(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119708241 A
(43)申请公布日 2025.03.28

(21)申请号 202411850311.7

(22)申请日 2020.02.13

(30)优先权数据
62/806,048 2019.02.15 US

(62)分案原申请数据
202080025731.5 2020.02.13

(71)申请人 因特格尔莫来库乐有限公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 R·钱伯斯 J·洛克 T·卡彭特
L·J·斯塔福德 B·斯克兰奇
T·巴尔内斯 B·多兰兹

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 付文川

(51)Int.Cl.
C07K 16/30(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

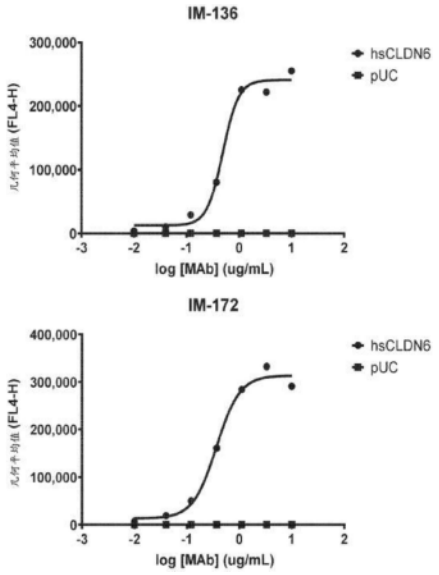
权利要求书17页 说明书75页
序列表（电子公布） 附图10页

(54)发明名称

密封蛋白6抗体及其用途

(57)摘要

提供了针对密封蛋白6的抗体和组合物以及它们的用途。



CN 119708241 A

1.一种抗体或其经分离形式,所述抗体或其经分离形式以小于10nM的亲和力以及以相比于密封蛋白9、密封蛋白3和/或密封蛋白4是至少100倍大的EC_{50}结合至密封蛋白6。

2.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143或145的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144或146的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

3.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含:

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所

述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所

述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:144的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

4.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。

5.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

6.如权利要求5所述的抗体,其中抗体包含:

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

7.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

(i)重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1

序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及

(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

8.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所

述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所

述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所

述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所

述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

9.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122或SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134或SEQ ID NO:135的V_L序列,或前述各项的任何变体。

10.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134或SEQ ID NO:135的V_L序列,或前述各项的任何变体。

11.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含SEQ ID NO:127或SEQ ID NO:128的V_L序列。

12.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:123的V_H序列,或其任何变体。

13.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含V_H链,其中所述V_H链的CDR包含:

1H.GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

2H.GFDFSSY(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

3H.GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

4H.GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

5H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

6H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYG(SEQ ID NO:32);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

7H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYG(SEQ ID NO:38);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

8H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYG(SEQ ID NO:44);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

9H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

10H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYA(SEQ ID NO:46);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

11H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYA(SEQ ID NO:48);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

12H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYA(SEQ ID NO:49);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

13H.GFTFSSYAMSWV(SEQ ID NO:53);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

14H.GFTFSSYAMNWV(SEQ ID NO:55);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

15H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

16H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:61);或

17H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:63);或

18H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

19H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDV(SEQ ID NO:66);或

20H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDA(SEQ ID NO:67);或

21H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

22H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和

SMGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:126);或

23H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

24H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

25H.SYGMS(SEQ ID NO:71);GIGSSGIYTHYADSVKG(SEQ ID NO:72);和SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA(SEQ ID NO:73);或

26H.GYAMS(SEQ ID NO:76);GIYSSGSYTFYADSVKG(SEQ ID NO:77);和GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(SEQ ID NO:78);或

27H.SYDMG(SEQ ID NO:80);SIYSSASSTYYAPAVKG(SEQ ID NO:81);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

28H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYGPAVKG(SEQ ID NO:86);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

29H.SYTMQ(SEQ ID NO:90);GIYSGSRTYYGAAVQG(SEQ ID NO:91);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

30H.SYSMF(SEQ ID NO:95);GIDSGSTTFYGSAVKG(SEQ ID NO:96);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

31H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

32H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYADSVKG(SEQ ID NO:102);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57)。

14.如权利要求1或13所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含V_L链,所述V_L链包含具有以下的CDR:

1L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

2L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

3L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

4L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

5L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

6L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

7L.CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

8L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

9L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

10L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

11L.CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

12L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

13L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);或

14L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);或

15L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

16L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

17L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

18L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

19L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

20L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

21L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

22L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

23L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

24L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSNDASTNAGI(SEQ ID NO:70);或

25L.SGGYNGHYG(SEQ ID NO:74);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GGYDSSAGI(SEQ ID NO:75);或

26L.SGGSGSYGYYG;GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSEDSSSGAGI(SEQ ID NO:79);或

27L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

28L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

29L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

30L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

31L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

32L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89)。

15.如权利要求1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含具有以下的CDR:1H和1L、1H和2L、1H和3L、1H和4L、1H和5L、1H和6L、1H和7L、1H和8L、1H和9L、1H和10L、1H和11L、1H和12L、1H和13L、1H和14L、1H和15L、1H和16L、1H和17L、1H和18L、1H和19L、1H和20L、1H和21L、1H和22L、1H和23L、1H和24L、1H和25L、1H和26L、1H和27L、1H和28L、1H和29L、1H和30L、1H和31L、1H和32L、2H和1L、2H和2L、2H和3L、2H和4L、2H和5L、2H和6L、2H和7L、2H和8L、2H和9L、2H和10L、2H和11L、2H和12L、2H和13L、2H和14L、2H和15L、2H和16L、2H和17L、2H和18L、2H和19L、2H和20L、2H和21L、2H和22L、2H和23L、2H和24L、2H和25L、2H和26L、2H和27L、2H和28L、2H和29L、2H和30L、2H和31L、2H和32L、3H和1L、3H和2L、3H和3L、3H和4L、3H和5L、3H和6L、3H和7L、3H和8L、3H和9L、3H和10L、3H和11L、3H和12L、3H和13L、3H和14L、3H和15L、3H和16L、3H和17L、3H和18L、3H和19L、3H和20L、3H和21L、3H和22L、3H和23L、3H和24L、3H和25L、3H和26L、3H和27L、3H和28L、3H和29L、3H和30L、3H和31L、3H和32L、4H和1L、4H和2L、4H和3L、4H和4L、4H和5L、4H和6L、4H和7L、4H和8L、4H和9L、4H和10L、4H和11L、4H和12L、4H和13L、4H和14L、4H和15L、4H和16L、4H和17L、4H和18L、4H和19L、4H和20L、4H和21L、4H和22L、4H和23L、4H和24L、4H和25L、4H和26L、4H和27L、4H和28L、4H和29L、4H和30L、4H和31L、4H和32L、5H和1L、5H和2L、5H和3L、5H和4L、5H和5L、5H和6L、5H和7L、5H和8L、5H和9L、5H和10L、5H和11L、5H和12L、5H和13L、5H和14L、5H和15L、5H和16L、5H和17L、5H和18L、5H和19L、5H和20L、5H和21L、5H和22L、5H和23L、5H和24L、5H和25L、5H和26L、5H和27L、5H和28L、5H和29L、5H和30L、5H和31L、5H和32L、6H和1L、6H和2L、6H和3L、6H和4L、6H和5L、6H和6L、6H和7L、6H和8L、6H和9L、6H和10L、6H和11L、6H和12L、6H和13L、6H和14L、6H和15L、6H和16L、6H和17L、6H和18L、6H和19L、6H和20L、6H和21L、6H和22L、6H和23L、6H和24L、6H和25L、6H和26L、6H和27L、6H和28L、6H和29L、6H和30L、6H和31L、6H和32L、7H和1L、7H和2L、7H和3L、7H和4L、7H和5L、7H和6L、7H和7L、7H和8L、7H和9L、7H和10L、7H和11L、7H和12L、7H和13L、7H和14L、7H和15L、7H和16L、7H和17L、7H和18L、7H和19L、7H和20L、7H和21L、7H和22L、7H和23L、7H和24L、7H和25L、7H和26L、7H和27L、7H和28L、7H和29L、7H和30L、7H和31L、7H和32L、8H和1L、8H和2L、8H和3L、8H和4L、8H和5L、8H和6L、8H和7L、8H和8L、8H和9L、8H和10L、8H和11L、8H和12L、8H和13L、8H和14L、8H和15L、8H和16L、8H和17L、8H和18L、8H和19L、8H和20L、8H和21L、8H和22L、8H和23L、8H和24L、8H和25L、8H和26L、8H和27L、8H和28L、8H和29L、8H和30L、8H和31L、8H和32L、9H和1L、9H和2L、9H和3L、9H和4L、9H和5L、9H和6L、9H和7L、9H和8L、9H和9L、9H和10L、9H和11L、9H和12L、9H和13L、9H和14L、9H和15L、9H和16L、9H和17L、9H和18L、9H和19L、9H和20L、9H和21L、9H和22L、9H和23L、9H和24L、9H和25L、9H和26L、9H和27L、9H和28L、9H和29L、9H和30L、9H和31L、9H和32L、10H和1L、10H和2L、10H和3L、10H和4L、10H和5L、10H和6L、10H和

7L、10H和8L、10H和9L、10H和10L、10H和11L、10H和12L、10H和13L、10H和14L、10H和15L、10H和16L、10H和17L、10H和18L、10H和19L、10H和20L、10H和21L、10H和22L、10H和23L、10H和24L、10H和25L、10H和26L、10H和27L、10H和28L、10H和29L、10H和30L、10H和31L、10H和32L、11H和1L、11H和2L、11H和3L、11H和4L、11H和5L、11H和6L、11H和7L、11H和8L、11H和9L、11H和10L、11H和11L、11H和12L、11H和13L、11H和14L、11H和15L、11H和16L、11H和17L、11H和18L、11H和19L、11H和20L、11H和21L、11H和22L、11H和23L、11H和24L、11H和25L、11H和26L、11H和27L、11H和28L、11H和29L、11H和30L、11H和31L、11H和32L、12H和1L、12H和2L、12H和3L、12H和4L、12H和5L、12H和6L、12H和7L、12H和8L、12H和9L、12H和10L、12H和11L、12H和12L、12H和13L、12H和14L、12H和15L、12H和16L、12H和17L、12H和18L、12H和19L、12H和20L、12H和21L、12H和22L、12H和23L、12H和24L、12H和25L、12H和26L、12H和27L、12H和28L、12H和29L、12H和30L、12H和31L、12H和32L、13H和1L、13H和2L、13H和3L、13H和4L、13H和5L、13H和6L、13H和7L、13H和8L、13H和9L、13H和10L、13H和11L、13H和12L、13H和13L、13H和14L、13H和15L、13H和16L、13H和17L、13H和18L、13H和19L、13H和20L、13H和21L、13H和22L、13H和23L、13H和24L、13H和25L、13H和26L、13H和27L、13H和28L、13H和29L、13H和30L、13H和31L、13H和32L、14H和1L、14H和2L、14H和3L、14H和4L、14H和5L、14H和6L、14H和7L、14H和8L、14H和9L、14H和10L、14H和11L、14H和12L、14H和13L、14H和14L、14H和15L、14H和16L、14H和17L、14H和18L、14H和19L、14H和20L、14H和21L、14H和22L、14H和23L、14H和24L、14H和25L、14H和26L、14H和27L、14H和28L、14H和29L、14H和30L、14H和31L、14H和32L、15H和1L、15H和2L、15H和3L、15H和4L、15H和5L、15H和6L、15H和7L、15H和8L、15H和9L、15H和10L、15H和11L、15H和12L、15H和13L、15H和14L、15H和15L、15H和16L、15H和17L、15H和18L、15H和19L、15H和20L、15H和21L、15H和22L、15H和23L、15H和24L、15H和25L、15H和26L、15H和27L、15H和28L、15H和29L、15H和30L、15H和31L、15H和32L、16H和1L、16H和2L、16H和3L、16H和4L、16H和5L、16H和6L、16H和7L、16H和8L、16H和9L、16H和10L、16H和11L、16H和12L、16H和13L、16H和14L、16H和15L、16H和16L、16H和17L、16H和18L、16H和19L、16H和20L、16H和21L、16H和22L、16H和23L、16H和24L、16H和25L、16H和26L、16H和27L、16H和28L、16H和29L、16H和30L、16H和31L、16H和32L、17H和1L、17H和2L、17H和3L、17H和4L、17H和5L、17H和6L、17H和7L、17H和8L、17H和9L、17H和10L、17H和11L、17H和12L、17H和13L、17H和14L、17H和15L、17H和16L、17H和17L、17H和18L、17H和19L、17H和20L、17H和21L、17H和22L、17H和23L、17H和24L、17H和25L、17H和26L、17H和27L、17H和28L、17H和29L、17H和30L、17H和31L、17H和32L、18H和1L、18H和2L、18H和3L、18H和4L、18H和5L、18H和6L、18H和7L、18H和8L、18H和9L、18H和10L、18H和11L、18H和12L、18H和13L、18H和14L、18H和15L、18H和16L、18H和17L、18H和18L、18H和19L、18H和20L、18H和21L、18H和22L、18H和23L、18H和24L、18H和25L、18H和26L、18H和27L、18H和28L、18H和29L、18H和30L、18H和31L、18H和32L、19H和1L、19H和2L、19H和3L、19H和4L、19H和5L、19H和6L、19H和7L、19H和8L、19H和9L、19H和10L、19H和11L、19H和12L、19H和13L、19H和14L、19H和15L、19H和16L、19H和17L、19H和18L、19H和19L、19H和20L、19H和21L、19H和22L、19H和23L、19H和24L、19H和25L、19H和26L、19H和27L、19H和28L、19H和29L、19H和30L、19H和31L、19H和32L、20H和1L、20H和2L、20H和3L、20H和4L、20H和5L、20H和6L、20H和7L、20H和8L、20H和9L、20H和10L、20H和11L、20H和12L、20H和13L、20H和14L、20H和15L、20H和16L、20H和17L、20H和18L、20H和19L、20H和20L、20H和21L、20H和22L、20H和23L、20H和24L、20H和25L、20H和26L、20H和

27L、20H和28L、20H和29L、20H和30L、20H和31L、20H和32L、21H和1L、21H和2L、21H和3L、21H和4L、21H和5L、21H和6L、21H和7L、21H和8L、21H和9L、21H和10L、21H和11L、21H和12L、21H和13L、21H和14L、21H和15L、21H和16L、21H和17L、21H和18L、21H和19L、21H和20L、21H和21L、21H和22L、21H和23L、21H和24L、21H和25L、21H和26L、21H和27L、21H和28L、21H和29L、21H和30L、21H和31L、21H和32L、22H和1L、22H和2L、22H和3L、22H和4L、22H和5L、22H和6L、22H和7L、22H和8L、22H和9L、22H和10L、22H和11L、22H和12L、22H和13L、22H和14L、22H和15L、22H和16L、22H和17L、22H和18L、22H和19L、22H和20L、22H和21L、22H和22L、22H和23L、22H和24L、22H和25L、22H和26L、22H和27L、22H和28L、22H和29L、22H和30L、22H和31L、22H和32L、23H和1L、23H和2L、23H和3L、23H和4L、23H和5L、23H和6L、23H和7L、23H和8L、23H和9L、23H和10L、23H和11L、23H和12L、23H和13L、23H和14L、23H和15L、23H和16L、23H和17L、23H和18L、23H和19L、23H和20L、23H和21L、23H和22L、23H和23L、23H和24L、23H和25L、23H和26L、23H和27L、23H和28L、23H和29L、23H和30L、23H和31L、23H和32L、24H和1L、24H和2L、24H和3L、24H和4L、24H和5L、24H和6L、24H和7L、24H和8L、24H和9L、24H和10L、24H和11L、24H和12L、24H和13L、24H和14L、24H和15L、24H和16L、24H和17L、24H和18L、24H和19L、24H和20L、24H和21L、24H和22L、24H和23L、24H和24L、24H和25L、24H和26L、24H和27L、24H和28L、24H和29L、24H和30L、24H和31L、24H和32L、25H和1L、25H和2L、25H和3L、25H和4L、25H和5L、25H和6L、25H和7L、25H和8L、25H和9L、25H和10L、25H和11L、25H和12L、25H和13L、25H和14L、25H和15L、25H和16L、25H和17L、25H和18L、25H和19L、25H和20L、25H和21L、25H和22L、25H和23L、25H和24L、25H和25L、25H和26L、25H和27L、25H和28L、25H和29L、25H和30L、25H和31L、25H和32L、26H和1L、26H和2L、26H和3L、26H和4L、26H和5L、26H和6L、26H和7L、26H和8L、26H和9L、26H和10L、26H和11L、26H和12L、26H和13L、26H和14L、26H和15L、26H和16L、26H和17L、26H和18L、26H和19L、26H和20L、26H和21L、26H和22L、26H和23L、26H和24L、26H和25L、26H和26L、26H和27L、26H和28L、26H和29L、26H和30L、26H和31L、26H和32L、27H和1L、27H和2L、27H和3L、27H和4L、27H和5L、27H和6L、27H和7L、27H和8L、27H和9L、27H和10L、27H和11L、27H和12L、27H和13L、27H和14L、27H和15L、27H和16L、27H和17L、27H和18L、27H和19L、27H和20L、27H和21L、27H和22L、27H和23L、27H和24L、27H和25L、27H和26L、27H和27L、27H和28L、27H和29L、27H和30L、27H和31L、27H和32L、28H和1L、28H和2L、28H和3L、28H和4L、28H和5L、28H和6L、28H和7L、28H和8L、28H和9L、28H和10L、28H和11L、28H和12L、28H和13L、28H和14L、28H和15L、28H和16L、28H和17L、28H和18L、28H和19L、28H和20L、28H和21L、28H和22L、28H和23L、28H和24L、28H和25L、28H和26L、28H和27L、28H和28L、28H和29L、28H和30L、28H和31L、28H和32L、29H和1L、29H和2L、29H和3L、29H和4L、29H和5L、29H和6L、29H和7L、29H和8L、29H和9L、29H和10L、29H和11L、29H和12L、29H和13L、29H和14L、29H和15L、29H和16L、29H和17L、29H和18L、29H和19L、29H和20L、29H和21L、29H和22L、29H和23L、29H和24L、29H和25L、29H和26L、29H和27L、29H和28L、29H和29L、29H和30L、29H和31L、29H和32L、30H和1L、30H和2L、30H和3L、30H和4L、30H和5L、30H和6L、30H和7L、30H和8L、30H和9L、30H和10L、30H和11L、30H和12L、30H和13L、30H和14L、30H和15L、30H和16L、30H和17L、30H和18L、30H和19L、30H和20L、30H和21L、30H和22L、30H和23L、30H和24L、30H和25L、30H和26L、30H和27L、30H和28L、30H和29L、30H和30L、30H和31L、30H和32L、31H和1L、31H和2L、31H和3L、31H和4L、31H和5L、31H和6L、31H和7L、31H和8L、31H和9L、31H和10L、31H和11L、31H和12L、31H和13L、31H和14L、31H和15L、31H

