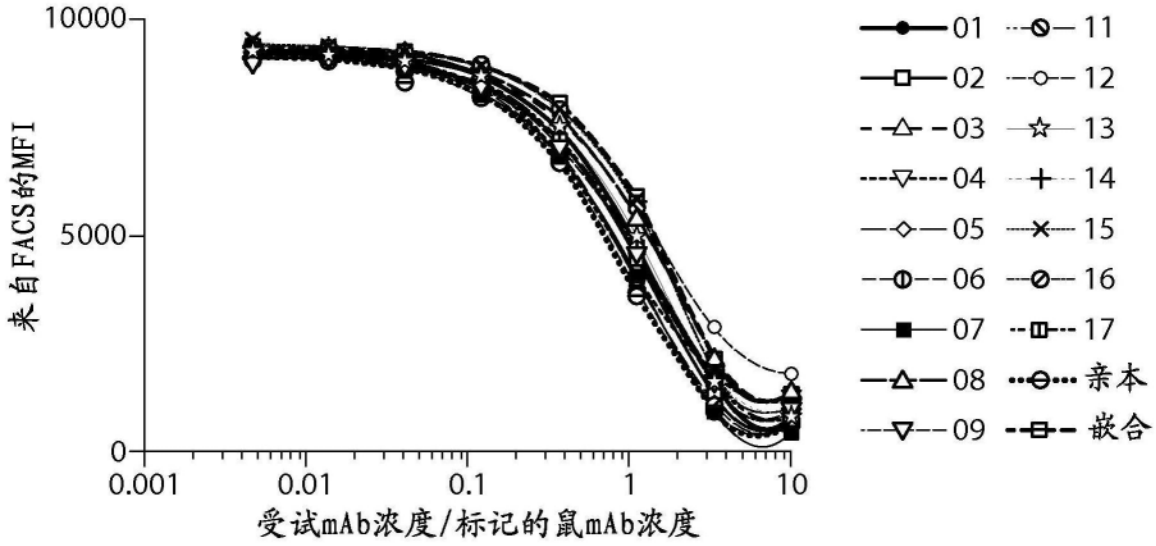

10000
5000
0
0.001
0.01
0.1
1
10
来自FACS的MFI
受试mAb浓度/标记的鼠mAb浓度
01
02
03
04
05
06
07
08
09
11
12
13
14
15
16
17
亲本
嵌合

图5

克隆编号	浓度 μg/mL	序列						排列	竞争结合
		HC			LC				
		FW1	FW2	FW3	FW1	FW2	FW3		
		9 个独特的HC			9 个独特的LC				
1	22.0	a	a	a	c	c	c	17	2.56
2	21.2	a	a	a	d	c	d	17	2.14
3	16.8	c	a	b	a	c	e	1	1.87
4	30.5	b	a′	c	a	c	b	3	1.13
5	30.3	c	c	d	a	c	b	2	1.71
6	31.3	b	b	b	a	c	b	2	1.39
7	25.2	a	c	a	e	c	f	2	1.8
8	1.4	b	d	d	b	a	a	17	3.38
9	30.6	b	b	b	c	c	c	3	1.96
10	0.5	d	e	b	b	a	a	4	n.b.
11	18.6	c	a	b	b	a	a	4	1.3
12	21.5	b	a′	c	d	a	b	4	2.27
13	47.6	c	d	e	f	c	g	2	2.91
14	33.5	a	a	a	a	a	a	4	4.59
15	20.1	b	b	b	a	a	a	17	4.64
16	31.7	a	c	a	a	a	a	4	2.47
17	44.7	b	d	d	a	a	a	4	2.16

图6

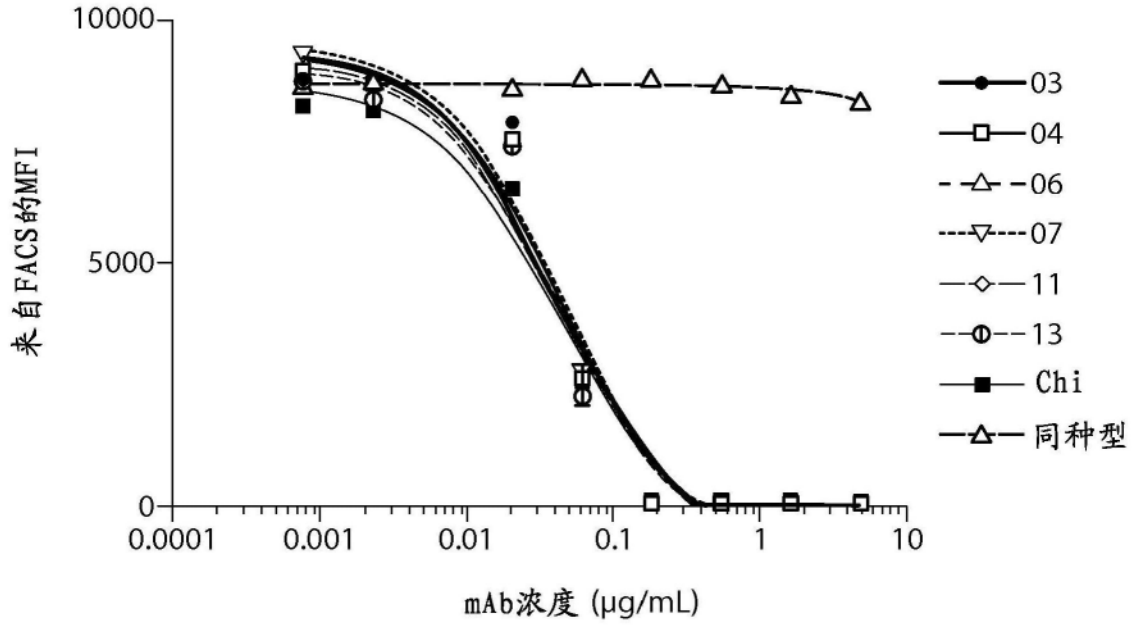

10000
5000
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
来自FACS的MFI
mAb浓度 (μg/mL)
03
04
06
07
11
13
Chi
同种型

图7

```
                    10        20        30        40        50        60
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|....|
BAP-chi HC          EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum01-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum02-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum14-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum06-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum09-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum15-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWIRQPPGKGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum03-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum11-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum04-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum12-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQAPGQGLEWMGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum07-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum16-HC     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMYWIRQSPSRGLEWLGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum08-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWLGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum17-HC     EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTSYWMYWVRQARGQRLEWLGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum05-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWIRQSPSRGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum10-HC     QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGYTFTSYWMYWVRQAPGKGLEWVSRIDPNSGSTKY
BAP058-hum13-HC     EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWIRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKY

                    70        80        90        100       110
                    ....|....|....|....|....|....|....|....|....|...
BAP-chi HC          NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum01-HC     NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum02-HC     NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum14-HC     NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum06-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum09-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum15-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum03-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum11-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum04-HC     NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum12-HC     NEKFKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum07-HC     NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum16-HC     NEKFKNRFTISRDDSKNTAYLQMNSLKTEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum08-HC     NEKFKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum17-HC     NEKFKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum05-HC     NEKFKNRLTISKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum10-HC     NEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum13-HC     NEKFKNRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
```

图8A

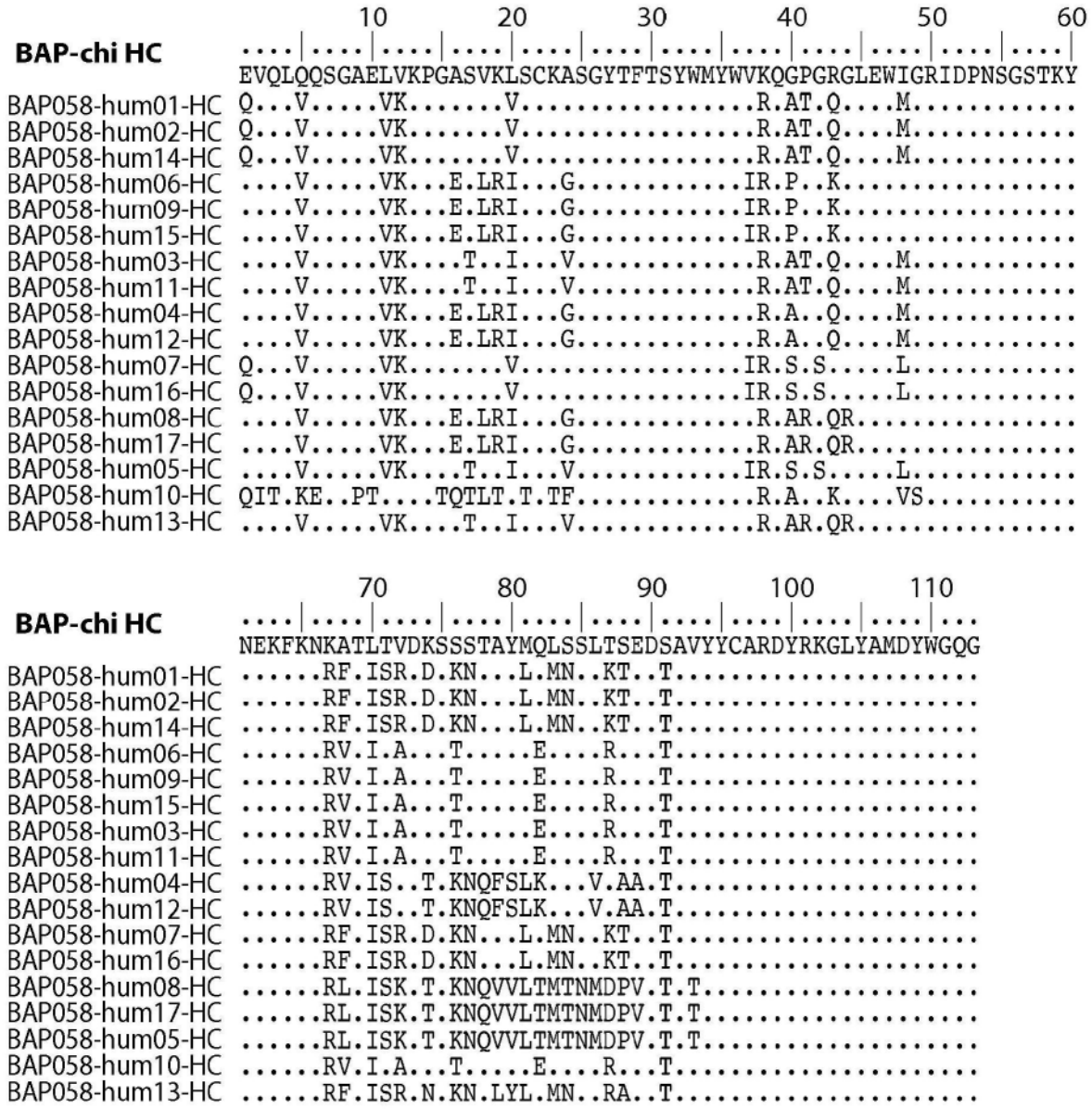

10 20 30 40 50 60
BAP-chi HC
EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMYWVKQGPGRGLEWIGRIDPNSGSTKY
BAP058-hum01-HC Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....
BAP058-hum02-HC Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....
BAP058-hum14-HC Q...V.....VK.....V.....R.AT.Q....M.....
BAP058-hum06-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....
BAP058-hum09-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....
BAP058-hum15-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....IR.P..K.....
BAP058-hum03-HC ....V.....VK....T..I...V.....R.AT.Q....M.....
BAP058-hum11-HC ....V.....VK....T..I...V.....R.AT.Q....M.....
BAP058-hum04-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....
BAP058-hum12-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....R.A..Q....M.....
BAP058-hum07-HC Q...V.....VK.....V.....IR.S.S.....L.....
BAP058-hum16-HC Q...V.....VK.....V.....IR.S.S.....L.....
BAP058-hum08-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....
BAP058-hum17-HC ....V.....VK...E.LRI...G.....R.AR.QR.....
BAP058-hum05-HC ....V.....VK....T..I...V.....IR.S.S.....L.....
BAP058-hum10-HC QIT.KE..PT....TQTLT.T.TF.....R.A..K....VS.....
BAP058-hum13-HC ....V.....VK....T..I...V.....R.AR.QR.....
70 80 90 100 110
BAP-chi HC
NEKFKNKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQG
BAP058-hum01-HC ......RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....
BAP058-hum02-HC ......RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....
BAP058-hum14-HC ......RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....
BAP058-hum06-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum09-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum15-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum03-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum11-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum04-HC ......RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....
BAP058-hum12-HC ......RV.IS..T.KNQFSLK...V.AA.T.....
BAP058-hum07-HC ......RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....
BAP058-hum16-HC ......RF.ISR.D.KN...L.MN..KT..T.....
BAP058-hum08-HC ......RL.ISK.T.KNQVVLTMTNMDPV.T.T.....
BAP058-hum17-HC ......RL.ISK.T.KNQVVLTMTNMDPV.T.T.....
BAP058-hum05-HC ......RL.ISK.T.KNQVVLTMTNMDPV.T.T.....
BAP058-hum10-HC ......RV.I.A...T.....E....R...T.....
BAP058-hum13-HC ......RF.ISR.N.KN.LYL.MN..RA..T.....