和16L、31H和17L、31H和18L、31H和19L、31H和20L、31H和21L、31H和22L、31H和23L、31H和24L、31H和25L、31H和26L、31H和27L、31H和28L、31H和29L、31H和30L、31H和31L、31H和32L、32H和1L、32H和2L、32H和3L、32H和4L、32H和5L、32H和6L、32H和7L、32H和8L、32H和9L、32H和10L、32H和11L、32H和12L、32H和13L、32H和14L、32H和15L、32H和16L、32H和17L、32H和18L、32H和19L、32H和20L、32H和21L、32H和22L、32H和23L、32H和24L、32H和25L、32H和26L、32H和27L、32H和28L、32H和29L、32H和30L、32H和31L、或32H和32L。

16.如权利要求1-15中任一项所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体是单克隆抗体、人源化抗体或鸡抗体。

17.一种肽,其中所述肽包含SEQ ID NO:2-135的序列或其变体,由或基本上由SEQ ID NO:2-135的序列或其变体组成。

18.一种肽,所述肽包含与包含SEQ ID NO:2-135的序列的蛋白质90%-99%同一的序列,由或基本上由与包含SEQ ID NO:2-135的序列的蛋白质90%-99%同一的序列组成。

19.如权利要求18所述的肽,其中与SEQ ID NO:2-135的序列相比,肽包含1、2、3、4或5个取代、缺失或插入。

20.一种结合至密封蛋白6上的表位的抗体,如单克隆抗体或scFv,所述密封蛋白6的残基包括T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158或它们的任何组合。

21.一种与密封蛋白9相比优先结合至密封蛋白6的抗体,如单克隆抗体或scFv,其中所述抗体结合至密封蛋白6上包含Q156的表位。

22.一种双特异性抗体,所述双特异性抗体包含结合至密封蛋白6的第一V_H肽和结合至不同部分的第二V_H肽。

23.如权利要求22所述的双特异性抗体,其中所述抗体包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

24.如权利要求22或23所述的双特异性抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。

25.如权利要求22或23所述的双特异性抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

26.一种核酸分子,所述核酸分子编码权利要求1-16中任一项所述的抗体或权利要求17-25的氨基酸序列。

27.一种载体,所述载体包含权利要求26所述的核酸分子。

28.一种细胞,所述细胞包含权利要求26所述的核酸分子或权利要求27所述的载体。

29.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-25中任一项所述的抗体、肽或蛋白质或编码所述抗体、肽或蛋白质的核酸分子。

30.一种通过使表达密封蛋白6的细胞与密封蛋白6抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来调节密封蛋白6活性的方法,所述抗体结合至所述细胞表面上的密封蛋白6,其中所述抗体是权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质或编码所述抗体或蛋白质的核酸分子。

31.一种通过使表达密封蛋白6的细胞与通过结合至密封蛋白6而抑制密封蛋白6的功能的抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来抑制密封蛋白6的功能的方法,其中所述抗体是权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质或编码所述抗体或蛋白质的核酸分子。

32.一种治疗患有密封蛋白6介导的病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含密封蛋白6抗体的药物组合物,其中所述抗体是权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质或编码所述抗体或蛋白质的核酸分子。

33.如权利要求32所述的方法,其中所述病症是良性或转移性癌症,例如卵巢癌、卵巢上皮癌、生殖系统癌症、乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌、胎盘癌、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤或生殖细胞肿瘤。

34.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括施用特异性地结合至密封蛋白6并且结合至CD3和/或4-1BB的治疗剂,其中所述抗体是权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质或编码所述抗体或蛋白质的核酸分子。

35.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含结合至密封蛋白6的残基Q156的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

36.如权利要求35所述的方法,其中所述抗体包含CDR、VL或VH,所述CDR、VL或VH包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个蛋白质序列。

37.如权利要求35所述的方法,其中所述药物组合物包含嵌合受体,其中所述受体包含细胞外抗体结构域,所述细胞外抗体结构域包含权利要求1-25中任一项所述的抗体。

38.一种组合物,所述组合物包含与药物或其他治疗剂连接的权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质。

39.如权利要求38所述的组合物,其中所述治疗剂是细胞因子,如IL-2。

40.如权利要求38所述的组合物,其中所述组合物是抗体药物缀合物(ADC)。

41.一种使组合物与表达密封蛋白6的细胞接触的方法,所述方法包括使细胞与如本文提供的抗体接触,其中所述抗体连接至另一分子以与表达密封蛋白6的所述细胞接触,其中所述抗体是权利要求1-25中任一项所述的抗体或蛋白质或编码所述抗体或蛋白质的核酸分子。

密封蛋白6抗体及其用途

[0001] 本申请为申请号2020800257315,申请日为2020年2月13日,发明名称为“密封蛋白6抗体及其用途”的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年2月15日提交的美国临时申请号62/806,048的优先权,所述临时申请特此以引用的方式整体并入。

背景技术

[0004] 密封蛋白6是在癌细胞上过表达的受体。使用对密封蛋白6具有特异性的抗体靶向密封蛋白6可有助于激活针对表达密封蛋白6的癌症的细胞毒性应答。因此,需要能够结合至密封蛋白6的抗体和能够调节密封蛋白6的活性的抗体。本公开提供了这些需要以及其他需要。

发明内容

[0005] 在一些实施方案中,提供了结合至蛋白质的分离的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0006] 在一些实施方案中,本文提供了使用所述抗体的方法。

[0007] 在一些实施方案中,提供了抗体,所述抗体以小于10nM的亲和力以及以相比于密封蛋白9、密封蛋白3和/或密封蛋白4是至少100倍大的EC50结合至密封蛋白6。

[0008] 在一些实施方案中,提供了包含如本文提供的序列或其变体、由或基本上由如本文提供的序列或其变体组成的肽。

[0009] 在一些实施方案中,提供了包含与如本文提供的序列90%-99%同一的序列或其变体、由或基本上由与如本文提供的序列90%-99%同一的序列或其变体组成的肽。

[0010] 在一些实施方案中,提供了结合至密封蛋白6(SEQ ID NO:1)上的表位的抗体,如单克隆抗体或scFv,所述表位的结合残基包括T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6上的表位,所述表位包括密封蛋白6(SEQ ID NO:1)的残基E48、D68、P74、D76和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6上的表位,所述表位包括密封蛋白6(SEQ ID NO:1)的残基T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6的表位,所述表位包括密封蛋白6上的残基N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6的表位,所述表位包括密封蛋白6的残基E48、Y67、Q156和R158。

[0011] 在一些实施方案中,本文提供了双特异性抗体,所述双特异性抗体包含结合至密封蛋白6的第一VH肽和结合至不同部分的第二VH肽。

[0012] 在一些实施方案中,提供了编码本文所述的抗体或氨基酸序列的核酸分子。在一些实施方案中,提供了包含所述核酸分子的载体。在一些实施方案中,本文提供了包含所述载体或所述核酸分子的细胞。

[0013] 在一些实施方案中,提供了以小于10nM的亲和力以及以相比于密封蛋白9、密封蛋白3和/或密封蛋白4是至少100倍大的EC50结合至密封蛋白6的抗体或其经分离形式。

[0014] 在一些实施方案中,抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143或145的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144或146的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0015] 在一些实施方案中,提供了如权利要求1-3中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。

[0016] 在一些实施方案中,提供了抗体,所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0017] 在一些实施方案中,提供了抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:(i)重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0018] 在一些实施方案中,提供了包含如本文提供的序列或其变体、由或基本上由如本文提供的序列或其变体组成的肽。

[0019] 在一些实施方案中,提供了结合至密封蛋白6上的表位的抗体,如单克隆抗体或scFv,所述密封蛋白6的残基包括T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158或它们的任何组合。

[0020] 在一些实施方案中,提供了与密封蛋白9相比优先结合至密封蛋白6的抗体,如单克隆抗体或scFv,其中所述抗体结合至密封蛋白6上包含Q156的表位。

[0021] 在一些实施方案中,提供了双特异性抗体,所述双特异性抗体包含结合至密封蛋白6的第一VH肽和结合至不同部分的第二VH肽。

[0022] 在一些实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的一种或多种抗体或编码所述一种或多种抗体的核酸分子。

[0023] 在一些实施方案中,提供了编码本文提供的抗体或氨基酸序列的核酸分子。

[0024] 在一些实施方案中,提供了通过使表达密封蛋白6的细胞与密封蛋白6抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来调节密封蛋白6活性的方法,所述抗体结合至所述细胞表面上的密封蛋白6。

[0025] 在一些实施方案中,提供了通过使表达密封蛋白6的细胞与通过结合至密封蛋白6而抑制密封蛋白6的功能的抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来抑制密封蛋白6的功能的方法。

[0026] 在一些实施方案中,提供了治疗患有密封蛋白6介导的病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含密封蛋白6抗体的药物组合物,所述抗体如本文提供的任何抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0027] 在一些实施方案中,提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括施用特异性地结合至密封蛋白6并且结合至CD3和/或4-1BB的治疗剂。

[0028] 在一些实施方案中,提供了治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含结合至密封蛋白6的残基Q156的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0029] 在一些实施方案中,提供了包含如本文提供的抗体结构域的嵌合受体。

[0030] 在一些实施方案中,提供了包含与药物或其他治疗剂连接的如本文提供的抗体或抗体结构域的组合物。

[0031] 在一些实施方案中,提供了包含如本文提供的肽的组合物,所述肽如包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个序列的肽。

[0032] 在一些实施方案中,提供了检测样品中存在或不存在密封蛋白6的方法,所述方法包括使样品与如本文所提供的和前述权利要求中任一项所述的抗体接触并检测所述抗体与密封蛋白6抗原的结合,其中检测到结合表明存在密封蛋白6;或者未检测到与密封蛋白6的结合表明不存在密封蛋白6。

[0033] 在一些实施方案中,提供了将组合物递送至表达密封蛋白6的细胞的方法,所述方法包括使细胞与如本文提供的抗体接触,其中所述抗体连接至待递送至表达密封蛋白6的细胞的另一分子。

[0034] 在一些实施方案中,提供了使组合物与表达密封蛋白6的细胞接触的方法,所述方法包括使细胞与如本文提供的抗体接触,其中所述抗体连接至另一分子以与表达密封蛋白6的细胞接触。

附图说明

[0035] 图1示出结合至密封蛋白6的抗体的示例性、非限制性实施方案的结合。

[0036] 图2示出如本文所提供的各种实施方案。

[0037] 图3示出如本文所提供的各种实施方案。

[0038] 图4示出如本文所提供的各种实施方案,包括显示IM136和IM171结合至天然表达密封蛋白-6的PA-1细胞,其通过流式细胞术检测到。

[0039] 图5示出如本文所提供的各种实施方案,包括MAb结合至天然表达密封蛋白-6的PA-1细胞,其通过流式细胞术检测到。

[0040] 图6示出如本文提供的各种实施方案,包括显示MAb IM171结合至蛋白质组阵列,

所述蛋白质组阵列由在人HEK-293细胞中表达的5,300种人膜蛋白组成,并且证明IM171对密封蛋白6具有高度特异性。

[0041] 图7示出如本文提供的各种实施方案,包括显示表达密封蛋白6抗体IM136的CAR-T细胞被表达人或鼠类密封蛋白6的细胞激活。没有密封蛋白抗体的CAR-T细胞('CAR-阴性T细胞')不被表达密封蛋白6的细胞激活。细胞激活通过细胞共孵育过夜后CD69的表达(如通过流式细胞术用抗CD69抗体所检测)来测量。

[0042] 图8示出如本文提供的各种实施方案。

具体实施方式

[0043] 在此描述并公开了识别密封蛋白6的MAb(单克隆抗体)的分离和表征。在一些实施方案中,使用病毒样颗粒(VLP)产生针对密封蛋白6的MAb,以呈递这种呈其天然构象的多跨膜蛋白。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6,但不显著结合至密封蛋白9。在一些实施方案中,所述抗体以相比于其结合至密封蛋白9是至少或约10、20、30、40、50、75、100、200或300倍大的亲和力、EC50或KD结合至密封蛋白6。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6,但不显著结合至密封蛋白3。在一些实施方案中,所述抗体以相比于其结合至密封蛋白3是至少或约10、20、30、40、50、75、100、200或300倍大的亲和力、EC50或KD结合至密封蛋白6。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6,但不显著结合至密封蛋白4。在一些实施方案中,所述抗体以相比于其结合至密封蛋白4是至少或约10、20、30、40、50、75、100、200或300倍大的亲和力、EC50或KD结合至密封蛋白6。

[0044] 在一些实施方案中,密封蛋白6包含氨基酸序列,所述氨基酸序列包含:

[0045]

密封蛋白6(人)	SEQ ID NO: 1	MASAGMQILGVVLTLLGWVNGLVSCA LPMWKVTAFIGNSIVVAQVVWEGLWM SCVVQSTGQMQCKVYDSLLALPQDLQA ARALCVIALLVALFGLLVYLAGAKCTT CVEEKDSKARLVLTSGIVFVISGVLTLIP VCWTAHAVIRDFYNPLVAEAQKRELGA SLYLGWAASGLLLLGGGLLCCTCPSGG SQGPSHYMARYSTSAPAISRGPSEYPTK NYV

[0046] 如本文所用的术语"抗体"是广义的,并且包括免疫球蛋白或抗体分子,包括多克隆抗体、单克隆抗体,包括鼠类、人、人源化和嵌合单克隆抗体和抗体片段,如ScFv或六抗体(PLOS Biology|DOI:10.1371/journal.pbio.1002344 2016年1月6日,其特此以引用的方式整体并入本文)。

[0047] 如本文所用的术语"人源化抗体"、"工程化抗体"、"人框架适应的"和"HFA"意图包括具有源自人起源的序列的可变区框架的抗体。此外,如果抗体含有恒定区,则恒定区可源自此类人序列,例如人种系序列,或人种系序列的天然存在(例如,同种异型)或突变型式。人源化抗体可包括不由人序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。

[0048] 一般而言,抗体是对特定抗原表现出结合特异性的蛋白质或多肽。完整抗体是由两条相同的轻链和两条相同的重链组成的异四聚体糖蛋白。通常,每条轻链通过一个共价

二硫键连接至重链,而在不同免疫球蛋白同种型的重链之间二硫键联的数量不同。每条重链和轻链还具有规律性间隔的链内二硫桥。每条重链在一端具有可变结构域(VH),接着是多个恒定结构域。每条轻链在一端具有可变结构域(VL)并且在其另一端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一恒定结构域对准,并且轻链的可变结构域与重链的可变结构域对准。任何脊椎动物物种的抗体轻链可基于其恒定结构域的氨基酸序列指定为两种明显不同类型(即κ和λ)中的一者。取决于重链恒定结构域氨基酸序列,免疫球蛋白可分为五个主要类别,即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。IgA和IgG进一步细分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0049] 术语“抗体片段”是指完整抗体的一部分,通常是完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')2和Fv片段;双抗体(diabody);单链抗体分子;和由至少两种完整抗体形成的多特异性抗体。

[0050] 如本文所用的术语“抗原”是指具有直接或间接产生抗体的能力的任何分子。“抗原”的定义内包括编码蛋白质的核酸。

[0051] 如本文所用,“特异性结合”或“免疫特异性结合”或“免疫特异性地结合”是指抗体与预定抗原(例如密封蛋白6)或所述抗原上存在的表位的结合。在一些实施方案中,抗体结合的解离常数(KD)是10-7M或更小,并且结合至预定抗原的KD比其结合至除所述预定抗原以外的非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白或另一种非特异性多肽)的KD小至少两倍。短语“识别密封蛋白6的抗体”和“对密封蛋白6具有特异性的抗体”在本文中可与术语“免疫特异性地结合至密封蛋白6的抗体”互换使用。本公开中可提及密封蛋白6。在一些实施方案中,抗体对密封蛋白6具有特异性并且不与密封蛋白3、密封蛋白4和/或密封蛋白9特异性地结合。

[0052] “CDR”被定义为抗体的互补决定区氨基酸序列,其是免疫球蛋白重链和轻链的高变区。参见例如,Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第4版,美国卫生与公共服务部,美国国立卫生研究院(1987)。在免疫球蛋白的可变部分中存在三个重链和三个轻链CDR或CDR区。因此,在适当情况下,如本文所用的“CDR”是指所有三个重链CDR,或所有三个轻链CDR,或所有重链CDR和所有轻链CDR。

[0053] CDR为抗体与抗原或表位的结合提供大部分接触残基。目标CDR可源自供体抗体可变重链和轻链序列,并且包括天然存在的CDR的类似物,所述类似物也共有或保留与它们所源自的供体抗体相同的抗原结合特异性和/或中和能力。

[0054] 术语“同源物”是指与参考序列具有介于40%至100%之间的序列同一性的蛋白质序列。可使用Vector NTI v.9.0.0(Invitrogen Corp.,Carslbad,Calif.)的AlignX模块的默认设置通过成对比对来确定两条肽链之间的同一性百分比。在一些实施方案中,抗体或其片段与本文所述的序列具有至少50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。在一些实施方案中,与本文所述的序列相比,抗体具有保守性取代。在一些实施方案中,取代的数量可以是1、2、3、4、5、6、7、8或9。这些基于同一性%或取代而不同的分子也可称为“变体”。在表1中所示的重链和轻链序列中具有保守取代的抗体包括在所公开主题的范围内。保守性取代可位于框架区中或抗原结合位点中,只要它们不会不利地影响抗体的性质。可进行取代以改善抗体性质,例如稳定性或亲和力。保守性取代将产生功能和化学特性类似于其中进行此类修饰的那些分子的分子。示例性氨基酸取代显示在下表中。