图8B

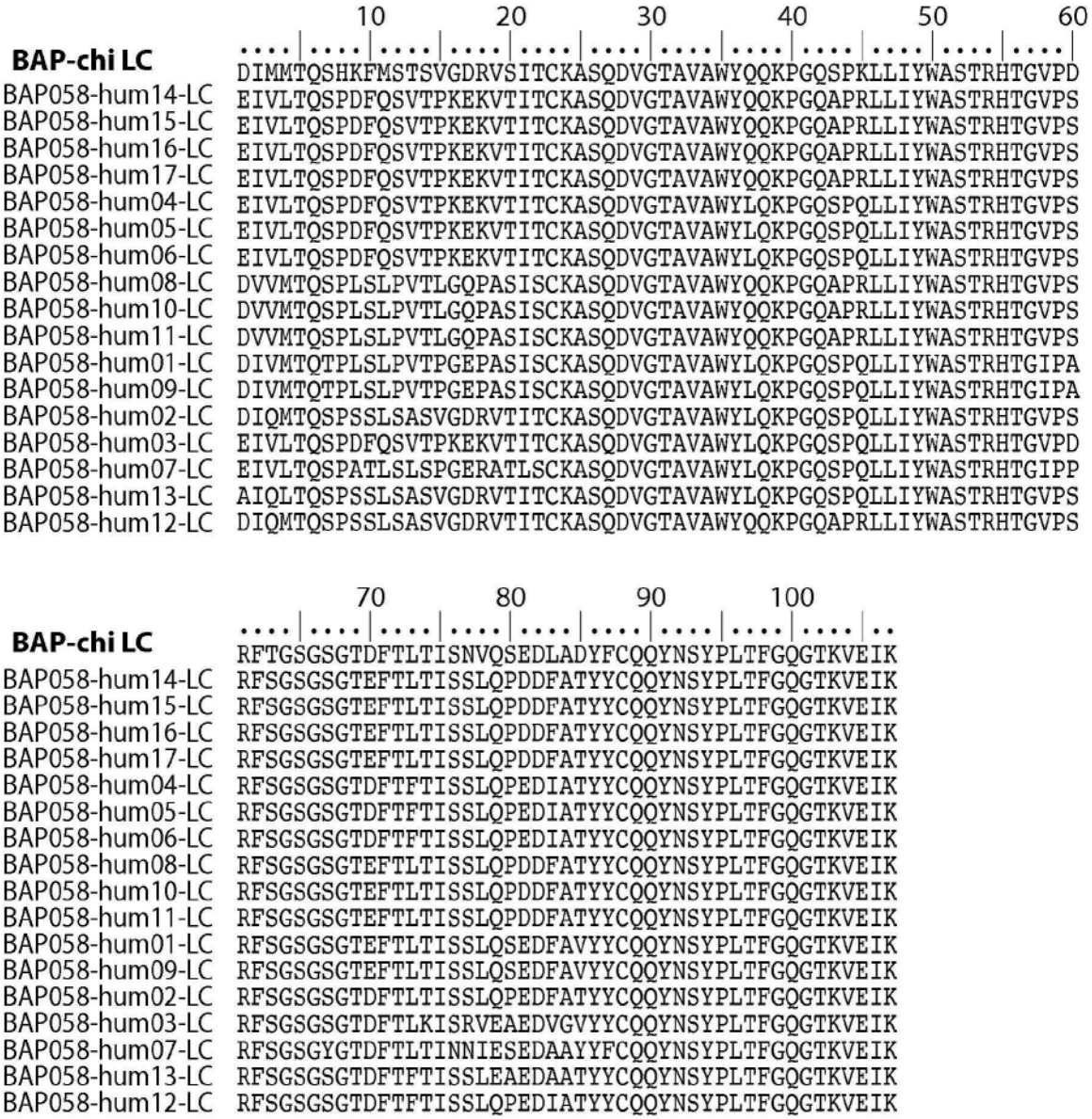

10 20 30 40 50 60
BAP-chi LC DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPD
BAP058-hum14-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum15-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum16-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum17-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum04-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum05-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum06-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum08-LC DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum10-LC DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum11-LC DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum01-LC DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA
BAP058-hum09-LC DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPA
BAP058-hum02-LC DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum03-LC EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPD
BAP058-hum07-LC EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGIPP
BAP058-hum13-LC AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPS
BAP058-hum12-LC DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPS
70 80 90 100
BAP-chi LC RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum14-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum15-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum16-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum17-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum04-LC RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum05-LC RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum06-LC RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum08-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum10-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum11-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum01-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum09-LC RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum02-LC RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum03-LC RFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum07-LC RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum13-LC RFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum12-LC RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK

图9A

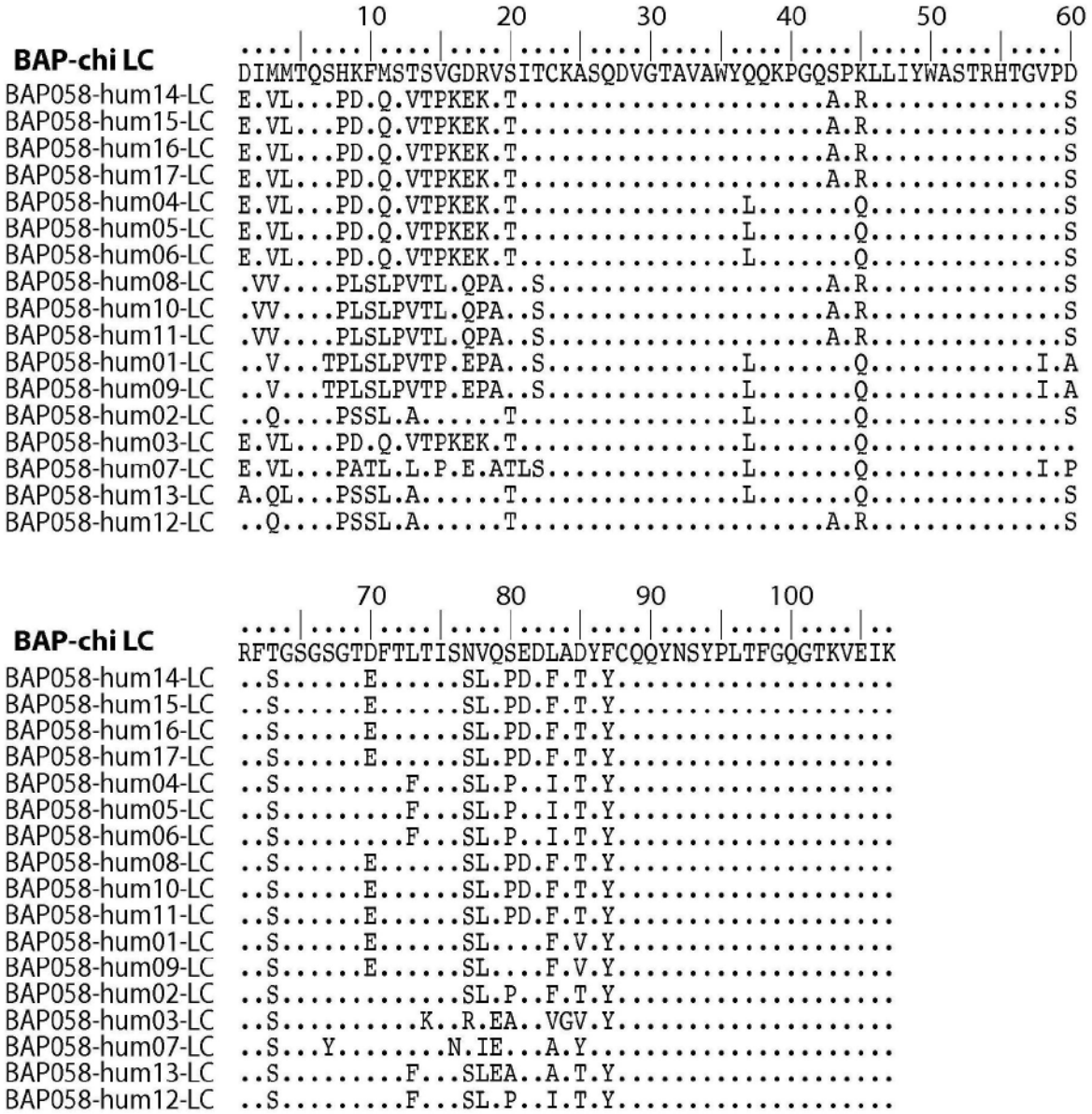

10 20 30 40 50 60
BAP-chi LC DIMMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPD
BAP058-hum14-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....A.R.....S
BAP058-hum15-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....A.R.....S
BAP058-hum16-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....A.R.....S
BAP058-hum17-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....A.R.....S
BAP058-hum04-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....L.....Q.....S
BAP058-hum05-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....L.....Q.....S
BAP058-hum06-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....L.....Q.....S
BAP058-hum08-LC .VV....PLSLPVTL.QPA..S.....A.R.....S
BAP058-hum10-LC .VV....PLSLPVTL.QPA..S.....A.R.....S
BAP058-hum11-LC .VV....PLSLPVTL.QPA..S.....A.R.....S
BAP058-hum01-LC ..V...TPLSLPVTP.EPA..S.....L.....Q.....I.A
BAP058-hum09-LC ..V...TPLSLPVTP.EPA..S.....L.....Q.....I.A
BAP058-hum02-LC ..Q....PSSL.A.....T.....L.....Q.....S
BAP058-hum03-LC E.VL...PD.Q.VTPKEK.T.....L.....Q.....
BAP058-hum07-LC E.VL...PATL.L.P.E.ATLS.....L.....Q.....I.P
BAP058-hum13-LC A.QL...PSSL.A.....T.....L.....Q.....S
BAP058-hum12-LC ..Q....PSSL.A.....T.....A.R.....S
70 80 90 100
BAP-chi LC RFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
BAP058-hum14-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum15-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum16-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum17-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum04-LC ..S.....F...SL.P..I.T.Y.....
BAP058-hum05-LC ..S.....F...SL.P..I.T.Y.....
BAP058-hum06-LC ..S.....F...SL.P..I.T.Y.....
BAP058-hum08-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum10-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum11-LC ..S.....E.....SL.PD.F.T.Y.....
BAP058-hum01-LC ..S.....E.....SL....F.V.Y.....
BAP058-hum09-LC ..S.....E.....SL....F.V.Y.....
BAP058-hum02-LC ..S.....SL.P..F.T.Y.....
BAP058-hum03-LC ..S.....K..R.EA..VGV.Y.....
BAP058-hum07-LC ..S...Y.....N.IE...A.Y.....
BAP058-hum13-LC ..S.....F...SLEA..A.T.Y.....
BAP058-hum12-LC ..S.....F...SL.P..I.T.Y.....

图9B

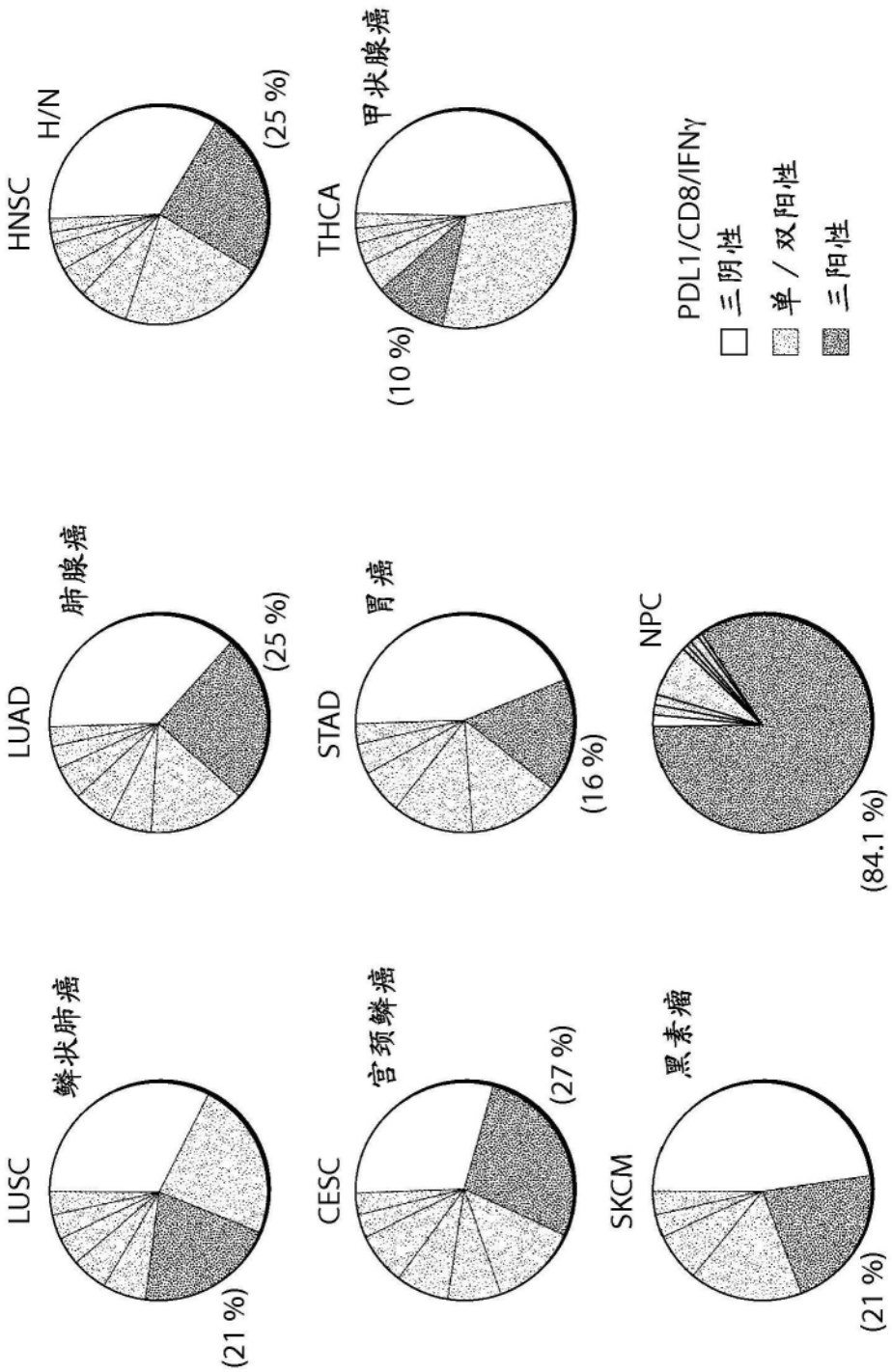

HNSC
H/N
(25 %)
THCA
甲状腺癌
(10 %)
PDL1/CD8/IFNγ
三阴性
单 / 双阳性
三阳性
LUAD
肺腺癌
(25 %)
STAD
胃癌
(16 %)
NPC
(84.1 %)
LUSC
鳞状肺癌
(21 %)
CESC
宫颈鳞癌
(27 %)
SKCM
黑素瘤
(21 %)