[0055]

表：示例性保守性取代：	
原始残基	示例性保守性取代
Ala	Val、Leu、Ile
Arg	Lys、Gln、Asn
Asn	Gln
Asp	Glu
Cys	Ser、Ala
Gln	Asn
Gly	Pro、Ala
His	Asn、Gln、Lys、Arg
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe
Leu	Ile、Val、Met、Ala、Phe
Lys	Arg、Gln、Asn
Met	Leu、Phe、Ile
Phe	Leu、Val、Ile、Ala、Tyr
Pro	Ala
Ser	Thr、Ala、Cys
Thr	Ser
Trp	Tyr、Phe
Tyr	Trp、Phe、Thr、Ser
Val	Ile、Met、Leu、Phe、Ala

[0056] 如本文所用的术语“与……组合”是指所描述的剂可以混合物形式一起、作为单一剂同时或作为单一剂以任何顺序相继施用于动物。

[0057] 多克隆抗体是源自用抗原免疫的动物的血清的抗体分子的异质群体。单克隆抗体含有对抗原具有特异性的基本上同质的抗体群体,所述群体含有基本上相似的表位结合位点。MAb可通过本领域技术人员已知的方法获得。参见,例如Kohler和Milstein,Nature256:495 497(1975);美国专利号4,376,110;Ausubel等人,编辑,Current Protocols in Molecular Biology,Greene Publishing Assoc.and Wiley Interscience,N.Y.,(1987,1992);以及Harlow和Lane ANTIBODIES:A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory(1988);Colligan等人,编辑,Current Protocols in Immunology,Greene Publishing Assoc.and Wiley Interscience,N.Y.,(1992,1993),所述参考文献的内容以引用的方式完全并入本文。此类抗体可以是任何免疫球蛋白类别,包括IgG、IgM、IgE、IgA、GILD及其任何亚类。产生mAb的杂交瘤可在体外、原位或在体内培养。在体内或原位产生高滴度的mAb使其成为目前优选的生产方法。

[0058] 嵌合抗体是其不同部分源自不同动物物种的分子,如具有源自鼠类mAb的可变区和人免疫球蛋白恒定区的分子,其主要用于降低应用中的免疫原性以及提高生产中的产量,例如其中鼠类mAb具有来自杂交瘤的较高产量,但在人中具有较高免疫原性,因此使用人/鼠类嵌合mAb。嵌合抗体及其生产方法是本领域已知的(Cabilly等人,

Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:3273 3277(1984);Morrison等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 81:6851 6855(1984);Boulianne等人,Nature 312:643 646(1984);Cabilly等人,欧洲专利申请125023(1984年11月14日公布);Neuberger等人,Nature 314:268 270(1985);Taniguchi等人,E欧洲专利申请171496(1985年2月19日公布);Morrison等人,欧洲专利申请173494(1986年3月5日公布);Neuberger等人,PCT申请WO 86/01533,(1986年3月13日公布);Kudo等人,欧洲专利申请184187(1986年6月11日公布);Morrison等人,欧洲专利申请173494(1986年3月5日公布);Sahagan等人,J.Immunol.137:1066 1074(1986);Robinson等人,国际专利申请WO1987/002671(1987年5月7日公布);Liu等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA84:3439 3443(1987);Sun等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 84:214 218(1987);Better等人,Science 240:1041 1043(1988);以及Harlow和Lane Antibodies.a Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory(1988))。这些参考文献以引用的方式完全并入本文。

[0059] 抗独特型(抗Id)抗体是识别通常与抗体的抗原结合位点相关的独特决定簇的抗体。Id抗体可通过用针对其制备抗Id的mAb免疫与所述mAb的来源相同的物种和遗传类型(例如小鼠品系)的动物来制备。经免疫的动物将通过产生针对这些独特型决定簇的抗体(抗Id抗体)来识别并响应于免疫抗体的独特型决定簇。参见例如,美国专利号4,699,880,所述专利以引用的方式完全并入本文。抗Id抗体还可用作“免疫原”以在另一种动物中诱导免疫应答,从而产生所谓的抗-抗Id抗体。抗-抗Id可与诱导抗Id的原始mAb在表位上相同。因此,通过使用针对mAb的独特型决定簇的抗体,有可能鉴定表达相同特异性的抗体的其他克隆。

[0060] 如本文所用的术语“单克隆抗体”(mAb)是指从基本上同质的抗体群体中获得的抗体(或抗体片段)。单克隆抗体是高度特异性的,通常针对单一抗原决定簇。修饰语“单克隆”表示抗体的基本上同质的特性并且不需要通过任何特定方法产生所述抗体。例如,鼠类mAb可通过Kohler等人,Nature 256:495-497(1975)的杂交瘤方法制得。含有源自供体抗体(通常是鼠类)的轻链和重链可变区以及源自受体抗体(通常是另一种哺乳动物,如人)的轻链和重链恒定区的嵌合mAb可通过美国专利号4,816,567中公开的方法来制备。具有源自非人供体免疫球蛋白(通常是鼠类)的CDR和源自一种或多种人免疫球蛋白的分子的其余免疫球蛋白来源的部分的人源化mAb(任选地具有改变的框架支持残基以保留结合亲和力)可通过Queen等人,Proc.Natl.Acad.Sci.(USA),86:10029-10032(1989)和Hodgson等人,Bio/Technology,9:421(1991)中公开的技术获得。

[0061] 除了本文所述的抗体之外,可用于人源化的示例性人框架序列公开于例如,www“dot”ncbi“dot”nlm“dot”nih“dot”gov/entrez/query“dot”fcgi ;www“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/igblast ;www“dot”atcc“dot”org/phage/hdb“dot”html ; www“dot”mrc-cpe“dot”cam“dot”ac“dot”uk/ALIGNMENTS“dot”php ; “dot”www“dot”kabatdatabase“dot”com/top“dot”html ;ftp“dot”ncbi“dot”nih“dot”gov/repository/kabat ;www“dot”sciquest“dot”com; www“dot”abcam“dot”com;www“dot”antibodyresource“dot”com/onlinecomp“dot”html ;www“dot”public“dot”iastate“dot”edu/“dot”about“dot”pedro/research_tools“dot”html;www“dot”whfreeman“dot”com/immunology/CH05/kuby05“dot”htm;www“dot”hhmi“dot”org/grants/lectures/1996/vlab;www“dot”path

“dot”cam“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”mrc7/mikeimages“dot”html ;mcb“dot”harvard“dot”edu/BioLinks/Immunology“dot”html ;www“dot”immunologylink“dot”com ;pathbox“dot”wustl“dot”edu/“dot”about“dot”hcenter/index“dot”html;www“dot”appliedbiosystems“dot”com ;www“dot”nal“dot”usda“dot”gov/awic/pubs/antibody ;www“dot”m“dot”ehime-u“dot”ac“dot”jp/“dot”about“dot”yasuhito/Elisa“dot”html;www“dot”biodesign“dot”com;www“dot”cancerresearchuk“dot”org;www“dot”biotech“dot”ufl“dot”edu;www“dot”isac-net“dot”org;baserv“dot”uci“dot”kun“dot”nl/“dot”about“dot”jraats/links1“dot”html;www“dot”recab“dot”uni-hd“dot”de/immuno“dot”bme“dot”nwu“dot”edu; www“dot”mrc-cpe“dot”cam“dot”ac“dot”uk ;www“dot”ibt“dot”unam“dot”mx/vir/V_mice“dot”html ;http://www“dot”bioinf“dot”org“dot”uk/abs ;antibody“dot”bath“dot”ac“dot”uk;www“dot”unizh“dot”ch;www“dot”cryst“dot”bbk“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”ubcg07s;www“dot”nimr“dot”mrc“dot”ac“dot”uk/CC/ccaewg/ccaewg“dot”html;www“dot”path“dot”cam“dot”ac“dot”uk/“dot”about“dot”mrc7/humanisati on/TAHHP“dot”html ;www“dot”ibt“dot”unam“dot”mx/vir/structure/stat_aim“dot”html ;www“dot”biosci“dot”missouri“dot”edu/smithgp/index“dot”html ;www“dot”jerini“dot”de;imgt“dot”cines“dot”fr;以及Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,U.S.Dept.Health(1987)中,各自以引用的方式完全并入本文。在适当的情况下,本文引用的万维网地址中的“点(dot)”可用“.”替代。

[0062] 本文所述的抗体可包括但不限于重链恒定区(Hc)、重链可变区(Hv)、轻链可变区(Lv)和轻链恒定区(Lc)中的至少一者,其中多克隆Ab、单克隆Ab、其片段和/或区包含结合密封蛋白6的一部分并且可用于检测抗原的至少一个重链可变区(Hv)或轻链可变区(Lv)。抗体也可以是通过对鸡进行免疫而制得的单克隆抗体。来自编码分离的单克隆抗体的核酸序列的可变链可通过使用诸如但不限于PCR的技术进行分离。然后可将通过这些技术分离的可变链置于具有人Fc的scFv载体中。因此,抗体可以是具有人Fc和两个scFv臂的抗体。然后可将抗体(如在此和本公开全文中描述的那些抗体)修饰为人或人源化抗体。修饰抗体(包括鸡抗体)的方式的实例可在例如Riechmann L,Clark M,Waldmann H,Winter G(1988).Reshaping human antibodies for therapy”.Nature 332(6162):332-323;Tsurushita N,Park M,Pakabunto K,Ong K,Avdalovic A,Fu H,Jia A,Vásquez M,Kumar S.(2004);和“Humanization of a chicken anti-IL-12monoclonal antibody”Immunol Methods 295(1-2):9-19;Nishibori N,Horiuchi H,Furusawa S,Matsuda H.(2006)“Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system”Mol Immunol.43(6):634-42中找到,所述文献各自以引用的方式整体并入。

[0063] 通过竞争性抑制确定mAb特异性和亲和力的方法可在Harlow等人,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.,1988);Colligan等人,编辑,Current Protocols in Immunology,Greene Publishing Assoc.and Wiley Interscience,N.Y.,(1992,1993);以及Muller,Meth.Enzymol.92:589601(1983)中找到,所述参考文献以引用的方式完全并入本文。

[0064] 产生针对小肽序列的抗体的技术是本领域公知的,所述小肽序列识别并结合至呈游离或缀合形式的那些序列,或者当在大蛋白质的背景下作为天然序列呈现时。此类抗体

包括通过本领域中已知的杂交瘤或重组技术产生的鼠类、鼠类-人和人-人抗体。抗体也可在鸡、山羊、兔子或其他小动物中产生。

[0065] 如本文所用,术语“抗原结合区”是指抗体分子的含有与抗原(例如密封蛋白6)相互作用并赋予抗体对所述抗原的特异性和亲和力的氨基酸残基的部分。抗体区包括维持抗原结合残基的正确构象所必需的“框架”氨基酸残基。在一些实施方案中,抗原结合区将具有鼠类起源。在一些实施方案中,抗原结合区可源自其他动物物种,特别是啮齿动物如兔、大鼠或仓鼠,或鸟类如鸡。已经显示抗体的抗原结合功能可由全长抗体的片段来执行。包含在术语抗体的“抗原结合部分”内的结合片段的实例包括Fab片段,其是具有VL、VH、CL和CH1结构域的单价片段;F(ab)2片段,其是在铰链区包含通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;具有VH和CH1结构域的Fd片段;具有抗体的单臂的VL和VH结构域的Fv片段;结构域抗体或dAb片段(Ward等人,1989Nature 341:544-546),其由VH结构域组成;以及分离的互补决定区(CDR),尤其是CDR3(参见例如WO03/025019,其内容以引用的方式并入本文)。

[0066] 术语“互补决定区(CDR)”是基于序列可变性(Wu和Kabat,J.Exp.Med.132:211-250,1970)。存在六个CDR--三个在可变重链或VH中,并且通常称为H-CDR1、H-CDR2和H-CDR3;并且三个CDR在可变轻链或VL中,并且通常称为L-CDR1、L-CDR2和L-CDR3(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版.美国公共卫生署(Public Health Service),美国国立卫生研究院(National Institutes of Health),Bethesda,Md.,1991)。“高变区”、“HVR”或“HV”是指如Chothia和Lesk所定义的结构可变的抗体可变结构域的区域(Chothia和Lesk,Mol.Biol.196:901-917,1987)。存在六个HVR,三个在VH中(H1、H2、H3)并且三个在VL中(L1、L2、L3)。Chothia和Lesk将结构上保守的HV称为“规范结构”。Lefranc(Lefranc等人,Developmental&Comparative Immunology 27:55-77,2003)基于来自免疫球蛋白和T细胞受体的V结构域的比较提出了描述形成抗原结合位点的区域的另一种方法(Lefranc等人,Developmental&Comparative Immunology 27:55-77,2003)。抗原结合位点也可根据Almagro(Almagro,Mol.Recognit.17:132-43,2004)基于“特异性决定残基使用(SDRU)”来描述,其中SDRU是指免疫球蛋白的直接参与抗原接触的氨基酸残基。

[0067] 此外,虽然Fv片段的两个结构域VL和VH由单独的基因天然编码,但它们可使用重组方法通过合成接头连接,所述接头使它们能够制成其中VL和VH区配对形成单价分子的单一蛋白质链(称为单链Fv(scFv);参见例如,Bird等人,1988Science 242:423-426;和Huston等人,1988Proc.Nat.Acad.Sci.85:5879-5883)。术语抗体的“抗原结合部分”涵盖此类单链抗体。这些抗体片段使用本领域技术人员已知的常规技术获得,并且可以与完整抗体相同的方式使用。

[0068] 如本文所用,“分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其它抗体的抗体(例如,特异性地结合密封蛋白6的分离的抗体基本上不含特异性地结合除密封蛋白6以外的抗原的抗体)。此外,分离的抗体可基本上不含其他细胞材料和/或化学品。分离的抗体也可以是无菌的或无热原的,或者被配制为如本文所述的可注射药物。

[0069] 在一些实施方案中,编码非人抗体的DNA的来源包括产生抗体的细胞系,如通常称为杂交瘤的杂交细胞系。

[0070] “抗原”是能够被抗体结合的分子或分子的一部分,其另外能够诱导动物产生能够结合至所述抗原的表位的抗体。抗原可具有一个或多于一个表位。以上提及的特异性反应

意图表明抗原将以高度选择性方式与其对应抗体反应且不与可由其它抗原激发的多种其它抗体反应。在一些实施方案中,结合抗体、抗体的片段和区域的抗原包含至少5个氨基酸。在一些实施方案中,抗原是在细胞或颗粒的表面上表达的密封蛋白6蛋白。在一些实施方案中,细胞是完整细胞。完整细胞是尚未使用洗涤剂或其他试剂裂解或破裂的细胞。已用会破坏细胞膜或在细胞膜中穿孔的洗涤剂或其他试剂处理的细胞不是完整细胞。通过在细胞或颗粒(例如脂质颗粒)的表面上表达受体,受体可呈现在使用纯化蛋白质的情况下否则可能不存在的构象表位。本文提供了实例。在一些实施方案中,不使用佐剂,但可使用佐剂。在一些实施方案中,将颗粒注射到鸟类(例如鸡)中以刺激免疫应答并产生针对存在于颗粒表面上的蛋白质的抗体。适用于产生抗体的颗粒在美国专利号:8,377,691、7,763,258、8,158,130和美国专利申请公布号20050123563和20120195882中进行了描述,所述专利各自以引用的方式并入本文。这些公布和专利描述可用于表达跨膜蛋白(例如多膜跨膜蛋白、离子通道等)的各种颗粒(包括脂质颗粒)的产生。

[0071] 术语“表位”是指任何分子的能够在一个或多个Ab的抗原结合区被抗体识别并结合的部分。表位通常由分子的化学活性表面基团(诸如氨基酸或糖侧链)组成,并且具有特定三维结构特征,以及特定电荷特征。表位的实例包括但不限于,

[0072] 如本文所用,术语“嵌合抗体”包括单价、二价或多价免疫球蛋白。单价嵌合抗体是由嵌合H链通过二硫桥与嵌合L链缔合而形成的二聚体(HL)。二价嵌合抗体是由通过至少一个二硫桥缔合的两个HL二聚体形成的四聚体(H2L2)。也可产生多价嵌合抗体,例如,通过使用聚集的CH区(例如,来自IgM H链或μ链)。在一些实施方案中,鼠类和嵌合抗体、片段和区域包含单独的重(H)和/或轻(L)免疫球蛋白链。

[0073] 具有相同或不同可变区结合特异性的嵌合H链和L链的抗体、片段或衍生物也可根据已知的方法步骤,例如根据Ausubel(下文)、Harlow(下文)和Colligan(下文)通过单独多肽链的适当缔合来制备,所述参考文献的内容以引用的方式完全并入本文。使用这种方法,表达嵌合H链(或其衍生物)的宿主与表达嵌合L链(或其衍生物)的宿主分开培养,并且分别回收免疫球蛋白链,然后缔合。或者,可共同培养宿主,并使链在培养基中自发缔合,然后回收组装的免疫球蛋白、片段或衍生物。

[0074] 杂交细胞通过产生非人抗体的细胞(通常是针对天然或重组抗原或抗原蛋白质序列的肽片段免疫的动物的脾细胞)的融合而形成。或者,产生非人抗体的细胞可以是从用抗原免疫的动物的血液、脾脏、淋巴结或其他组织获得的B淋巴细胞。

[0075] 提供永生化功能的第二融合配偶体可以是类淋巴母细胞或浆细胞瘤或骨髓瘤细胞,其本身不是产生抗体的细胞,而是恶性的。融合配偶体细胞包括但不限于杂交瘤SP2/0-Ag14,缩写为SP2/0(ATCC CRL1581)和骨髓瘤P3X63Ag8(ATCC TIB9),或其衍生物。参见例如,Ausubel(下文)、Harlow(下文)和Colligan(下文),所述参考文献的内容以引用的方式完全并入本文。