图10

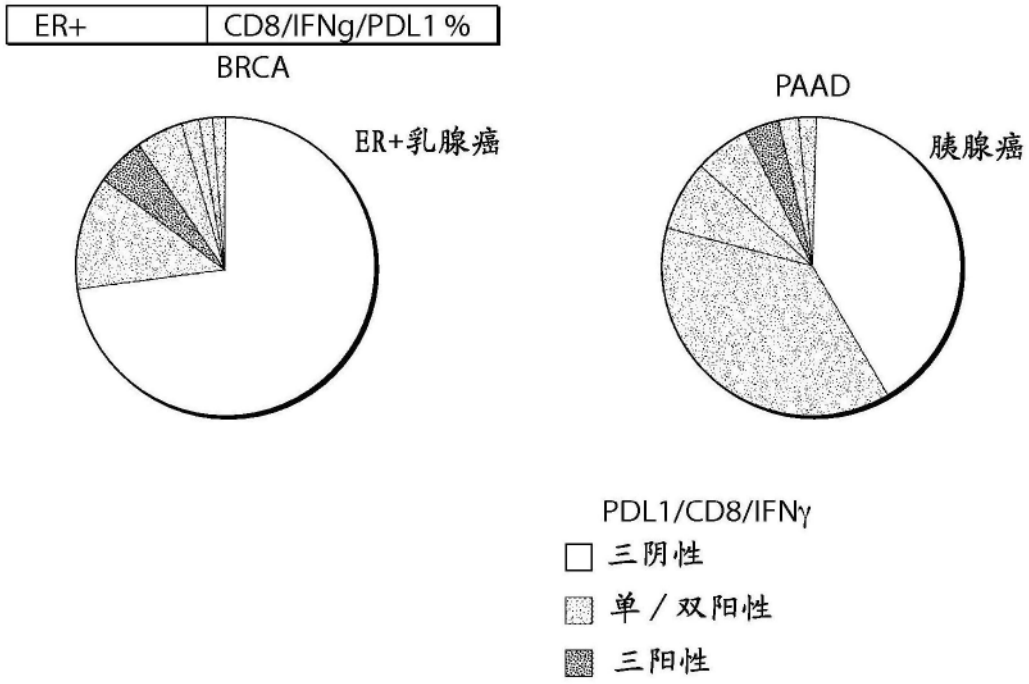

ER+
CD8/IFNg/PDL1 %
BRCA
ER+乳腺癌
PAAD
胰腺癌
PDL1/CD8/IFNγ
三阴性
单／双阳性
三阳性

图11

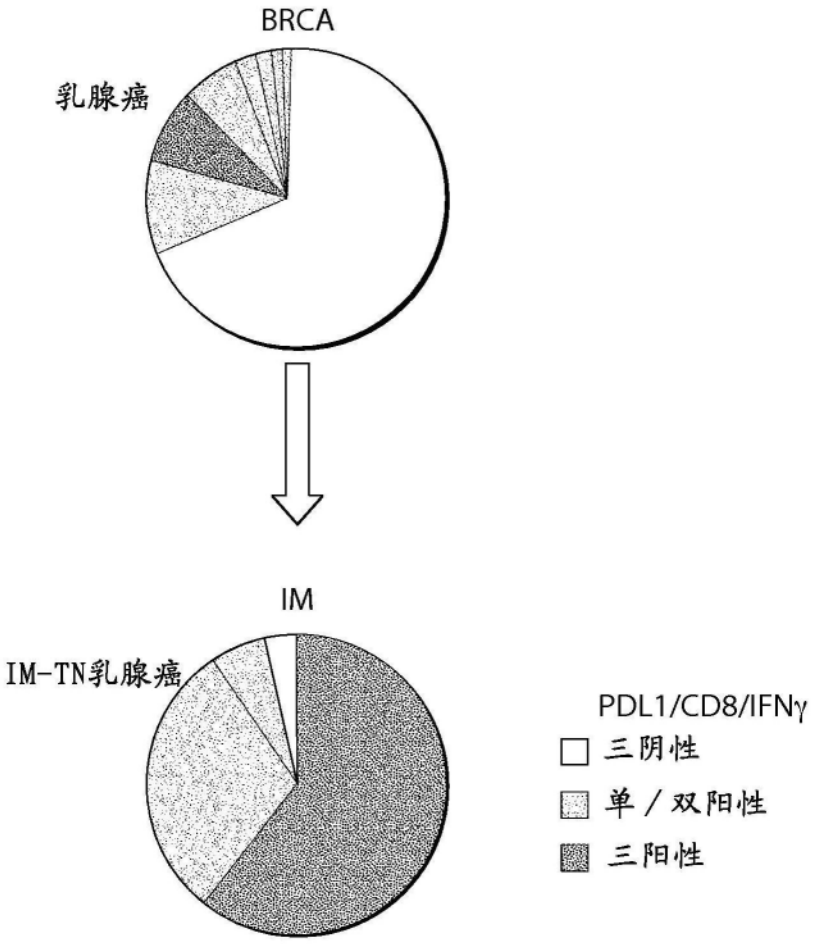


图12

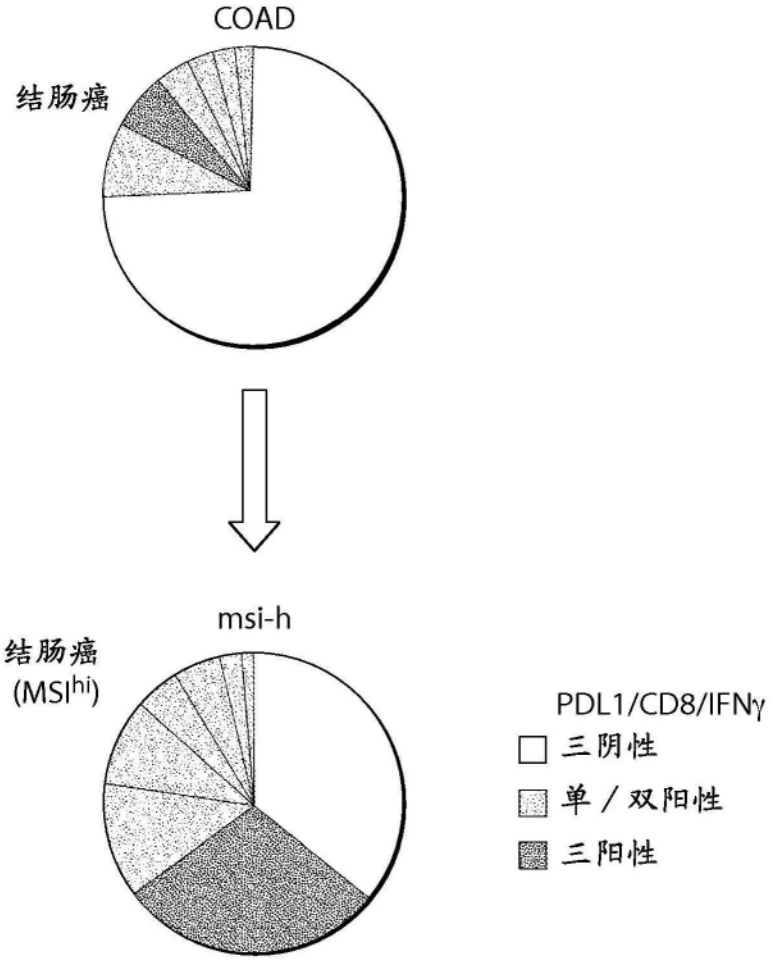


图13

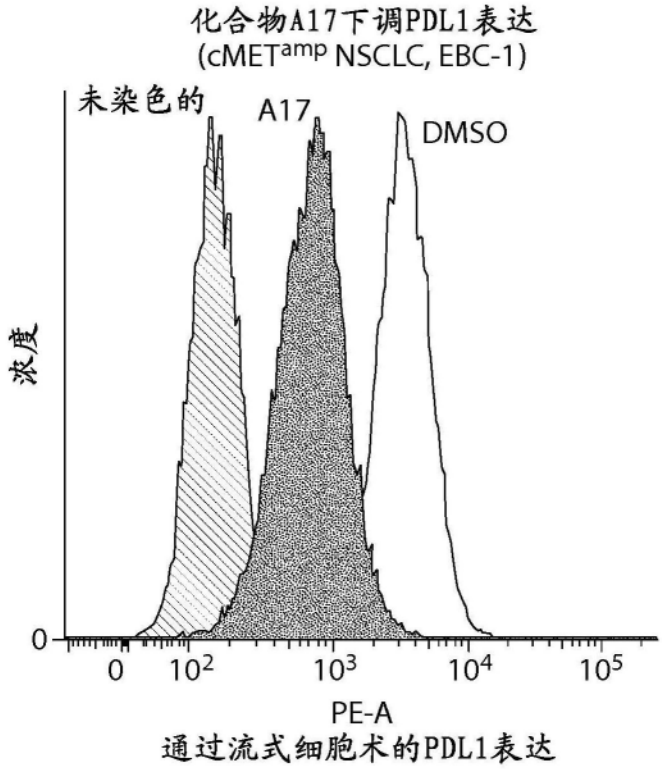

化合物A17下调PDL1表达
(cMETamp NSCLC, EBC-1)
未染色的
A17
DMSO
浓度
0
0
10²
10³
10⁴
10⁵
PE-A
通过流式细胞术的PDL1表达

图14

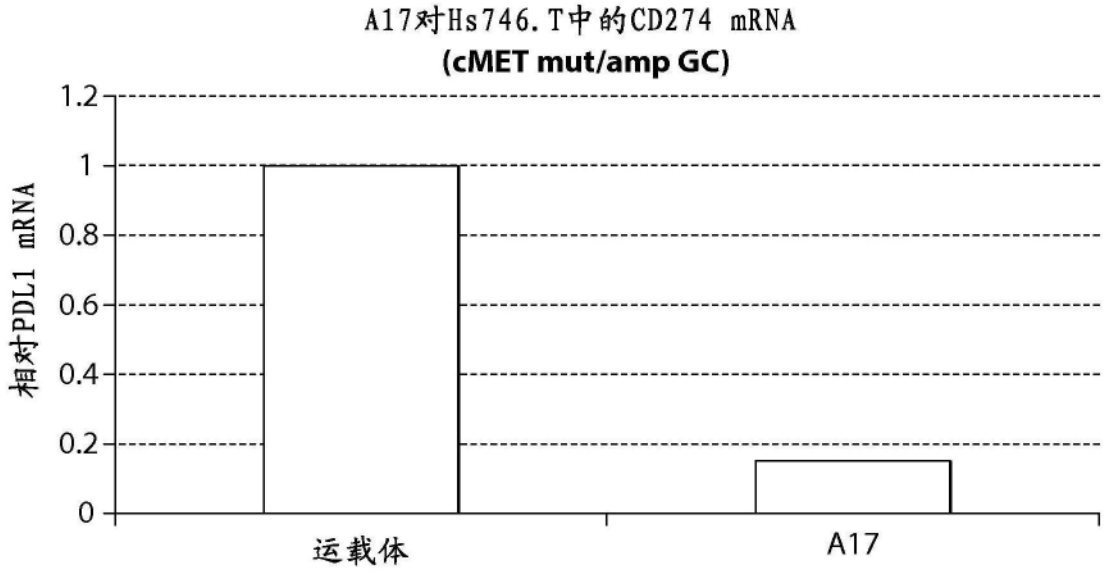

A17对Hs746.T中的CD274 mRNA
(cMET mut/amp GC)
相对PDL1 mRNA
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
运载体
A17

图15

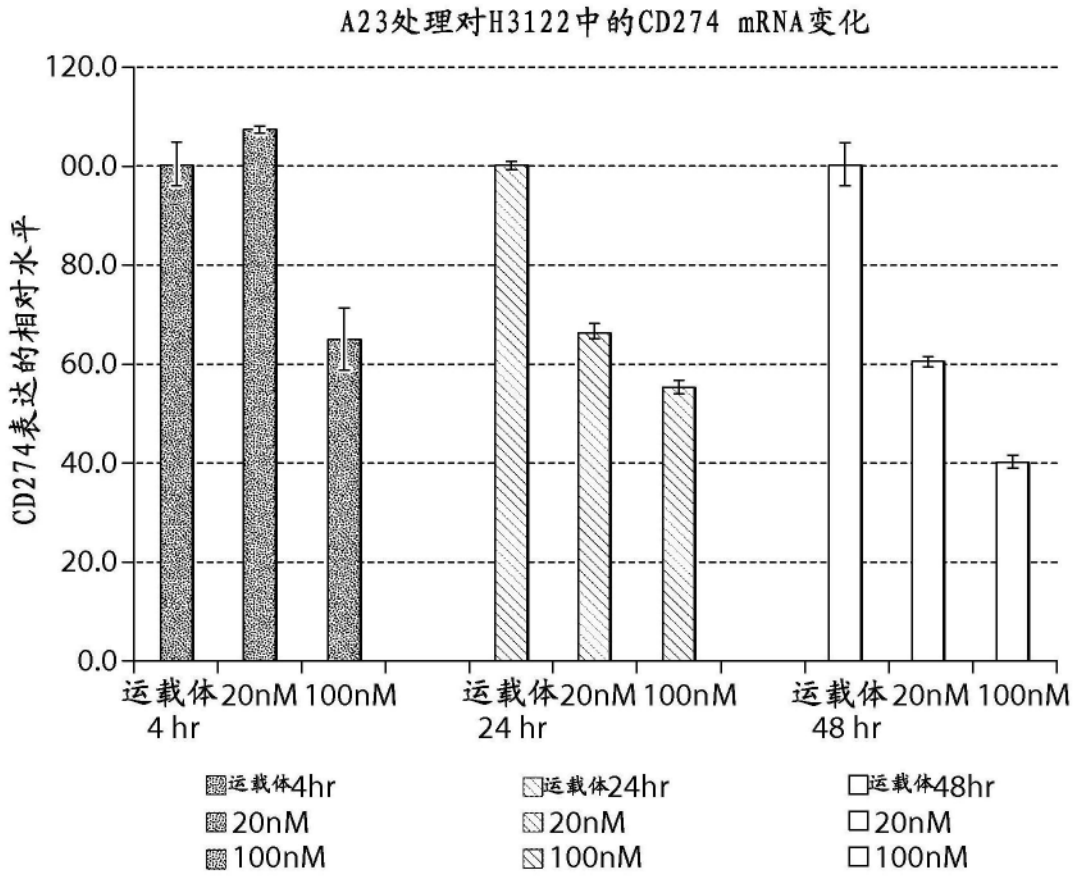

A23处理对H3122中的CD274 mRNA变化
CD274表达的相对水平
120.0
00.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
运载体 20nM 100nM
4 hr
运载体 20nM 100nM
24 hr
运载体 20nM 100nM
48 hr
运载体4hr
20nM
100nM
运载体24hr
20nM
100nM
运载体48hr
20nM
100nM

图16

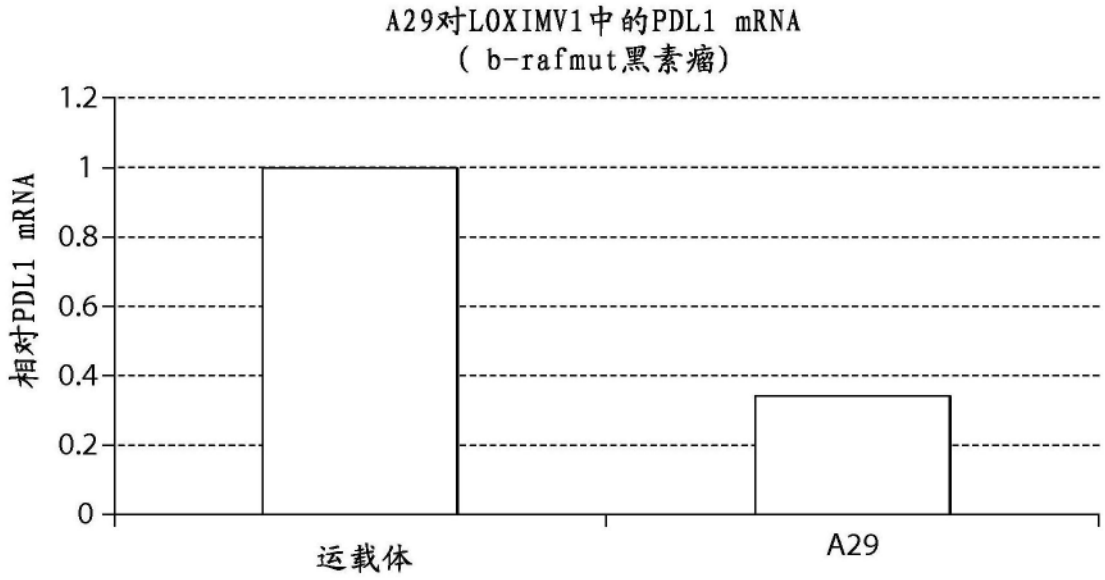

A29对LOXIMV1中的PDL1 mRNA
(b-rafmut黑素瘤)
相对PDL1 mRNA
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
运载体
A29