[0076] 可根据本文提供的实施例产生抗体。一旦序列已知,也可根据已知方法产生抗体。还可将抗体转化为不同类型,如转化为人IgG等。通过将抗体转化为人抗体,人受试者不应将抗体鉴定为外来抗体。这将产生更有效的应答。将非人IgG抗体转化为人IgG抗体是众所周知的,并且一旦已知天然序列就可常规进行。如本文所讨论的,可根据已知方法修饰抗体。此类方法描述于例如Riechmann L,Clark M,Waldmann H,Winter G(1988).Reshaping

human antibodies for therapy".Nature 332(6162):332-323;Tsurushita N,Park M,Pakabunto K,Ong K,Avdalovic A,Fu H,Jia A,Vásquez M,Kumar S.(2004);和"Humanization of a chicken anti-IL-12monoclonal antibody"Immunol Methods 295(1-2):9-19;Nishibori N,Horiuchi H,Furusawa S,Matsuda H.(2006)"Humanization of chicken monoclonal antibody using phage display system"Mol Immunol.43(6):634-42中找到,所述文献各自以引用的方式整体并入。

[0077] 贡献编码嵌合抗体的抗原结合区的核苷酸序列的抗体产生细胞也可通过非人如灵长类动物或人细胞的转化来产生。例如,可用病毒如爱泼斯坦-巴尔病毒感染和转化产生抗体的B淋巴细胞,以产生永生的抗体产生细胞(Kozbor等人,Immunol.Today 4:72 79(1983))。或者,可通过提供本领域熟知的转化基因或转化基因产物来转化B淋巴细胞。参见,例如,Ausubel(下文)、Harlow(下文)和Colligan(下文),所述参考文献的内容以引用的方式完全并入本文。

[0078] 细胞融合通过免疫学领域的技术人员熟知的标准程序完成。用于融合和选择杂交瘤以及筛选mAb的融合配偶体细胞系和方法是本领域众所周知的。参见,例如,Ausubel(下文)、Harlow(下文)和Colligan(下文),所述参考文献的内容以引用的方式完全并入本文。

[0079] 可通过以下方式大量产生抗原特异性鼠类或嵌合mAb:将分泌抗体的杂交瘤或转染瘤细胞注射到小鼠腹腔内,在适当时间后,收获含有高滴度mAb的腹水,并且从所述腹水分离所述mAb。对于使用非鼠类杂交瘤(例如,大鼠或人)的mAb的这种体内产生,杂交瘤细胞优选在经照射或无胸腺的裸鼠中生长。或者,抗体可通过在体外培养杂交瘤或转染瘤细胞并从细胞培养基中分离分泌的mAb或在真核或原核细胞中重组来产生。

[0080] 在一些实施方案中,抗体是结合至密封蛋白6的MAb。在一些实施方案中,抗体结合至密封蛋白6的表位的氨基酸。表位在本文中描述(如在图中提供的表中)并且在实施例中描述。在一些实施方案中,抗体特异性地结合至本文所述的蛋白质和抗原。

[0081] 在一些实施方案中,抗体包含如本文提供的序列。

[0082] 可修饰抗体的序列以产生人IgG抗体。可修改本文提供的序列的转化以产生其他类型的抗体。CDR还可与其他抗体、蛋白质或分子连接以产生结合至密封蛋白6的抗体片段。本文提供的CDR和抗体序列也可根据已知方法人源化或制成完全人的。还可将序列制成如本文所述的嵌合抗体。

[0083] 在一些实施方案中,抗体包含氨基酸序列,所述氨基酸序列包含本文提供的序列或其片段。在一些实施方案中,抗体包含如本文提供的一个或多个氨基酸序列、其抗原结合片段、或其人IgG变体。"其人IgG变体"是指当起始抗体不是人IgG抗体时已被修饰为人IgG的抗体。

[0084] 如本文所述,具有已知序列的抗体的产生是常规的并且可通过任何方法进行。因此,在一些实施方案中,提供了编码抗体或其片段的核酸。在一些实施方案中,核酸编码本文提供的序列。也可将抗体修饰为嵌合抗体或人抗体。抗体也可用于可注射的药物组合物中。还如本文所述,抗体可以是分离的抗体或工程化的抗体。

[0085] 在一些实施方案中,提供了抗体的"衍生物"、其片段、区域或衍生物,所述术语包括由截短的或经修饰的基因编码以产生功能上类似于免疫球蛋白片段的分子种类的那些蛋白质。修饰包括但不限于添加编码细胞毒性蛋白质(如植物和细菌毒素)的基因序列。修

饰还可包括报告蛋白质,如荧光或化学发光标签。片段和衍生物可以任何方式产生。

[0086] 片段包括例如Fab、Fab'、F(ab')2和Fv。这些片段缺乏完整抗体的Fc片段,从循环中更快地清除,并且可具有比完整抗体更少的非特异性组织结合(Wahl等人,J.Nucl.Med.24:316 325(1983))。这些片段是使用本领域中熟知的方法由完整抗体产生,例如通过用酶诸如木瓜蛋白酶(以产生Fab片段)或胃蛋白酶(以产生F(ab')f片段)进行蛋白水解裂解。

[0087] 这些抗原结合区和/或由本文描述的Ab识别的表位的鉴定提供了产生具有与本申请的实施方案并行的相似结合特征和治疗或诊断效用的额外单克隆抗体所必需的信息。

[0088] 编码本文所述的抗体的核酸序列可以是编码本文所述的可变区中的至少一个的基因组DNA或cDNA,或RNA(例如mRNA)。使用染色体基因片段作为编码V区抗原结合区段的DNA来源的方便的替代方案是使用cDNA构建嵌合免疫球蛋白基因,例如,如Liu等人,(Proc.Natl.Acad.Sci.,USA 84:3439(1987)和J.Immunology139:3521(1987)所报告,所述参考文献以引用的方式完全并入本文。使用cDNA需要将适合宿主细胞的基因表达元件与基因组合以实现所需蛋白质的合成。使用cDNA序列相对于基因组序列(其含有内含子)是有利的,在于cDNA序列可在细菌或其他缺乏适当RNA剪接系统的宿主中表达。

[0089] 例如,可基于使用本文提供的氨基酸序列使用已知方法提供编码能够检测、结合或中和密封蛋白6抗原的V区抗原结合区段的cDNA。因为遗传密码是简并的,所以可使用多于一个密码子来编码特定氨基酸(Watson等人,下文)。使用遗传密码,可鉴定一种或多种不同的寡核苷酸,所述寡核苷酸中的每一种都能够编码氨基酸。可通过考虑异常碱基配对关系和特定密码子在表达抗体或片段的真核或原核细胞中实际使用(以编码特定氨基酸)的频率来估计特定寡核苷酸事实上将构成实际编码序列的概率。这种“密码子使用规则”由Lathe,等人,J.Molec.Biol.183:1 12(1985)公开。使用Lathe的“密码子使用规则”,鉴定含有能够编码抗体可变或恒定区序列的理论上“最可能”核苷酸序列的单个寡核苷酸或一组寡核苷酸。

[0090] 本文所述的可变区可与任何类型的恒定区组合,包括人恒定区或鼠类恒定区。编码抗体、片段和区域的恒定(C)区的人基因可通过已知方法从人胚胎肝文库获得。人C区基因可源自任何人细胞,包括表达和产生人免疫球蛋白的那些细胞。人CH区可源自人H链的任何已知类别或同种型,包括γ、μ、α、δ或ε,及其亚型,如G1、G2、G3和G4。由于H链同种型负责抗体的各种效应子功能,因此CH区的选择将由所需的效应子功能(如补体固定或抗体依赖性细胞毒性(ADCC)的活性)指导。优选地,CH区源自γ1(IgG1)、γ3(IgG3)、γ4(IgG4)或μ(IgM)。人CL区可源自人L链同种型、κ或λ。

[0091] 编码人免疫球蛋白C区的基因可通过标准克隆技术从人细胞获得(Sambrook,等人(Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第2版,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y.(1989)和Ausubel等人,编辑Current Protocols in Molecular Biology(1987 1993))。人C区基因容易地从已知克隆获得,所述克隆含有代表两类L链、五类H链以及它们的亚类的基因。嵌合抗体片段,如F(ab')2和Fab,可通过设计适当截短的嵌合H链基因来制备。例如,编码F(ab')2片段的H链部分的嵌合基因将包括编码H链的CH1结构域和铰链区、接着是翻译终止密码子的DNA序列以产生截短的分子。

[0092] 一般而言,本文所述的鼠类、人或鼠类和嵌合抗体、抗体的片段和区域是通过以下

方式产生:克隆编码密封蛋白6抗原特异性抗体的H和L链抗原结合区的DNA区段,并将这些DNA区段连接至分别编码CH和CL区的DNA区段,以产生鼠类、人或嵌合免疫球蛋白编码基因。

[0093] 因此,在一些实施方案中,产生了融合嵌合基因,所述融合嵌合基因包含至少编码非人来源的抗原结合区的第一DNA区段,如具有连接(J)区段的功能性重排V区,所述第一DNA区段连接至编码人C区的至少一部分的第二DNA区段。

[0094] 因此,编码抗体V区和C区的cDNA,根据本文描述的一些实施方案产生嵌合抗体的方法包括几个步骤,如下例示:1.从产生抗密封蛋白6抗原抗体的细胞系和提供重恒定区和轻恒定区的任选的另外抗体分离信使RNA(mRNA);由所述mRNA克隆和产生cDNA;2.由纯化的mRNA制备全长cDNA文库,从所述文库L和H链基因的适当V和/或C区基因片段可:(i)用适当的探针鉴定,(ii)测序,和(iii)与来自嵌合抗体的另一种抗体的C或V基因片段相容;3.通过将克隆的特定V区基因区段与克隆的C区基因连接来构建完整的H或L链编码序列,如上所述;4.在选择的宿主(包括原核和真核细胞)中表达和产生L和H链,以提供鼠类-鼠类、人-鼠类、人-人或人鼠类抗体。

[0095] 所有免疫球蛋白H和L链基因及其编码的mRNA的一种共同特征是J区。H和L链J区具有不同的序列,但各组之间存在高度序列同源性(大于80%),尤其是在C区附近。在这种方法中利用了这种同源性,并且H和L链J区的共有序列可用于设计用作引入的寡核苷酸,以将有用的限制性位点引入J区中,以便随后将V区区段连接至人C区区段。

[0096] 可通过定点诱变进行对从人细胞制备的C区cDNA载体进行修饰,以在人序列中的类似位置放置限制性位点。例如,可克隆完整的人κ链C(Ck)区和完整的人γ-1C区(Cγ-1)。在这种情况下,基于基因组C区克隆作为C区载体的来源的替代方法将不允许这些基因在细菌系统中表达,在所述细菌系统中除去插入序列所需的酶不存在。克隆的V区区段被切除并连接至L或H链C区载体。或者,可通过引入终止密码子来修饰人Cγ-1区,从而产生编码Fab分子的H链部分的基因序列。然后将具有连接的V区和C区的编码序列转移至适当的表达媒介物中,以便在适当的宿主(原核或真核)中表达。

[0097] 如果连接产生连续可翻译的序列而不改变或中断三联体阅读框,则两个编码DNA序列被称为“可操作连接的”。如果连接产生基因表达元件的正确功能以产生编码序列的表达,则DNA编码序列与所述基因表达元件可操作地连接。

[0098] 表达媒介物包括质粒或其他载体。这些之中优选的是携带功能上完整的人CH或CL链序列的媒介物,所述序列具有工程化的适当限制性位点,以使得具有适当粘性末端的任何VH或VL链序列可容易地插入其中。含有人CH或CL链序列的媒介物因此充当中间体,以用于在任何适当的宿主中表达任何所需的完整H或L链。

[0099] 嵌合抗体(如小鼠-人或人-人)通常将从由对构建体中使用的小鼠H和L链V区天然的染色体基因启动子驱动的基因合成;剪接通常发生在小鼠J区中的剪接供体位点与人C区之前的剪接受体位点之间,并且也发生在人C区内存在的剪接区处;聚腺苷酸化和转录终止发生在人编码区下游的天然染色体位点处。

[0100] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语“约”意图表示其修饰的值的±5%。因此,约100是指95至105。

[0101] 在一些实施方案中,本文所述的抗体用于检测抗原的存在。本发明的抗体可用于检测抗原的存在的任何装置或方法中。

[0102] 关于抗体的术语“纯化的”是指基本上不含在其自然环境中与分子缔合的其他材料的抗体。例如,纯化的蛋白质基本上不含来自其所来源的细胞或组织的细胞材料或其他蛋白质。所述术语是指分离的蛋白质纯度足以进行分析或纯度为至少70%至80%(w/w)、纯度为至少80%-90%(w/w)、纯度为90%-95%;以及纯度为至少95%、96%、97%、98%、99%或100%(w/w)的制剂。在一些实施方案中,抗体是纯化的。

[0103] 术语“特异性结合”、“特异性地结合”等是指两个或更多个分子形成在生理或测定条件下可测量且具有选择性的复合物。抗体或抗原结合蛋白或其它分子被认为“特异性地结合”至蛋白质、抗原或表位,只要在适当选择条件下,这种结合基本上不被抑制,同时非特异性结合被抑制。特异性结合的特征在于高亲和力,并且对于化合物、蛋白质、表位或抗原具有选择性。非特异性结合通常具有低亲和力。IgG抗体中的结合例如通常由至少约10^{-7}M或更高,如至少约10^{-8}M,或更高或至少约10^{-9}M或更高、或至少约10^{-10}或更高、或至少约10^{-11}M或更高、或至少约10^{-12}M或更高的亲和力来表征。当例如抗原结合结构域对于未由许多抗原携带的特定表位具有特异性时,所述术语也可为适用的,在此情况下携带抗原结合结构域的抗体或抗原结合蛋白通常将不结合其它抗原。在一些实施方案中,捕获试剂对其结合配偶体(例如抗原)具有等于或小于10^{-9}M、10^{-10}M或10^{-11}M的Kd。在一些实施方案中,捕获试剂对其结合配偶体具有大于或等于$10^{9}M^{-1}$的Ka。

[0104] 完整抗体,也称为免疫球蛋白,通常是四聚体糖基化蛋白质,其主要由各自大约25kDa的两条轻(L)链和各自大约50kDa的两条重(H)链组成。两种类型的轻链,被称为λ和κ,存在于抗体中。取决于重链的恒定结构域的氨基酸序列,免疫球蛋白分成五个主要类别:A、D、E、G和M,并且这些类别中的几个可进一步划分成亚类(同种型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。每条轻链主要由N末端可变(V)结构域(VL)和恒定(C)结构域(CL)组成。每条重链主要由N末端V结构域(VH)、三个或四个C结构域(CH)和铰链区组成。最接近于VH的CH结构域被指定为CH1。VH和VL结构域由被称为框架区的四个相对保守序列区域(FR1、FR2、FR3和FR4)组成,所述区域形成三个高变序列区域(互补决定区,CDR)的支架。CDR含有负责抗体或抗原结合蛋白与抗原的特异性相互作用的大多数残基。CDR被称为CDR1、CDR2和CDR3。因此,重链上的CDR成分被称为H1、H2和H3,而轻链上的CDR成分被称为L1、L2和L3。CDR3是抗体或抗原结合蛋白结合位点内的分子多样性的最大来源。H3,例如,可短至两个氨基酸残基或大于26个氨基酸。不同类别的免疫球蛋白的亚单位结构和三维构型在本领域中是熟知的。有关抗体结构的综述,参见Antibodies:ALaboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,编辑Harlow等人,1988。本领域技术人员将认识到,每个亚单位结构(例如,CH、VH、CL、VL、CDR和/或FR结构)包含活性片段。举例来说,活性片段可由结合抗原的VH、VL或CDR亚单位的一部分,即,抗原结合片段,或结合至和/或活化Fc受体和/或补体的CH亚单位的一部分组成。

[0105] 除了本文所述的片段以外,本文使用的术语“抗原特异性抗体”内涵盖的结合片段的非限制性实例包括(i)Fab片段,其是由V_L、V_H、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii)F(ab')2片段,其是在铰链区包含通过二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由V_H和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体的单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段;(v)由V_H结构域组成的dAb片段;以及(vi)分离的CDR。此外,虽然Fv片段的两个结构域(V_L和V_H)由单独基因编码,但是它们可通过合成接头来重组连接,从而产生其中V_L和V_H结构域配对以形成一价分

子的单一蛋白质链(称为单链Fv(scFv))。最通常使用的接头是15-残基$(Gly4Ser)_3$肽,但是其它接头在本领域中也是已知的。单链抗体也意图涵盖于术语"抗体或抗原结合蛋白"或抗体的"抗原结合片段"内。抗体还可以是多克隆抗体、单克隆抗体、嵌合抗体、抗原结合片段、Fc片段、单链抗体或其任何衍生物。

[0106] 这些抗体可使用本领域技术人员已知的和本文所述的常规技术获得,并且片段以与完整抗体相同的方式使用。抗体多样性由编码可变结构域和各种体细胞事件的多种种系基因来产生。体细胞事件包括可变基因区段与多样性(D)和连接(J)基因区段重组以产生完整VH结构域,以及可变与连接基因区段重组以产生完整VL结构域。重组过程本身是不精确的,从而导致V(D)J结点处损失或添加氨基酸。这些多样性机制在抗原暴露之前在发育B细胞中出现。在抗原性刺激之后,B细胞中的表达抗体基因经历体细胞突变。基于种系基因区段的估计数量、这些区段的随机重组和随机VH-VL配对,可产生多达1.6X107种不同抗体(Fundamental Immunology,第3版(1993),Paul编辑,Raven Press,New York,N.Y.)。当考虑到促成抗体多样性的其它过程(如体细胞突变)时,认为可产生多于1X1010种不同抗体(Immunoglobulin Genes,第2版(1995),Jonio等人编辑,Academic Press,San Diego,Calif.)。因为许多过程涉及产生抗体多样性,所以具有相同抗原特异性的独立获得的单克隆抗体不可能具有相同氨基酸序列。

[0107] 能够与抗原、表位或本文描述的其它分子特异性相互作用的抗体或抗原结合蛋白分子可通过本领域技术人员熟知的方法来产生。举例来说,单克隆抗体可根据已知方法生成杂交瘤细胞来产生。然后,以这种方式形成的杂交瘤可使用标准方法来筛选,如酶联免疫吸附测定(ELISA)和生物传感器分析,以鉴定产生与目标分子或化合物特异性相互作用的抗体的一个或多个杂交瘤。

[0108] 作为制备单克隆抗体分泌杂交瘤的替代方案,可通过以下方式鉴定并分离针对多肽的单克隆抗体:用本文所述的多肽来筛选重组组合免疫球蛋白文库(例如,抗体噬菌体展示文库),从而分离结合至多肽的免疫球蛋白文库成员。用于产生并且筛选噬菌体展示文库的技术和可商购试剂盒是本领域技术人员熟知的。另外,尤其适合用于产生并且筛选抗体或抗原结合蛋白展示文库的方法和试剂的实例可在文献中找到。因此,本文所述的表位可用于筛选可治疗性地、诊断性地使用或用作研究工具的其他抗体。

[0109] 包含抗体的施用、组合物和试剂盒

[0110] 然而,分离的抗体结合密封蛋白6蛋白或本文所述的其他蛋白上的表位,并在体外和/或体内展现密封蛋白6抑制或治疗活性,而能够抑制密封蛋白6功能的抗体或其抗原结合片段适合用作治疗或预防人和动物中的密封蛋白6相关病症的治疗剂和预防剂。这些疾患包括但不限于良性和转移性形式的癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如卵巢上皮癌(ovarian carcinoma))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌和胎盘癌)、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤和生殖细胞肿瘤等。

[0111] 在一些实施方案中,所述方法包括将治疗或预防有效量的一种或多种本文所述的单克隆抗体或抗体的抗原结合片段施用至易感受试者或表现出已知密封蛋白6引起所观察到的病理的疾患的受试者。可施用任何活性形式的抗体,包括但不限于Fab和F(ab')2片段。

[0112] 如本文所用,密封蛋白6相关病理是指由密封蛋白6受体的功能或异常功能引起的

疾患。这些疾患包括但不限于良性和转移性形式的癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如卵巢上皮癌(ovarian carcinoma))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌和胎盘癌)、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤、生殖细胞肿瘤等。

[0113] 在一些实施方案中,所使用的抗体与受体物种相容,以使得针对MAb的免疫应答不会导致不可接受的短循环半衰期或在受试者中诱导针对MAb的免疫应答。在一些实施方案中,所施用的MAb表现出一些次要功能,如与受试者的Fc受体结合和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)机制的激活。

[0114] 个体的治疗可包括施用治疗有效量的本文所述的抗体。抗体可在如下文所述的试剂盒中提供。抗体可单独使用或施用,或与另一种治疗剂、镇痛剂或诊断剂混合使用或施用。在向患者提供能够结合至密封蛋白6的抗体或其片段或能够保护免受密封蛋白6影响的抗体时,受体患者的病理学、所施用的剂的剂量将取决于诸如患者的年龄、体重、身高、性别、一般医学病状、先前病史等的因素而变化。

[0115] 合适的媒介物以及它们的制剂和包装描述于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy(第21版,Troy,D.编辑,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,Md.(2005)第40和41章)中。可采用另外的药学方法控制作用持续时间。可通过使用聚合物来复合或吸收化合物而实现控释制剂。通过控释制剂控制作用持续时间的另一种可能的方法是将化合物掺入聚合物材料的颗粒中,所述聚合物材料如聚酯、聚氨基酸、水凝胶、聚(乳酸)或乙烯乙酸乙烯酯共聚物。或者,代替将这些剂掺入聚合物颗粒中,有可能将这些材料包埋在(例如界面聚合)制备的微胶囊(例如分别为羟甲基纤维素或明胶-微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)-微胶囊)中,或胶体药物中递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)中或粗乳液中。

[0116] 一般而言,如果施用全身剂量的抗体,则需要向接受者提供在约1ng/kg-100ng/kg、100ng/kg-500ng/kg、500ng/kg-1ug/kg、1ug/kg-100ug/kg、100ug/kg-500ug/kg、500ug/kg-1mg/kg、1mg/kg-50mg/kg、50mg/kg-100mg/kg、100mg/kg-500mg/kg(接受者体重)范围内的抗体剂量,但可施用更低或更高的剂量。低至约1.0mg/kg的剂量可预期显示出一些功效。优选地,约5mg/kg是可接受的剂量,尽管至多约50mg/kg的剂量水平也是优选的,尤其是对于治疗用途而言。或者,可给予不基于患者体重的特定量的抗体,如在1ug-100ug、1mg-100mg或1gm-100gm范围内的量。例如,位点特异性施用可以是施用至身体隔室或腔,如关节内、支气管内、腹内、囊内、软骨内、腔内、体腔内、小脑内(intracelebellar)、脑室内、结肠内、宫颈内、胃内、肝内、心肌内、骨内、骨盆内、心包内、腹膜内、胸膜内、前列腺内、肺内、直肠内、肾内、视网膜内、脊柱内、滑膜内、胸腔内、子宫内、膀胱内、病灶内、经阴道、经直肠、经颊、舌下、鼻内或透皮方式。

[0117] 可制备本文所述的抗体组合物用于胃肠外(皮下、肌内或静脉内)或任何其他施用,特别是以液体溶液或悬浮液的形式。制剂还可适用于可注射制剂。在一些实施方案中,可注射制剂是无菌的。在一些实施方案中,可注射制剂不含热原。在一些实施方案中,制剂不含结合除本文所述的抗原以外的其他抗原的其他抗体。

[0118] 能够治疗与密封蛋白6活性相关的疾患或用于治疗密封蛋白6相关病理的抗体意图以足以影响密封蛋白6相关症状或病理的减轻、消退或改善的量提供给受试者。这种病理

包括受试者中的良性或转移性癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如卵巢上皮癌(ovarian carcinoma))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌或胎盘癌)、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤或生殖细胞肿瘤。

[0119] 如果剂的剂量、施用途径和给药方案足以影响这种应答,则称量对于"影响"症状的减轻是足够的或"治疗有效量"。对抗体施用的应答可通过对受试者的受影响的组织、器官或细胞的分析来测量,如通过成像技术或通过组织样品的离体分析。如果其的存在导致接受受试者生理学的可检测变化,则剂是生理上显著的。在一些实施方案中,如果量是可通过例如但不限于调节密封蛋白6功能、密封蛋白6介导的紧密连接完整性的调控等用于治疗、改善或预防良性和转移性形式的癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如卵巢上皮癌(ovarian carcinomas))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌和胎盘癌)、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤和生殖细胞肿瘤,则所述量是治疗有效量。在一些实施方案中,抗体或治疗剂不结合至其他密封蛋白,如但不限于密封蛋白9、密封蛋白3和/或密封蛋白4。在一些实施方案中,抗体对密封蛋白6具有特异性。

[0120] 可根据已知方法配制抗体以制备药学上有用的组合物,由此将这些材料或其功能衍生物与药学上可接受的载体媒介物以混合物形式组合。治疗可以单剂量方案或多剂量方案给予,其中可用1-10次分开的剂量进行主要治疗过程,然后在维持和或增强免疫应答所需的后续时间间隔时(例如第二剂量在1-4个月时)给予其他剂量,并且如果需要,在几个月后给予一个或多个后续剂量。合适的治疗时间表的实例包括:(i)0、1个月和6个月,(ii)0、7天和1个月,(iii)0和1个月,(iv)0和6个月,或其他足以引发预期可减轻疾病症状或降低疾病严重程度的所需应答的时间表。

[0121] 还提供了可用于实施本文所述的实施方案的试剂盒。本发明的试剂盒包括含有上述抗体或与上述抗体联合包装的第一容器。所述试剂盒还可包括另一个容器,所述容器含有或包装在对于进行实施方案是必要的或方便的溶液中。容器可由玻璃、塑料或箔制成,并且可以是小瓶、瓶子、小袋、管、袋等。试剂盒还可含有书面信息,如用于进行实施方案的程序或分析信息,如包含在第一容器装置中的试剂量。容器可位于另一个容器设备(例如盒子或袋)中,连同书面信息。

[0122] 本文提供的又一方面是用于检测生物样品中的密封蛋白6蛋白的试剂盒。所述试剂盒包括容纳结合密封蛋白6蛋白的表位的一种或多种抗体的容器,以及使用所述抗体的说明书,以用于以下目的:结合至密封蛋白6蛋白以形成免疫复合物并检测所述免疫复合物的形成,以使得所述免疫复合物的存在或不存在与样品中密封蛋白6蛋白的存在或不存在相关联。容器的实例包括允许同时检测多个样品中的密封蛋白6蛋白的多孔板。

[0123] 在一些实施方案中,提供了结合至密封蛋白6蛋白的抗体。在一些实施方案中,提供了抗体,如单克隆抗体或ScFv,所述抗体结合至密封蛋白6上的表位,所述密封蛋白6的结合残基包括T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158或它们的任何组合。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6上的表位,所述表位包括密封蛋白6的残基E48、D68、P74、D76和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6上的表位,所述表位包括密封蛋白6的残基T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156和R158。在一些实施方案中,所

述抗体结合至密封蛋白6的表位,所述表位包括密封蛋白6上的残基N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6的表位,所述表位包括密封蛋白6的残基E48、Y67、Q156和R158。在一些实施方案中,所述抗体结合至密封蛋白6的表位,所述表位包括残基Q156。

[0124] 在一些实施方案中,所述抗体是分离的。在一些实施方案中,所述抗体特异性地结合。在一些实施方案中,所述抗体结合至正确折叠的密封蛋白6蛋白。在一些实施方案中,所述抗体结合至细胞膜中的密封蛋白6蛋白。在一些实施方案中,所述抗体结合至完整细胞的细胞膜中的密封蛋白6蛋白。在一些实施方案中,所述抗体抑制或中和密封蛋白6蛋白的功能。如本文所用,术语"中和"是指蛋白质的活性或功能受到抑制。在一些实施方案中,所述抗体抑制密封蛋白6对紧密连接完整性的调控。在一些实施方案中,所述抗体用作靶向部分以将另一种治疗剂递送至表达密封蛋白6的细胞(例如肿瘤细胞)。在一些实施方案中,密封蛋白6抗体是多特异性治疗剂的一部分,其中分子的一部分结合至密封蛋白6,而治疗剂的另一部分结合至另一靶标。在一些实施方案中,另一部分是CD3结合分子(例如CD3抗体)或促进ADC、ADCC或CAR-T治疗的另一种分子。抑制可以是完全的或部分的。在一些实施方案中,蛋白质的活性或功能被抑制至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或99%。抑制百分比可以是基于不存在抗体的情况下蛋白质的功能或活性。在一些实施方案中,所述抗体抑制由密封蛋白6所促进的相互作用或功能。

[0125] 在一些实施方案中,所述抗体包含如本文所提供的序列或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗体包含本文所述的重链CDR或其抗原结合片段。重链可以是本文所述的一条或多条重链。在一些实施方案中,所述抗体包含如本文所述的轻链或其抗原结合片段。

[0126] 在一些实施方案中,提供了治疗、抑制或改善密封蛋白6相关病理的方法。在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用本文所述的抗体或本文所述的药物组合物以治疗、抑制或改善密封蛋白6相关病理。在一些实施方案中,病理是良性或转移性癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如卵巢上皮癌(ovarian carcinoma))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌、子宫内膜癌或胎盘癌)、肺癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(stomach cancer)、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、肺癌(例如肺腺癌)、皮肤癌、头颈癌、肉瘤或生殖细胞肿瘤。

[0127] 在一些实施方案中,本文提供的抗体作为编码所述抗体的核酸分子施用于受试者。在一些实施方案中,所述核酸分子是编码抗体的DNA分子、RNA或mRNA分子。核酸分子可以适合于在体内表达的任何形式递送,如病毒载体、质粒、线性核酸分子等。在一些实施方案中,由核酸分子产生的抗体可用作用于鉴定和杀死表达密封蛋白6的细胞的疫苗或循环抗体。抗体的表达可被延长或是受刺激的受控表达。不受任何理论束缚,在一些实施方案中,发展表达密封蛋白6的癌症的受试者将通过将识别癌细胞的循环抗体进行治疗。因此,在一些实施方案中,由核酸分子递送的抗体可用于治疗或预防癌症的生长。在一些实施方案中,编码抗体的核酸分子被整合到受试者细胞的基因组中,以使得表达是持续的。可使用的病毒载体的实例包括但不限于AAV、AV、整合到基因组中的逆转录载体等。

[0128] 在一些实施方案中,提供了检测样品中密封蛋白6的存在或不存在的方法,所述方法包括使样品与本文所述的一种或多种抗体接触,检测所述抗体与密封蛋白6抗原的结合。

在一些实施方案中,检测到所述结合表明存在密封蛋白6抗原;或者未检测到与密封蛋白6抗原的结合表明不存在密封蛋白6抗原。检测可用任何已知的方法进行,如使用生物传感器、ELISA、夹心测定等。然而,在一些实施方案中,所述方法包括检测在非变性条件下蛋白质的存在。可使用非变性条件,以使得以天然或正确折叠的形式检测目标蛋白质。

[0129] 在一些实施方案中,提供了鉴定结合至密封蛋白6蛋白上的表位的测试抗体的方法,所述方法包括使测试抗体与密封蛋白6蛋白上的表位接触,以及测定所述测试抗体是否结合至所述表位。在一些实施方案中,测定包括测定所述测试抗体是否结合至蛋白质并被包含如本文提供的序列的抗体竞争性地抑制。在一些实施方案中,测定包括使表位或蛋白质的一个或多个残基突变并测定测试抗体与所述突变表位的结合,其中如果与非突变表位相比,突变降低测试抗体的结合,则所述测试抗体被认为结合至所述表位。

[0130] 在一些实施方案中,提供了诱导针对密封蛋白6抗原的免疫应答的方法,所述方法包括在足以诱导免疫应答的条件下向受试者施用密封蛋白6抗原。在一些实施方案中,密封蛋白6抗原作为编码密封蛋白6抗原的核酸分子递送。如本文所讨论的,在一些实施方案中,所述方法包括向所述受试者施用包含密封蛋白6抗原的脂质颗粒以诱导免疫应答。在一些实施方案中,通过所述免疫应答产生的抗体是分离的。然后可如本文所述克隆、分离和/或以其他方式修饰所述抗体。在一些实施方案中,受试者是鸡。

[0131] 在本文提供的方法的一些实施方案中,所述抗体是如本文提供的任何抗体或其片段。

[0132] 在一些实施方案中,所述抗体包含如以下表中列出的V_H和V_L序列:

[0133]

IM Ab ID	V_H	V_L
136	AVTLDESGGGLQTPGGVLSL VCKASGFSFSSYDMGWVRQ APGKGLEWVASIYSSASSTY YAPAVKGRATITRDNGQSTV RLQLNNLRAEDTGTYYCAK AAGRTYRGWATYIADSIDA WGHGTEVIVSS (SEQ ID NO: 2)	ALTQPSSVSANPGESVEITCSG DSSWYGYGWYQQKSPGSAPV TLIYESGKRPSDIPSRFSGSTSG STATLTITGVQADDEAVYYCG SADSNSIGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 3)
171	AVTLDESGGGLQTPGGALSL VCKASGFDFSSYAMNWVRQ APGKGLEWVAGIGSTGSSTG YGPAVKGRATISRDNGQSTL RLQLNNLRAEDTAIYYCAKS VGNGNSWSGYIATSIDAWGH GTEVIVSS (SEQ ID NO: 4)	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCS GGSSGYGWYQQKSPGSAPVTV IYSNDKRPSDIPSRFSGSLSGST GTLTITGVQADDEAVYFCGST DNSYVGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 5)
172	AVTLDESGGGLQTPGGALSL VCKGSGFSISSYTMQWVRQA PGKGLEWVAGIYSGSRTYYG AAVQGRATISRDNGQSTVRL QLNNLRAEDTGTYYCAKSSY CTAWTGCDVYAGGSIDAWG HGTEVIVSS (SEQ ID NO: 6)	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSG DSSDDGSYYYGWYQQKSPGS APVTVIYSNDKRPSSIPSRFSGS ASGSTATLTITGVQADDEAVY FCGSYDSSTGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 7)
173	AVTLDESGGGLQTPGGALSL VCKASGFTFSSYSMFWVRRA PGKGLEWVAGIDSGSTTFYG SAVKGRATISRDNGQSTVRL QLNNLRAEDTATYYCAKDA YGYCGWSGCSADSIDAWGH GTEVIVSS (SEQ ID NO: 8)	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSG GNNYYGWYQQKSPGSAPVTVI YYNDKRPSDIPSRFSGSKSGST GTLTITGVQADDEAVYFCGGW DSSGGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 9)

[0134]

179	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFSSYDMGWVRQAPGKGLEWVASIYSSASSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAAGRTYRGWATYIADSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 10)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSSWYGYGWYQQKPGQAPVLVIYESGKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSNSIGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 11)
180	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGIGSTGSSTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 12)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSTDNSYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 13)
181	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSISSYTMQWVRQAPGKGLEWVAGIYSGSRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 14)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYYYGWYQQKPGQAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 15)
182	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMFWVRQAPGKGLEWVAGIDSGSTTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDAYGYCGWSGCSADSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 16)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYYGWYQQKPGQAPVLVIYYNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGWDSSGGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 17)
271	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 18)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 19)
272	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNGNSWSGYIATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 20)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 21)
CH-HAMF5-1HAQ	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGNGNSWSGYVATSIDAWG	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 104)

[0135]

	QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103)	
CH-HAMF5-1HBF	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGVSWSGYVATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 105)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 106)
CH-HAMF5-1HBG	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 107)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 108)
CH-HAMF5-1HFJ	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGVSWSGYVATSIDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 109)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 110)
CH-HAMF5-1HEP	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGVSWSGYVATSLDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 111)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 112)
CH-HAMF5-1HFB	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGVSWSGYVATSIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 114)
CH-HAMF5-1HHR	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSMGSGVSWSGYVATSLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 115)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 116)

[0136]