图17

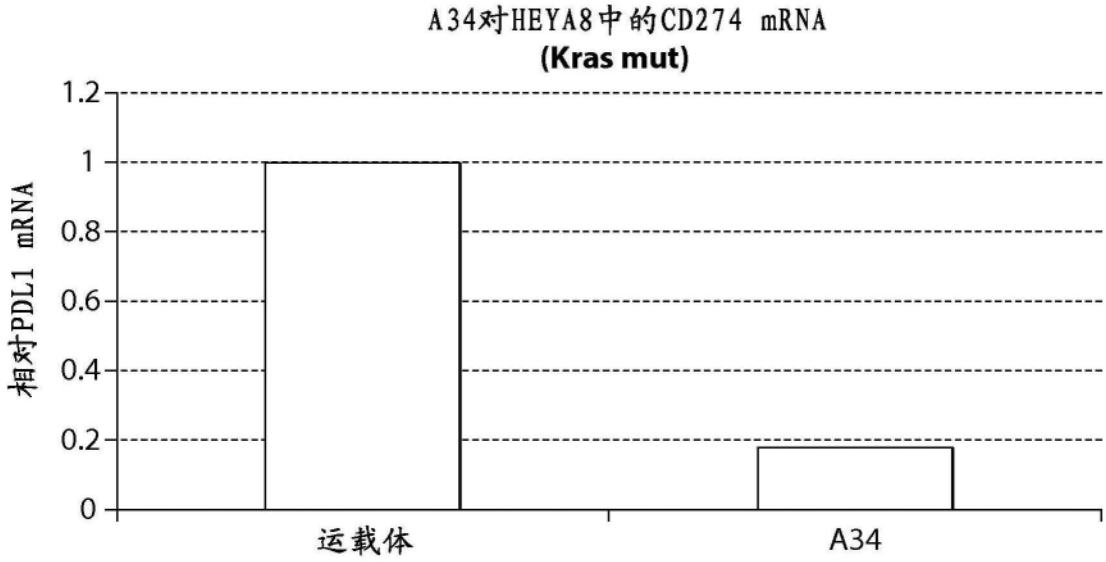

A34对HEYA8中的CD274 mRNA
(Kras mut)
相对PDL1 mRNA
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
运载体
A34

图18

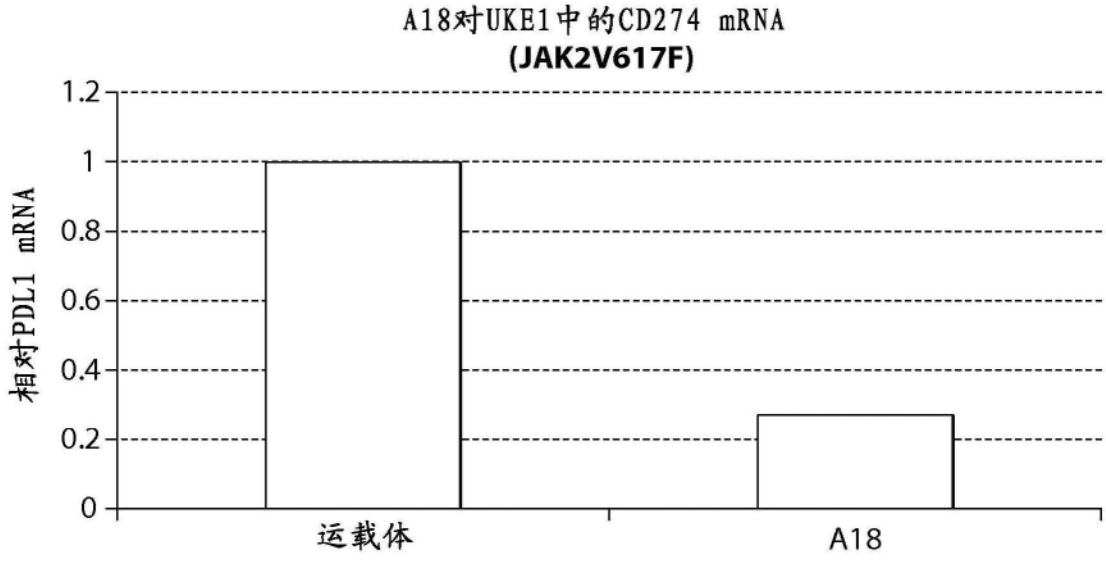

A18对UKE1中的CD274 mRNA
(JAK2V617F)
相对PDL1 mRNA
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
运载体
A18

图19

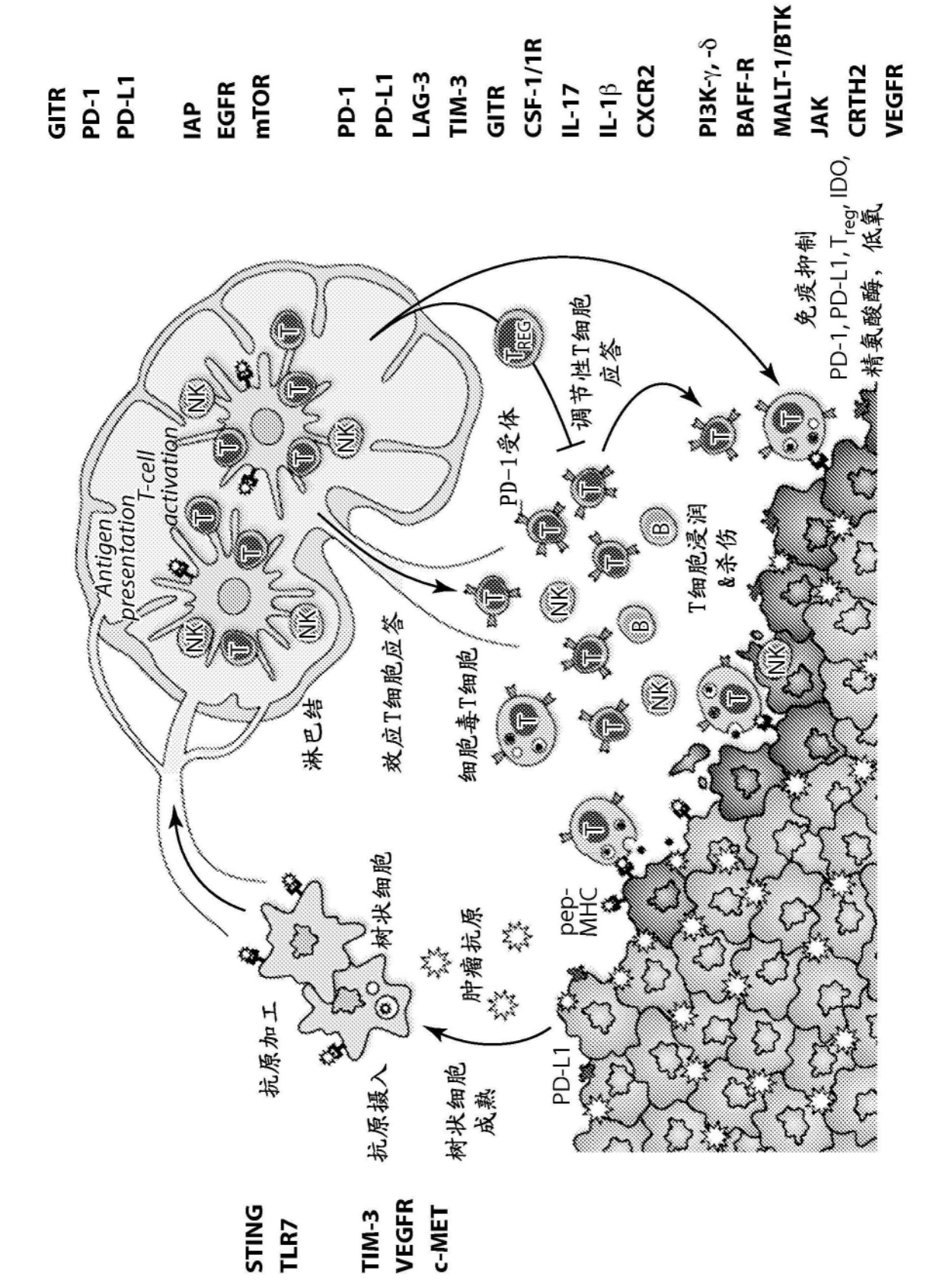

GITR
PD-1
PD-L1
IAP
EGFR
mTOR
PD-1
PD-L1
LAG-3
TIM-3
GITR
CSF-1/1R
IL-17
IL-1β
CXCR2
PI3K-γ, -δ
BAFF-R
MALT-1/BTK
JAK
CRTH2
VEGFR
STING
TLR7
TIM-3
VEGFR
c-MET
Antigen presentation
T-cell activation
淋巴结
效应T细胞应答
细胞-毒T细胞
PD-1受体
调节性T细胞应答
T细胞浸润&杀伤
免疫抑制
PD-1, PD-L1, Treg, IDO, 精氨酸酶, 低氧
抗原加工
抗原摄入
树状细胞成熟
树状细胞
肿瘤抗原
pep-MHC
PD-L1
T
B
NK
REG

图20

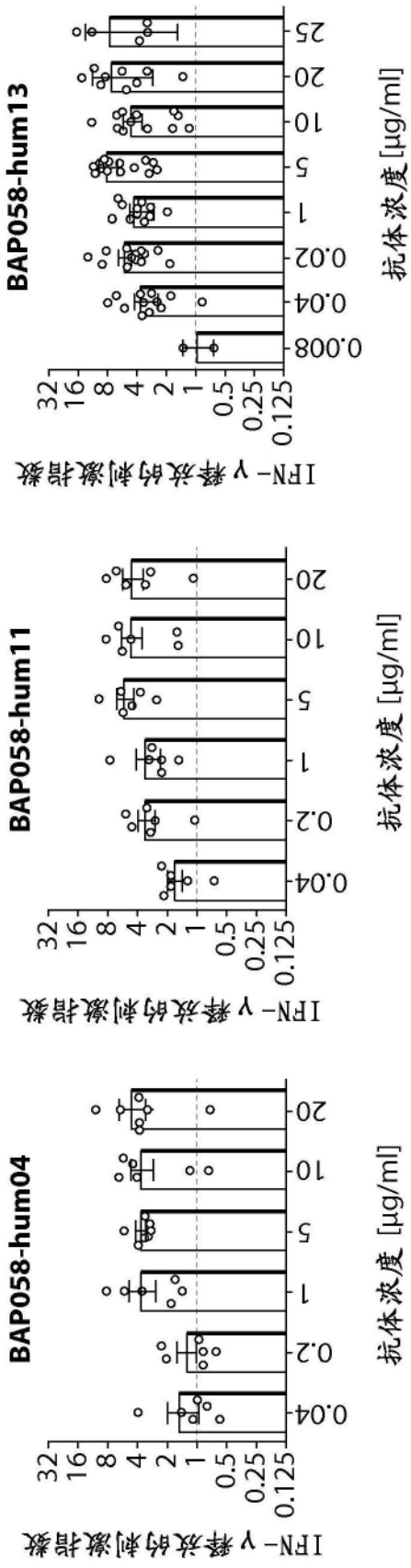

BAP058-hum04
BAP058-hum11
BAP058-hum13
IFN-γ 释放的刺激指数
抗体浓度 [μg/ml]
32
16
8
4
2
1
0.5
0.25
0.125
0.04
0.2
0.008
0.02
5
10
20
25

图21

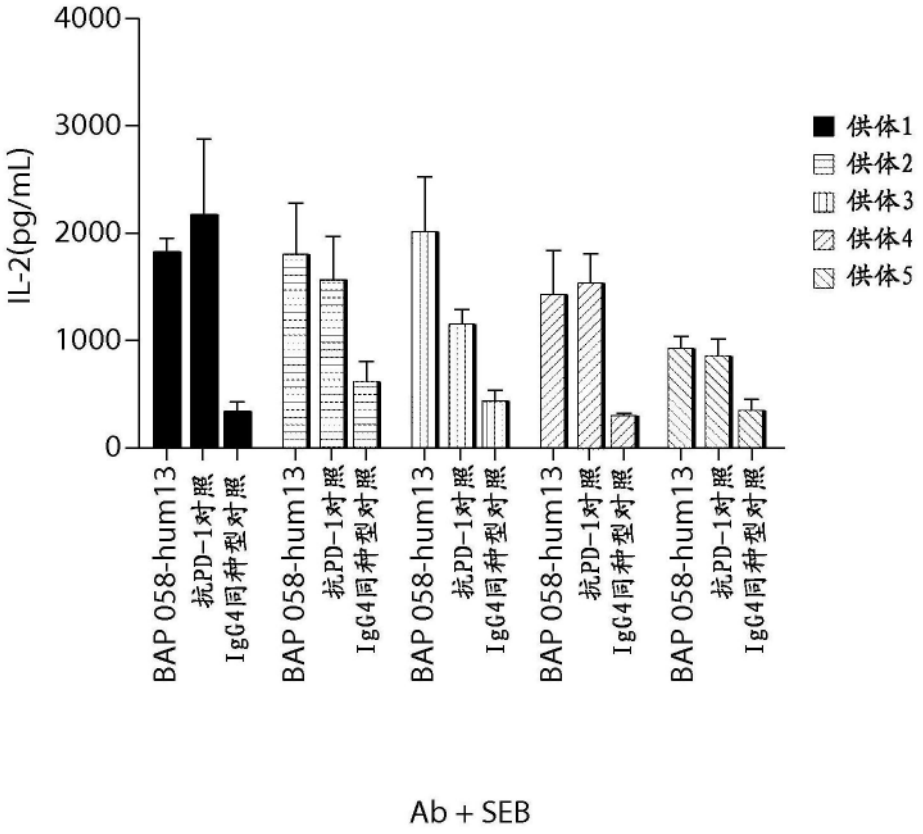

4000
3000
2000
1000
0
IL-2(pg/mL)
供体1
供体2
供体3
供体4
供体5
BAP 058-hum13
抗PD-1对照
IgG4同种型对照
Ab + SEB

图22