CH-HAMF5-1HHP	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 117)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQKPGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 118)
CH-HAMF5-1HGT	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVAGISSSGRYTGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSVGSGVSWSGYVATSLDVWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 119)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 120)
35-N1F09-1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMSWVRQAPGKGLEWVAGIGSSGIYTHYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 121)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 122)
35-N2H07-1HA	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYAMSWVRQAPGKGLEWVAGIYSSGSYTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTGYCDWSGWCYSGAANIDAWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 124)

[0137] 如本文提供的,还提供了本文描述的序列中的任一者的变体。例如,在一些实施方案中,还提供了至少或约90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的肽。在一些实施方案中,提供了蛋白质,所述蛋白质包含与本文公开的此类序列至少或约60%、70%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的序列。在一些实施方案中,与本文提供的序列相比,所述序列或变体具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个取代。在一些实施方案中,取代是保守性取代。在一些实施方案中,突变或取代位于轻链或重链的框架区中。在一些实施方案中,取代位于CDR区,如CDR1、CDR2或CDR3中。在一些实施方案中,突变或取代位于CDR1中并且不位于CDR2或CDR3中。在一些实施方案中,重链包含框架区而非如本文提供的CDR区中的取代或变化。在一些实施方案中,提供了重链蛋白,其中所述序列与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121、SEQ ID NO:123至少或约50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一,条件是所述序列包含选自由以下组成的组的第一氨基酸序列或第一CDR:SEQ ID NO:25、31、37、43、53、

55、56、62、71、76、80、90、95、139、141、143或145;选自由以下组成的组的第二氨基酸序列或第二CDR:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101、102、140、142、144或146;以及选自由以下组成的组的第三氨基酸序列或第三CDR:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97。因此,在一些实施方案中,重链的CDR不是本文提供的那些的变体。

[0138] 在一些实施方案中,所述抗体包含V_H链,所述V_H链包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:123的序列,或其变体。

[0139] 在一些实施方案中,提供了轻链蛋白,其中所述序列与SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122或SEQ ID NO:124至少或约50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一,条件是所述序列包含选自由以下组成的组的第一氨基酸序列或第一CDR:SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98;选自由以下组成的组的第二氨基酸序列或第二CDR:23、29、41、51、59、68、84、88或99;以及选自由以下组成的组的第三氨基酸序列或第三CDR:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94。因此,在一些实施方案中,重链的CDR不是本文提供的那些的变体。

[0140] 在一些实施方案中,所述抗体包含V_L链,所述V_L链包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:122或SEQ ID NO:124的序列,或其变体。

[0141] 在一些实施方案中,所述抗体包含V_H和V_L链,所述V_H和V_L链包含SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8和SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10和SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14和SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18和SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:103和SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:105和SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:107和SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:109和SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:111和SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:113和SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:115和SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:117和SEQ ID NO:118、SEQ ID NO:119和SEQ ID NO:120、SEQ ID NO:121和SEQ ID NO:122、或SEQ ID NO:123和SEQ ID NO:123的序列。

[0142] 在一些实施方案中,所述序列与本文提供的序列至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同源或同一,所述序列包括本文提供的V_H、V_L和/或CDR序列。如果序列具有1、2、3、4、5、6、7、8或9个取代、缺失或插入,则所述序列也可以是变体。在一些实施方案中,取代(突变)是保守性取代。

[0143] 在一些实施方案中,肽或抗体的CDR是如下:

[0144]

ID#	LCDR1	LCDR2	LCDR3	HCDR1	HCDR2	HCDR3
136	CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22)	IYESGKRP (SEQ ID NO: 23)	CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
171	CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28)	IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30)	GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGSTGSSTGYG (SEQ ID NO: 32)	CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)
172	CSGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 34)	IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSGSRTYYG (SEQ ID NO: 38)	CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39)
173	CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40)	IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41)	CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42)	GFTFSSYSMFWV (SEQ ID NO: 43)	VAGIDSGSTTFYG (SEQ ID NO: 44)	CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45)
179	CSGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 22)	IYESGKRP (SEQ ID NO: 23)	CGSADSNSIGIF (SEQ ID NO: 24)	GFSFSSYDMGWV (SEQ ID NO: 25)	VASIYSSASSTYYA (SEQ ID NO: 26)	CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 27)
55	CSGGSSGYG (SEQ ID NO: 28)	IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSTDNSYVGIF (SEQ ID NO: 30)	GFDFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 31)	VAGIGSTGSSTGYA (SEQ ID NO: 46)	CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)
181	CSGDDGSYYYG (SEQ ID NO: 47)	IYSNDKRP (SEQ ID NO: 29)	CGSYDSSTGIF (SEQ ID NO: 36)	GFSISSYTMQWV (SEQ ID NO: 37)	VAGIYSGSRTYYA (SEQ ID NO: 48)	CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 39)
182	CSGGNNYYG (SEQ ID NO: 40)	IYYNDKRP (SEQ ID NO: 41)	CGGWDSSGGIF (SEQ ID NO: 42)	GFTFSSYSMFWV (SEQ ID NO: 43)	VAGIDSGSTTFYA (SEQ ID NO: 49)	CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 45)
271	CSGGSG	IYGTNK	CGSADSS	GFTFSSY	VAGISSS	CAKSVGNG

[0145]

	SYG (SEQ ID NO: 50)	RP (SEQ ID NO: 51)	TNAGIF (SEQ ID NO: 52)	AMSWV (SEQ ID NO: 53)	GRYTGYA (SEQ ID NO: 54)	NSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)
272	CSGGSGSYG (SEQ ID NO: 50)	IYGTNKRP (SEQ ID NO: 51)	CGSADSSTNAGIF (SEQ ID NO: 52)	GFTFSSYAMNWV (SEQ ID NO: 55)	VAGISSSGRYTGYA (SEQ ID NO: 54)	CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 33)

[0146] 在一些实施方案中,肽或抗体的CDR是如下:

[0147]

ID#	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
VH-CH-HAMF5-1HU	SYAMS (SEQ ID NO: 56)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HAQ	SYAMS (SEQ ID NO: 56)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGNGNSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 61)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HBF	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 63)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HBG	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HFJ	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVATSIDV (SEQ ID NO: 66)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HEP	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATSLDA (SEQ ID NO: 67)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HFB	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SMGSGVSWSGYVATSIDA (SEQ ID NO: 65)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTYKRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HHR	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ	SMGSGVSWSGYVATSLDV	SGGSGSYG (SEQ ID NO:	GTYKRPS (SEQ ID NO:	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)

[0148]

		ID NO: 125)	(SEQ ID NO: 126)	58)	68)	
VH-CH-HAMF5-1HHP	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTYKRPS (SEQ ID NO: 68)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
VH-CH-HAMF5-1HGT	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 125)	SVGSGVSWSGYVATSLDV (SEQ ID NO: 69)	SAGSGLYG (SEQ ID NO: 64)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSNDASTNAGI (SEQ ID NO: 70)
VH-35-N1F09-1HA	SYGMS (SEQ ID NO: 71)	GIGSSGIYTHYADSVKG (SEQ ID NO: 72)	SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA (SEQ ID NO: 73)	SGGYNGHYG (SEQ ID NO: 74)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GGYDSSAGI (SEQ ID NO: 75)
VH-35-N2H07-1HA	GYAMS (SEQ ID NO: 76)	GIYSSGSYTFYADSVKG (SEQ ID NO: 77)	GTGYCDWSGWCYSGAANIDA (SEQ ID NO: 78)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSEDSSSGAGI (SEQ ID NO: 79)
VH-30-08F12-1CA	SYDMG (SEQ ID NO: 80)	SIYSSASSTYYAPAVKG (SEQ ID NO: 81)	AAGRTYRGWATYIADSIDA (SEQ ID NO: 82)	SGDSSWYGYG (SEQ ID NO: 83)	ESGKRPS (SEQ ID NO: 84)	GSADSNSIGI (SEQ ID NO: 85)
VH-30-18G01-1CA	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GIGSTGSSTGYGPAVKG (SEQ ID NO: 86)	SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57)	SGGSSGYG (SEQ ID NO: 87)	SNDKRPS (SEQ ID NO: 88)	GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89)
VH-30-19B06-1CA	SYTMQ (SEQ ID NO: 90)	GIYSGSRTYYGAAVQG (SEQ ID NO: 91)	SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO: 92)	SGDSSDDGSYYYG (SEQ ID NO: 93)	SNDKRPS (SEQ ID NO: 88)	GSYDSSTGI (SEQ ID NO: 94)
VH-30-20D10-1CA	SYSMF (SEQ ID NO: 95)	GIDSGSTTFYGSAVKG (SEQ ID NO: 96)	DAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO: 97)	SGGNNYYG (SEQ ID NO: 98)	YNDKRPS (SEQ ID NO: 99)	GGWDSSGGI (SEQ ID NO: 100)
VH-CHAMF5-1HQ	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101)	SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57)	SGGSGSYG (SEQ ID NO: 58)	GTNKRPS (SEQ ID NO: 59)	GSADSSTNAGI (SEQ ID NO: 60)
30-18G01-1HA	SYAMN (SEQ ID NO: 62)	GIGSTGSSTGYADSVKG	SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ	SGGSSGYG (SEQ ID NO:	SNDKRPS (SEQ ID NO:	GSTDNSYVGI (SEQ ID NO: 89)

[0149]

		(SEQ ID NO: 102)	ID NO: 57)	87)	88)	

[0150] 在一些实施方案中,V_H链包含选自本文提供的表或选自由以下组成的组的一个或多个CDR:GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);GFDFSSY(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYG(SEQ ID NO:32);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYG(SEQ ID NO:38);CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYG(SEQ ID NO:44);CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA (SEQ ID NO:45);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYA(SEQ ID NO:46);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYA (SEQ ID NO:48);CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA (SEQ ID NO:39);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYA(SEQ ID NO:49);CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);GFTFSSYAMSWV(SEQ ID NO:53);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);GFTFSSYAMNWV(SEQ ID NO:55);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);SVGNGNSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:61);SYAMN(SEQ ID NO:62);SVGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:63);GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO:101);SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO: 65);SMGSGVSWSGYVATSIDV(SEQ ID NO: 66);SVGSGVSWSGYVATSLDA(SEQ ID NO: 67);SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO: 65);SMGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:126);SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);SYGMS(SEQ ID NO:71);GIGSSGIYTHYADSVKG(SEQ ID NO:72);SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA(SEQ ID NO:73);GYAMS(SEQ ID NO:76);GIYSSGSYTFYADSVKG(SEQ ID NO:77);GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(SEQ ID NO:78);SYDMG(SEQ ID NO:80);SIYSSASSTYYAPAVKG(SEQ ID NO:81);AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);GIGSTGSSTGYGPAVKG(SEQ ID NO:86);SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);SYTMQ(SEQ ID

NO:90);GIYSGSRTYYGAAVQG(SEQ ID NO:91);SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);SYSMF(SEQ ID NO:95);GIDSGSTTFYGSAVKG(SEQ ID NO:96);DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO: 97);GISSSGRYTGYADSVKG (SEQ ID NO: 101);SVGNGNSWSGYIATSIDA (SEQ ID NO: 57);GIGSTGSSTGYADSVKG(SEQ ID NO:102);或SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57)。

[0151] 在一些实施方案中,V_H链包含具有以下的CDR:

[0152] 1H.GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

[0153] 2H.GFDFSSY(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0154] 3H.GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

[0155] 4H.GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

[0156] 5H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

[0157] 6H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYG(SEQ ID NO:32);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0158] 7H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYG(SEQ ID NO:38);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

[0159] 8H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYG(SEQ ID NO:44);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

[0160] 9H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

[0161] 10H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYA(SEQ ID NO:46);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0162] 11H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYA(SEQ ID NO:48);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

[0163] 12H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYA(SEQ ID NO:49);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

[0164] 13H.GFTFSSYAMSWV(SEQ ID NO:53);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0165] 14H.GFTFSSYAMNWV(SEQ ID NO:55);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0166] 15H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0167] 16H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:61);或

[0168] 17H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:63);或

[0169] 18H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

[0170] 19H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDV(SEQ ID NO:66);或

[0171] 20H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDA(SEQ ID NO:67);或

[0172] 21H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

[0173] 22H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:126);或

[0174] 23H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

[0175] 24H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

[0176] 25H.SYGMS(SEQ ID NO:71);GIGSSGIYTHYADSVKG(SEQ ID NO:72);和SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA(SEQ ID NO:73);或

[0177] 26H.GYAMS(SEQ ID NO:76);GIYSSGSYTFYADSVKG(SEQ ID NO:77);和GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(SEQ ID NO:78);或

[0178] 27H.SYDMG(SEQ ID NO:80);SIYSSASSTYYAPAVKG(SEQ ID NO:81);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

[0179] 28H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYGPAVKG(SEQ ID NO:86);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0180] 29H.SYTMQ(SEQ ID NO:90);GIYSGSRTYYGAAVQG(SEQ ID NO:91);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

[0181] 30H.SYSMF(SEQ ID NO:95);GIDSGSTTFYGSAVKG(SEQ ID NO:96);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

[0182] 31H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0183] 32H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYADSVKG(SEQ ID NO:102);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57)。

[0184] 在一些实施方案中,所述抗体包含V_L链,所述V_L链包含以下的序列:

[0185]

IM Ab ID	V_L
136	ALTQPSSVSANPGESVEITCSGDSSWYGYGWYQQK SPGSAPVTLIYESGKRPSDIPSRFSGSTSGSTATLTIT GVQADDEAVYYCGSADSNSIGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 3)
171	ALTQPSSVSANLGGTVKLTCSGGSSGYGWYQQKSP GSAPVTVIYSNDKRPSDIPSRFSGSLSGSTGTLTITG VQADDEAVYFCGSTDNSYVGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 5)
172	ALTQPSSVSATPGGTVEITCSGDSSDDGSYYYGWY QQKSPGSAPVTVIYSNDKRPSSIPSRFSGSASGSTAT LTITGVQADDEAVYFCGSYDSSTGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 7)
173	ALTQPSSVSANPGGTVEITCSGGNNYYGWYQQKSP GSAPVTVIYYNDKRPSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITG VQADDEAVYFCGGWDSSGGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 9)
179	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDSSWYGYGWYQ QKPGQAPVLVIYESGKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLT ISGVQAEDEADYYCGSADSNSIGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 11)
180	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSSGYGWYQQK PGQAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSTDNSYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 13)
181	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGDDGSYYYGWYQ QKPGQAPVLVIYSNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLT ISGVQAEDEADYYCGSYDSSTGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 15)
182	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGNNYYGWYQQK PGQAPVLVIYYNDKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGGWDSSGGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 17)
271	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 19)
272	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL

	(SEQ ID NO: 21)
CH-HAMF5-1HAQ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 104)
CH-HAMF5-1HBF	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 106)
CH-HAMF5-1HBG	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 108)
CH-HAMF5-1HFJ	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 110)
CH-HAMF5-1HEP	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 112)
CH-HAMF5-1HFB	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 114)
CH-HAMF5-1HHR	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 116)
CH-HAMF5-1HHP	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGWYQQK PGQAPVLVIYGTYKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 118)
CH-HAMF5-1HGT	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSAGSGLYGWYQQK PGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTIS GVQAEDEADYYCGSNDASTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 120)
35-N1F09-1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQ KPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTI SGVQAEDEADYYCGGYDSSAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 122)
35-N2H07-1HA	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWY QQKPGQAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVT LTISGVQAEDEADYYCGSEDSSSGAGIFGGGTKLTV L (SEQ ID NO: 124)

[0186]

[0187] 在一些实施方案中,所述V_L包含以下的序列:

[0188]

ID	V_L序列

[0189]

F10-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGYNGHYGWYQQKSPGSAP VTVIYSNNQRPSNIPSRFSGSTSGSTSTLTITGVRAEDEAVYF CGGYDSSAGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 127)
F10h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQA PVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEAD YYCGGYDSSAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 128)
B9-VL	ALTQPSSVSANPGETVKITCSGGGSSNYYGWYQQKSPGSAP VTLIYGTNKRPSDIPSRFSGSKSGSTGTLTITGVQADDEAVY FCGSADSSTNAGIFGAGTTLTVL (SEQ ID NO: 129)
B9h-VL	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYAGWYGYYQQK PGQAPVTVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAE DEAVYYCGSADSSTNAGIFGAGTKLTVL (SEQ ID NO: 130)
N6-G3	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPG QAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSTDSNYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 131)
N6-C5	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGYNGHYGWYQQKPGQA PVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEAD YYCGNADSNYVGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 132)
N6-F11	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGGSSNYYGWYQQKPGQ APVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDEA DYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 133)
N5-B4	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPG QAPVLVIYSNNQRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 134)
N5-B7	SYELTQPPSVSVSPGQTARITCSGGSGSYGYYGWYQQKPG QAPVLVIYGTNKRPSGIPERFSGSSSGTTVTLTISGVQAEDE ADYYCGSADSSTNAGIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 135)

[0190] V_L序列可包含如2020年2月13日提交的PCT申请号PCT/US2020/018026和/或2020年2月13日提交的美国申请号16/789,626中所提供的V_L序列、CDR、CDR组或FW组或它们的任何组合,所述申请各自以引用的方式整体并入。

[0191] 在一些实施方案中,如本文提供的任何V_H链或包含一个或多个(如3个)CDR的V_H链可与本文提供的任何V_L链组合。如本文所证明的,V_L链可交换并且抗体仍然能够结合至密封蛋白6。在一些实施方案中,VH与F10-VL;2.F10h-VL;3.B9-VL;或B9h-VL中的一者组合。

[0192] 在一些实施方案中,所述序列与本文提供的序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同源或同一,所述序列包括V_H、V_L和CDR序列。在一些实施方案中,V_L链包含选自由以下组成的组的一个或多个CDR:SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);

CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);GSNDASTNAGI(SEQ ID NO:70);SGGYNGHYG(SEQ ID NO:74);GGYDSSAGI(SEQ ID NO:75);SGGSGSYGYYG;或GSEDSSSGAGI(SEQ ID NO:79)。

[0193] 在一些实施方案中,V_L链包含具有以下的CDR:

[0194] 1L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

[0195] 2L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

[0196] 3L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

[0197] 4L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

[0198] 5L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

[0199] 6L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

[0200] 7L.CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

[0201] 8L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

[0202] 9L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

[0203] 10L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

[0204] 11L.CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

[0205] 12L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

[0206] 13L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);或

[0207] 14L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);

[0208] 15L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID

NO:60);或

[0209] 16L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0210] 17L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0211] 18L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0212] 19L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0213] 20L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0214] 21L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0215] 22L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0216] 23L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0217] 24L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSNDASTNAGI(SEQ ID NO:70);或

[0218] 25L.SGGYNGHYG(SEQ ID NO:74);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GGYDSSAGI(SEQ ID NO:75);或

[0219] 26L.SGGSGSYGYYG;GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSEDSSSGAGI(SEQ ID NO:79);或

[0220] 27L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

[0221] 28L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

[0222] 29L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

[0223] 30L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

[0224] 31L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0225] 32L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89)。

[0226] 在一些实施方案中,所述抗体包含1H和1L、1H和2L、1H和3L、1H和4L、1H和5L、1H和6L、1H和7L、1H和8L、1H和9L、1H和10L、1H和11L、1H和12L、1H和13L、1H和14L、1H和15L、1H和16L、1H和17L、1H和18L、1H和19L、1H和20L、1H和21L、1H和22L、1H和23L、1H和24L、1H和25L、1H和26L、1H和27L、1H和28L、1H和29L、1H和30L、1H和31L、1H和32L、2H和1L、2H和2L、2H和3L、2H和4L、2H和5L、2H和6L、2H和7L、2H和8L、2H和9L、2H和10L、2H和11L、2H和12L、2H和13L、2H

和14L、2H和15L、2H和16L、2H和17L、2H和18L、2H和19L、2H和20L、2H和21L、2H和22L、2H和23L、2H和24L、2H和25L、2H和26L、2H和27L、2H和28L、2H和29L、2H和30L、2H和31L、2H和32L、3H和1L、3H和2L、3H和3L、3H和4L、3H和5L、3H和6L、3H和7L、3H和8L、3H和9L、3H和10L、3H和11L、3H和12L、3H和13L、3H和14L、3H和15L、3H和16L、3H和17L、3H和18L、3H和19L、3H和20L、3H和21L、3H和22L、3H和23L、3H和24L、3H和25L、3H和26L、3H和27L、3H和28L、3H和29L、3H和30L、3H和31L、3H和32L、4H和1L、4H和2L、4H和3L、4H和4L、4H和5L、4H和6L、4H和7L、4H和8L、4H和9L、4H和10L、4H和11L、4H和12L、4H和13L、4H和14L、4H和15L、4H和16L、4H和17L、4H和18L、4H和19L、4H和20L、4H和21L、4H和22L、4H和23L、4H和24L、4H和25L、4H和26L、4H和27L、4H和28L、4H和29L、4H和30L、4H和31L、4H和32L、5H和1L、5H和2L、5H和3L、5H和4L、5H和5L、5H和6L、5H和7L、5H和8L、5H和9L、5H和10L、5H和11L、5H和12L、5H和13L、5H和14L、5H和15L、5H和16L、5H和17L、5H和18L、5H和19L、5H和20L、5H和21L、5H和22L、5H和23L、5H和24L、5H和25L、5H和26L、5H和27L、5H和28L、5H和29L、5H和30L、5H和31L、5H和32L、6H和1L、6H和2L、6H和3L、6H和4L、6H和5L、6H和6L、6H和7L、6H和8L、6H和9L、6H和10L、6H和11L、6H和12L、6H和13L、6H和14L、6H和15L、6H和16L、6H和17L、6H和18L、6H和19L、6H和20L、6H和21L、6H和22L、6H和23L、6H和24L、6H和25L、6H和26L、6H和27L、6H和28L、6H和29L、6H和30L、6H和31L、6H和32L、7H和1L、7H和2L、7H和3L、7H和4L、7H和5L、7H和6L、7H和7L、7H和8L、7H和9L、7H和10L、7H和11L、7H和12L、7H和13L、7H和14L、7H和15L、7H和16L、7H和17L、7H和18L、7H和19L、7H和20L、7H和21L、7H和22L、7H和23L、7H和24L、7H和25L、7H和26L、7H和27L、7H和28L、7H和29L、7H和30L、7H和31L、7H和32L、8H和1L、8H和2L、8H和3L、8H和4L、8H和5L、8H和6L、8H和7L、8H和8L、8H和9L、8H和10L、8H和11L、8H和12L、8H和13L、8H和14L、8H和15L、8H和16L、8H和17L、8H和18L、8H和19L、8H和20L、8H和21L、8H和22L、8H和23L、8H和24L、8H和25L、8H和26L、8H和27L、8H和28L、8H和29L、8H和30L、8H和31L、8H和32L、9H和1L、9H和2L、9H和3L、9H和4L、9H和5L、9H和6L、9H和7L、9H和8L、9H和9L、9H和10L、9H和11L、9H和12L、9H和13L、9H和14L、9H和15L、9H和16L、9H和17L、9H和18L、9H和19L、9H和20L、9H和21L、9H和22L、9H和23L、9H和24L、9H和25L、9H和26L、9H和27L、9H和28L、9H和29L、9H和30L、9H和31L、9H和32L、10H和1L、10H和2L、10H和3L、10H和4L、10H和5L、10H和6L、10H和7L、10H和8L、10H和9L、10H和10L、10H和11L、10H和12L、10H和13L、10H和14L、10H和15L、10H和16L、10H和17L、10H和18L、10H和19L、10H和20L、10H和21L、10H和22L、10H和23L、10H和24L、10H和25L、10H和26L、10H和27L、10H和28L、10H和29L、10H和30L、10H和31L、10H和32L、11H和1L、11H和2L、11H和3L、11H和4L、11H和5L、11H和6L、11H和7L、11H和8L、11H和9L、11H和10L、11H和11L、11H和12L、11H和13L、11H和14L、11H和15L、11H和16L、11H和17L、11H和18L、11H和19L、11H和20L、11H和21L、11H和22L、11H和23L、11H和24L、11H和25L、11H和26L、11H和27L、11H和28L、11H和29L、11H和30L、11H和31L、11H和32L、12H和1L、12H和2L、12H和3L、12H和4L、12H和5L、12H和6L、12H和7L、12H和8L、12H和9L、12H和10L、12H和11L、12H和12L、12H和13L、12H和14L、12H和15L、12H和16L、12H和17L、12H和18L、12H和19L、12H和20L、12H和21L、12H和22L、12H和23L、12H和24L、12H和25L、12H和26L、12H和27L、12H和28L、12H和29L、12H和30L、12H和31L、12H和32L、13H和1L、13H和2L、13H和3L、13H和4L、13H和5L、13H和6L、13H和7L、13H和8L、13H和9L、13H和10L、13H和11L、13H和12L、13H和13L、13H和14L、13H和15L、13H和16L、13H和17L、13H和18L、13H和19L、13H和20L、13H和21L、13H和22L、13H和23L、13H和24L、13H和25L、13H和26L、13H和27L、13H和28L、13H和

29L、13H和30L、13H和31L、13H和32L、14H和1L、14H和2L、14H和3L、14H和4L、14H和5L、14H和6L、14H和7L、14H和8L、14H和9L、14H和10L、14H和11L、14H和12L、14H和13L、14H和14L、14H和15L、14H和16L、14H和17L、14H和18L、14H和19L、14H和20L、14H和21L、14H和22L、14H和23L、14H和24L、14H和25L、14H和26L、14H和27L、14H和28L、14H和29L、14H和30L、14H和31L、14H和32L、15H和1L、15H和2L、15H和3L、15H和4L、15H和5L、15H和6L、15H和7L、15H和8L、15H和9L、15H和10L、15H和11L、15H和12L、15H和13L、15H和14L、15H和15L、15H和16L、15H和17L、15H和18L、15H和19L、15H和20L、15H和21L、15H和22L、15H和23L、15H和24L、15H和25L、15H和26L、15H和27L、15H和28L、15H和29L、15H和30L、15H和31L、15H和32L、16H和1L、16H和2L、16H和3L、16H和4L、16H和5L、16H和6L、16H和7L、16H和8L、16H和9L、16H和10L、16H和11L、16H和12L、16H和13L、16H和14L、16H和15L、16H和16L、16H和17L、16H和18L、16H和19L、16H和20L、16H和21L、16H和22L、16H和23L、16H和24L、16H和25L、16H和26L、16H和27L、16H和28L、16H和29L、16H和30L、16H和31L、16H和32L、17H和1L、17H和2L、17H和3L、17H和4L、17H和5L、17H和6L、17H和7L、17H和8L、17H和9L、17H和10L、17H和11L、17H和12L、17H和13L、17H和14L、17H和15L、17H和16L、17H和17L、17H和18L、17H和19L、17H和20L、17H和21L、17H和22L、17H和23L、17H和24L、17H和25L、17H和26L、17H和27L、17H和28L、17H和29L、17H和30L、17H和31L、17H和32L、18H和1L、18H和2L、18H和3L、18H和4L、18H和5L、18H和6L、18H和7L、18H和8L、18H和9L、18H和10L、18H和11L、18H和12L、18H和13L、18H和14L、18H和15L、18H和16L、18H和17L、18H和18L、18H和19L、18H和20L、18H和21L、18H和22L、18H和23L、18H和24L、18H和25L、18H和26L、18H和27L、18H和28L、18H和29L、18H和30L、18H和31L、18H和32L、19H和1L、19H和2L、19H和3L、19H和4L、19H和5L、19H和6L、19H和7L、19H和8L、19H和9L、19H和10L、19H和11L、19H和12L、19H和13L、19H和14L、19H和15L、19H和16L、19H和17L、19H和18L、19H和19L、19H和20L、19H和21L、19H和22L、19H和23L、19H和24L、19H和25L、19H和26L、19H和27L、19H和28L、19H和29L、19H和30L、19H和31L、19H和32L、20H和1L、20H和2L、20H和3L、20H和4L、20H和5L、20H和6L、20H和7L、20H和8L、20H和9L、20H和10L、20H和11L、20H和12L、20H和13L、20H和14L、20H和15L、20H和16L、20H和17L、20H和18L、20H和19L、20H和20L、20H和21L、20H和22L、20H和23L、20H和24L、20H和25L、20H和26L、20H和27L、20H和28L、20H和29L、20H和30L、20H和31L、20H和32L、21H和1L、21H和2L、21H和3L、21H和4L、21H和5L、21H和6L、21H和7L、21H和8L、21H和9L、21H和10L、21H和11L、21H和12L、21H和13L、21H和14L、21H和15L、21H和16L、21H和17L、21H和18L、21H和19L、21H和20L、21H和21L、21H和22L、21H和23L、21H和24L、21H和25L、21H和26L、21H和27L、21H和28L、21H和29L、21H和30L、21H和31L、21H和32L、22H和1L、22H和2L、22H和3L、22H和4L、22H和5L、22H和6L、22H和7L、22H和8L、22H和9L、22H和10L、22H和11L、22H和12L、22H和13L、22H和14L、22H和15L、22H和16L、22H和17L、22H和18L、22H和19L、22H和20L、22H和21L、22H和22L、22H和23L、22H和24L、22H和25L、22H和26L、22H和27L、22H和28L、22H和29L、22H和30L、22H和31L、22H和32L、23H和1L、23H和2L、23H和3L、23H和4L、23H和5L、23H和6L、23H和7L、23H和8L、23H和9L、23H和10L、23H和11L、23H和12L、23H和13L、23H和14L、23H和15L、23H和16L、23H和17L、23H和18L、23H和19L、23H和20L、23H和21L、23H和22L、23H和23L、23H和24L、23H和25L、23H和26L、23H和27L、23H和28L、23H和29L、23H和30L、23H和31L、23H和32L、24H和1L、24H和2L、24H和3L、24H和4L、24H和5L、24H和6L、24H和7L、24H和8L、24H和9L、24H和10L、24H和11L、24H和12L、24H和13L、24H和14L、24H和15L、24H和16L、24H和17L、24H和

18L、24H和19L、24H和20L、24H和21L、24H和22L、24H和23L、24H和24L、24H和25L、24H和26L、24H和27L、24H和28L、24H和29L、24H和30L、24H和31L、24H和32L、25H和1L、25H和2L、25H和3L、25H和4L、25H和5L、25H和6L、25H和7L、25H和8L、25H和9L、25H和10L、25H和11L、25H和12L、25H和13L、25H和14L、25H和15L、25H和16L、25H和17L、25H和18L、25H和19L、25H和20L、25H和21L、25H和22L、25H和23L、25H和24L、25H和25L、25H和26L、25H和27L、25H和28L、25H和29L、25H和30L、25H和31L、25H和32L、26H和1L、26H和2L、26H和3L、26H和4L、26H和5L、26H和6L、26H和7L、26H和8L、26H和9L、26H和10L、26H和11L、26H和12L、26H和13L、26H和14L、26H和15L、26H和16L、26H和17L、26H和18L、26H和19L、26H和20L、26H和21L、26H和22L、26H和23L、26H和24L、26H和25L、26H和26L、26H和27L、26H和28L、26H和29L、26H和30L、26H和31L、26H和32L、27H和1L、27H和2L、27H和3L、27H和4L、27H和5L、27H和6L、27H和7L、27H和8L、27H和9L、27H和10L、27H和11L、27H和12L、27H和13L、27H和14L、27H和15L、27H和16L、27H和17L、27H和18L、27H和19L、27H和20L、27H和21L、27H和22L、27H和23L、27H和24L、27H和25L、27H和26L、27H和27L、27H和28L、27H和29L、27H和30L、27H和31L、27H和32L、28H和1L、28H和2L、28H和3L、28H和4L、28H和5L、28H和6L、28H和7L、28H和8L、28H和9L、28H和10L、28H和11L、28H和12L、28H和13L、28H和14L、28H和15L、28H和16L、28H和17L、28H和18L、28H和19L、28H和20L、28H和21L、28H和22L、28H和23L、28H和24L、28H和25L、28H和26L、28H和27L、28H和28L、28H和29L、28H和30L、28H和31L、28H和32L、29H和1L、29H和2L、29H和3L、29H和4L、29H和5L、29H和6L、29H和7L、29H和8L、29H和9L、29H和10L、29H和11L、29H和12L、29H和13L、29H和14L、29H和15L、29H和16L、29H和17L、29H和18L、29H和19L、29H和20L、29H和21L、29H和22L、29H和23L、29H和24L、29H和25L、29H和26L、29H和27L、29H和28L、29H和29L、29H和30L、29H和31L、29H和32L、30H和1L、30H和2L、30H和3L、30H和4L、30H和5L、30H和6L、30H和7L、30H和8L、30H和9L、30H和10L、30H和11L、30H和12L、30H和13L、30H和14L、30H和15L、30H和16L、30H和17L、30H和18L、30H和19L、30H和20L、30H和21L、30H和22L、30H和23L、30H和24L、30H和25L、30H和26L、30H和27L、30H和28L、30H和29L、30H和30L、30H和31L、30H和32L、31H和1L、31H和2L、31H和3L、31H和4L、31H和5L、31H和6L、31H和7L、31H和8L、31H和9L、31H和10L、31H和11L、31H和12L、31H和13L、31H和14L、31H和15L、31H和16L、31H和17L、31H和18L、31H和19L、31H和20L、31H和21L、31H和22L、31H和23L、31H和24L、31H和25L、31H和26L、31H和27L、31H和28L、31H和29L、31H和30L、31H和31L、31H和32L、32H和1L、32H和2L、32H和3L、32H和4L、32H和5L、32H和6L、32H和7L、32H和8L、32H和9L、32H和10L、32H和11L、32H和12L、32H和13L、32H和14L、32H和15L、32H和16L、32H和17L、32H和18L、32H和19L、32H和20L、32H和21L、32H和22L、32H和23L、32H和24L、32H和25L、32H和26L、32H和27L、32H和28L、32H和29L、32H和30L、32H和31L、或32H和32L的CDR。

[0227] 在一些实施方案中,包含1H、2H、3H、4H、5H、6H、7H、8H、9H、10H、11H、12H、13H、14H、15H、16H、17H、18H、19H、20H、21H、22H、23H、24H、25H、26H、27H、28H、29H、30H、31H或32H的CDR的肽与包含SEQ ID NO:82;SEQ ID NO:83;SEQ ID NO:84;SEQ ID NO:85;SEQ ID NO:86;SEQ ID NO:87;SEQ ID NO:88;SEQ ID NO:89;SEQ ID NO:90或其变体的肽组合或连接或共同表达。在一些实施方案中,所述序列与序列至少或约90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一。

[0228] 在一些实施方案中,提供了一种抗体,包括其经分离形式,其中所述抗体包含重链

可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0229] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0230] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0231] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0232] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0233] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0234] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0235] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0236] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0237] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;

所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0238] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0239] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0240] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0241] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0242] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0243] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0244] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0245] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0246] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0247] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区

包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0248] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0249] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0250] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0251] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0252] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0253] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0254] 在一些实施方案中,本文提供的重链可变区或蛋白质连接至轻链可变区。在一些实施方案中,接头是肽接头,如但不限于GQSSRSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:136)、(GGGGS)n(SEQ ID NO:137)、(GGGGA)n(SEQ ID NO:138)或它们的任何组合,其中每个n独立地是1-5。连接的肽形式可由VH-Z-VL或VL-Z-VH的式表示,其中Z是肽接头。在一些实施方案中,ZGQSSRSSGGGGSSGGGGS(SEQ ID NO:136);(GGGGS)n(SEQ ID NO:137),(GGGGA)n(SEQ ID NO:138)或它们的任何组合,其中每个n独立地是1-5。

[0255] 在一些实施方案中,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。在一些实施方案中,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3肽序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0256] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0257] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0258] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0259] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0260] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0261] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0262] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0263] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0264] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0265] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID

NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0266] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0267] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0268] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0269] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0270] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0271] 在一些实施方案中,所述抗体或其经分离形式包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0272] 在一些实施方案中,提供了抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:(i)重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及(ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89或94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0273] 在一些实施方案中,本文提供了以下实施方案:

[0274] 1.一种抗体或其经分离形式,所述抗体或其经分离形式以小于10nM的亲和力以及以相比于密封蛋白9、密封蛋白3和/或密封蛋白4是至少100倍大的EC50结合至密封蛋白6。

[0275] 2.如实施方案1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含重链可变区,所述

重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0276] 3.如实施方案1所述的抗体或其经分离形式,其中所述抗体包含:

[0277] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0278] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0279] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0280] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0281] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0282] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0283] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0284] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0285] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0286] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0287] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0288] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0289] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0290] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0291] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0292] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0293] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0294] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0295] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0296] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0297] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0298] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0299] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0300] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0301] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0302] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:139的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:140的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0303] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:141的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:142的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0304] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:143的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:144的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0305] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:145的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:146的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0306] 4.如实施方案1-3中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。

[0307] 5.如实施方案1-3中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0308] 6.如实施方案5所述的抗体,其中抗体包含:

[0309] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0310] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0311] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0312] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变

体;

[0313] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0314] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0315] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0316] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0317] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0318] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0319] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0320] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0321] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0322] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序

列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0323] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0324] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0325] 7.如实施方案1所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0326] (i)重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及

[0327] (ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0328] 8.如实施方案3所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0329] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0330] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0331] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具

有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0332] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0333] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0334] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0335] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0336] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0337] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0338] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1

序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0339] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0340] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0341] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0342] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0343] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0344] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具

有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0345] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0346] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0347] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0348] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0349] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0350] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0351] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1

序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0352] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0353] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0354] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0355] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0356] 9.如实施方案1-8中任一项所述的抗体,其中所述抗体是单克隆抗体。

[0357] 10.如实施方案1-9中任一项所述的抗体,其中所述抗体是人源化抗体。

[0358] 11.如实施方案1-8中任一项所述的抗体,其中所述抗体是鸡抗体。

[0359] 12.如实施方案1-11中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含如本文提供的序列。

[0360] 13.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含如本文提供的序列CDR序列。

[0361] 14.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:104、SEQ ID NO:106、SEQ ID NO:108、SEQ ID NO:110、SEQ ID NO:112、SEQ ID NO:114、SEQ ID NO:116、SEQ ID NO:118、SEQ

ID NO:120、SEQ ID NO:122或SEQ ID NO:124、SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134或SEQ ID NO:135的VL序列,或前述各项的任何变体。

[0362] 15.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129、SEQ ID NO:130、SEQ ID NO:131、SEQ ID NO:132、SEQ ID NO:133、SEQ ID NO:134或SEQ ID NO:135的VL序列,或前述各项的任何变体。

[0363] 16.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:127、SEQ ID NO:128、SEQ ID NO:129或SEQ ID NO:130的VL序列,或前述各项的任何变体。

[0364] 17.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:127或SEQ ID NO:128的VL序列。

[0365] 18.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:103、SEQ ID NO:105、SEQ ID NO:107、SEQ ID NO:109、SEQ ID NO:111、SEQ ID NO:113、SEQ ID NO:115、SEQ ID NO:117、SEQ ID NO:119、SEQ ID NO:121或SEQ ID NO:123的VH序列或其任何变体。

[0366] 19.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:103的VH序列。

[0367] 20.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:105的VH序列。

[0368] 21.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:107的VH序列。

[0369] 22.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:109的VH序列。

[0370] 23.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:111的VH序列。

[0371] 24.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:113的VH序列。

[0372] 25.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:115的VH序列。

[0373] 26.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:117的VH序列。

[0374] 27.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:119的VH序列。

[0375] 28.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:121的VH序列。

[0376] 29.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SEQ ID NO:123的VH序列。

[0377] 30.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);GFDFSSY

(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100)的或如本文中另外描述的CDR。

[0378] 31.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);GFDFSSY(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYG(SEQ ID NO:32);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYG(SEQ ID NO:38);CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYG(SEQ ID NO:44);CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYA(SEQ ID NO:46);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYA(SEQ ID NO:48);CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYA(SEQ ID NO:49);CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);GFTFSSYAMSWV(SEQ ID NO:53);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);GFTFSSYAMNWV(SEQ ID NO:55);或VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33)的或如本文中另外描述的VH CDR。

[0379] 32.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);SGGSSGYG(SEQ ID

NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);或CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52)的或如本文中另外描述的VL CDR。

[0380] 33.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述VH链的CDR包含:

[0381] 1H.GFSFSSY(SEQ ID NO:139);YSSASSTY(SEQ ID NO:140);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

[0382] 2H.GFDFSSY(SEQ ID NO:141);GSTGSS(SEQ ID NO:142);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0383] 3H.GFSISSY(SEQ ID NO:143);YSGSR(SEQ ID NO:144);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

[0384] 4H.GFTFSSY(SEQ ID NO:145);DSGST(SEQ ID NO:146);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

[0385] 5H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

[0386] 6H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYG(SEQ ID NO:32);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0387] 7H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYG(SEQ ID NO:38);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

[0388] 8H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYG(SEQ ID NO:44);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

[0389] 9H.GFSFSSYDMGWV(SEQ ID NO:25);VASIYSSASSTYYA(SEQ ID NO:26);和CAKAAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:27);或

[0390] 10H.GFDFSSYAMNWV(SEQ ID NO:31);VAGIGSTGSSTGYA(SEQ ID NO:46);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0391] 11H.GFSISSYTMQWV(SEQ ID NO:37);VAGIYSGSRTYYA(SEQ ID NO:48);和CAKSSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:39);或

[0392] 12H.GFTFSSYSMFWV(SEQ ID NO:43);VAGIDSGSTTFYA(SEQ ID NO:49);和CAKDAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:45);或

[0393] 13H.GFTFSSYAMSWV(SEQ ID NO:53);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和

CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0394] 14H.GFTFSSYAMNWV(SEQ ID NO:55);VAGISSSGRYTGYA(SEQ ID NO:54);和CAKSVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:33);或

[0395] 15H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0396] 16H.SYAMS(SEQ ID NO:56);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:61);或

[0397] 17H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:63);或

[0398] 18H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

[0399] 19H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDV(SEQ ID NO:66);或

[0400] 20H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDA(SEQ ID NO:67);或

[0401] 21H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSIDA(SEQ ID NO:65);或

[0402] 22H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SMGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:126);或

[0403] 23H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

[0404] 24H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGSGVSWSGYVATSLDV(SEQ ID NO:69);或

[0405] 25H.SYGMS(SEQ ID NO:71);GIGSSGIYTHYADSVKG(SEQ ID NO:72);和SPGDSDWCGWAGYGIYSCRVAGFIDA(SEQ ID NO:73);或

[0406] 26H.GYAMS(SEQ ID NO:76);GIYSSGSYTFYADSVKG(SEQ ID NO:77);和GTGYCDWSGWCYSGAANIDA(SEQ ID NO:78);或

[0407] 27H.SYDMG(SEQ ID NO:80);SIYSSASSTYYAPAVKG(SEQ ID NO:81);和AAGRTYRGWATYIADSIDA(SEQ ID NO:82);或

[0408] 28H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYGPAVKG(SEQ ID NO:86);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0409] 29H.SYTMQ(SEQ ID NO:90);GIYSGSRTYYGAAVQG(SEQ ID NO:91);和SSYCTAWTGCDVYAGGSIDA(SEQ ID NO:92);或

[0410] 30H.SYSMF(SEQ ID NO:95);GIDSGSTTFYGSAVKG(SEQ ID NO:96);和DAYGYCGWSGCSADSIDA(SEQ ID NO:97);或

[0411] 31H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GISSSGRYTGYADSVKG(SEQ ID NO:101);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57);或

[0412] 32H.SYAMN(SEQ ID NO:62);GIGSTGSSTGYADSVKG(SEQ ID NO:102);和SVGNGNSWSGYIATSIDA(SEQ ID NO:57)。

[0413] 34.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述VL链包含具有以下的CDR:

[0414] 1L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

[0415] 2L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

[0416] 3L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

[0417] 4L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

[0418] 5L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

[0419] 6L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

[0420] 7L.CSGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:34);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

[0421] 8L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

[0422] 9L.CSGDSSWYGYG(SEQ ID NO:22);IYESGKRP(SEQ ID NO:23);和CGSADSNSIGIF(SEQ ID NO:24);或

[0423] 10L.CSGGSSGYG(SEQ ID NO:28);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSTDNSYVGIF(SEQ ID NO:30);或

[0424] 11L.CSGDDGSYYYG(SEQ ID NO:47);IYSNDKRP(SEQ ID NO:29);和CGSYDSSTGIF(SEQ ID NO:36);或

[0425] 12L.CSGGNNYYG(SEQ ID NO:40);IYYNDKRP(SEQ ID NO:41);和CGGWDSSGGIF(SEQ ID NO:42);或

[0426] 13L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);或

[0427] 14L.CSGGSGSYG(SEQ ID NO:50);IYGTNKRP(SEQ ID NO:51);和CGSADSSTNAGIF(SEQ ID NO:52);或

[0428] 15L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0429] 16L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0430] 17L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0431] 18L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0432] 19L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID

NO:60);或

[0433] 20L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0434] 21L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0435] 22L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0436] 23L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTYKRPS(SEQ ID NO:68);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0437] 24L.SAGSGLYG(SEQ ID NO:64);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSNDASTNAGI(SEQ ID NO:70);或

[0438] 25L.SGGYNGHYG(SEQ ID NO:74);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GGYDSSAGI(SEQ ID NO:75);或

[0439] 26L.SGGSGSYGYYG;GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSEDSSSGAGI(SEQ ID NO:79);或

[0440] 27L.SGDSSWYGYG(SEQ ID NO:83);ESGKRPS(SEQ ID NO:84);和GSADSNSIGI(SEQ ID NO:85);或

[0441] 28L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89);或

[0442] 29L.SGDSSDDGSYYYG(SEQ ID NO:93);SNDKRPS(SEQ IDNO:88);和GSYDSSTGI(SEQ ID NO:94);或

[0443] 30L.SGGNNYYG(SEQ ID NO:98);YNDKRPS(SEQ ID NO:99);和GGWDSSGGI(SEQ ID NO:100);或

[0444] 31L.SGGSGSYG(SEQ ID NO:58);GTNKRPS(SEQ ID NO:59);和GSADSSTNAGI(SEQ ID NO:60);或

[0445] 32L.SGGSSGYG(SEQ ID NO:87);SNDKRPS(SEQ ID NO:88);和GSTDNSYVGI(SEQ ID NO:89)。

[0446] 35.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体包含1H和1L、1H和2L、1H和3L、1H和4L、1H和5L、1H和6L、1H和7L、1H和8L、1H和9L、1H和10L、1H和11L、1H和12L、1H和13L、1H和14L、1H和15L、1H和16L、1H和17L、1H和18L、1H和19L、1H和20L、1H和21L、1H和22L、1H和23L、1H和24L、1H和25L、1H和26L、1H和27L、1H和28L、1H和29L、1H和30L、1H和31L、1H和32L、2H和1L、2H和2L、2H和3L、2H和4L、2H和5L、2H和6L、2H和7L、2H和8L、2H和9L、2H和10L、2H和11L、2H和12L、2H和13L、2H和14L、2H和15L、2H和16L、2H和17L、2H和18L、2H和19L、2H和20L、2H和21L、2H和22L、2H和23L、2H和24L、2H和25L、2H和26L、2H和27L、2H和28L、2H和29L、2H和30L、2H和31L、2H和32L、3H和1L、3H和2L、3H和3L、3H和4L、3H和5L、3H和6L、3H和7L、3H和8L、3H和9L、3H和10L、3H和11L、3H和12L、3H和13L、3H和14L、3H和15L、3H和16L、3H和17L、3H和18L、3H和19L、3H和20L、3H和21L、3H和22L、3H和23L、3H和24L、3H和25L、3H和26L、3H和27L、3H和28L、3H和29L、3H和30L、3H和31L、3H和32L、4H和1L、4H和2L、4H和3L、4H和4L、4H和5L、4H和6L、4H和7L、4H和8L、4H和9L、4H和10L、4H和11L、4H和12L、4H和13L、4H和14L、4H和15L、4H和16L、4H和17L、4H和18L、4H和19L、4H和20L、4H和21L、4H和22L、4H和23L、4H和

24L、4H和25L、4H和26L、4H和27L、4H和28L、4H和29L、4H和30L、4H和31L、4H和32L、5H和1L、5H和2L、5H和3L、5H和4L、5H和5L、5H和6L、5H和7L、5H和8L、5H和9L、5H和10L、5H和11L、5H和12L、5H和13L、5H和14L、5H和15L、5H和16L、5H和17L、5H和18L、5H和19L、5H和20L、5H和21L、5H和22L、5H和23L、5H和24L、5H和25L、5H和26L、5H和27L、5H和28L、5H和29L、5H和30L、5H和31L、5H和32L、6H和1L、6H和2L、6H和3L、6H和4L、6H和5L、6H和6L、6H和7L、6H和8L、6H和9L、6H和10L、6H和11L、6H和12L、6H和13L、6H和14L、6H和15L、6H和16L、6H和17L、6H和18L、6H和19L、6H和20L、6H和21L、6H和22L、6H和23L、6H和24L、6H和25L、6H和26L、6H和27L、6H和28L、6H和29L、6H和30L、6H和31L、6H和32L、7H和1L、7H和2L、7H和3L、7H和4L、7H和5L、7H和6L、7H和7L、7H和8L、7H和9L、7H和10L、7H和11L、7H和12L、7H和13L、7H和14L、7H和15L、7H和16L、7H和17L、7H和18L、7H和19L、7H和20L、7H和21L、7H和22L、7H和23L、7H和24L、7H和25L、7H和26L、7H和27L、7H和28L、7H和29L、7H和30L、7H和31L、7H和32L、8H和1L、8H和2L、8H和3L、8H和4L、8H和5L、8H和6L、8H和7L、8H和8L、8H和9L、8H和10L、8H和11L、8H和12L、8H和13L、8H和14L、8H和15L、8H和16L、8H和17L、8H和18L、8H和19L、8H和20L、8H和21L、8H和22L、8H和23L、8H和24L、8H和25L、8H和26L、8H和27L、8H和28L、8H和29L、8H和30L、8H和31L、8H和32L、9H和1L、9H和2L、9H和3L、9H和4L、9H和5L、9H和6L、9H和7L、9H和8L、9H和9L、9H和10L、9H和11L、9H和12L、9H和13L、9H和14L、9H和15L、9H和16L、9H和17L、9H和18L、9H和19L、9H和20L、9H和21L、9H和22L、9H和23L、9H和24L、9H和25L、9H和26L、9H和27L、9H和28L、9H和29L、9H和30L、9H和31L、9H和32L、10H和1L、10H和2L、10H和3L、10H和4L、10H和5L、10H和6L、10H和7L、10H和8L、10H和9L、10H和10L、10H和11L、10H和12L、10H和13L、10H和14L、10H和15L、10H和16L、10H和17L、10H和18L、10H和19L、10H和20L、10H和21L、10H和22L、10H和23L、10H和24L、10H和25L、10H和26L、10H和27L、10H和28L、10H和29L、10H和30L、10H和31L、10H和32L、11H和1L、11H和2L、11H和3L、11H和4L、11H和5L、11H和6L、11H和7L、11H和8L、11H和9L、11H和10L、11H和11L、11H和12L、11H和13L、11H和14L、11H和15L、11H和16L、11H和17L、11H和18L、11H和19L、11H和20L、11H和21L、11H和22L、11H和23L、11H和24L、11H和25L、11H和26L、11H和27L、11H和28L、11H和29L、11H和30L、11H和31L、11H和32L、12H和1L、12H和2L、12H和3L、12H和4L、12H和5L、12H和6L、12H和7L、12H和8L、12H和9L、12H和10L、12H和11L、12H和12L、12H和13L、12H和14L、12H和15L、12H和16L、12H和17L、12H和18L、12H和19L、12H和20L、12H和21L、12H和22L、12H和23L、12H和24L、12H和25L、12H和26L、12H和27L、12H和28L、12H和29L、12H和30L、12H和31L、12H和32L、13H和1L、13H和2L、13H和3L、13H和4L、13H和5L、13H和6L、13H和7L、13H和8L、13H和9L、13H和10L、13H和11L、13H和12L、13H和13L、13H和14L、13H和15L、13H和16L、13H和17L、13H和18L、13H和19L、13H和20L、13H和21L、13H和22L、13H和23L、13H和24L、13H和25L、13H和26L、13H和27L、13H和28L、13H和29L、13H和30L、13H和31L、13H和32L、14H和1L、14H和2L、14H和3L、14H和4L、14H和5L、14H和6L、14H和7L、14H和8L、14H和9L、14H和10L、14H和11L、14H和12L、14H和13L、14H和14L、14H和15L、14H和16L、14H和17L、14H和18L、14H和19L、14H和20L、14H和21L、14H和22L、14H和23L、14H和24L、14H和25L、14H和26L、14H和27L、14H和28L、14H和29L、14H和30L、14H和31L、14H和32L、15H和1L、15H和2L、15H和3L、15H和4L、15H和5L、15H和6L、15H和7L、15H和8L、15H和9L、15H和10L、15H和11L、15H和12L、15H和13L、15H和14L、15H和15L、15H和16L、15H和17L、15H和18L、15H和19L、15H和20L、15H和21L、15H和22L、15H和23L、15H和24L、15H和25L、15H和26L、15H和27L、15H和28L、15H和29L、15H和30L、

15H和31L、15H和32L、16H和1L、16H和2L、16H和3L、16H和4L、16H和5L、16H和6L、16H和7L、16H和8L、16H和9L、16H和10L、16H和11L、16H和12L、16H和13L、16H和14L、16H和15L、16H和16L、16H和17L、16H和18L、16H和19L、16H和20L、16H和21L、16H和22L、16H和23L、16H和24L、16H和25L、16H和26L、16H和27L、16H和28L、16H和29L、16H和30L、16H和31L、16H和32L、17H和1L、17H和2L、17H和3L、17H和4L、17H和5L、17H和6L、17H和7L、17H和8L、17H和9L、17H和10L、17H和11L、17H和12L、17H和13L、17H和14L、17H和15L、17H和16L、17H和17L、17H和18L、17H和19L、17H和20L、17H和21L、17H和22L、17H和23L、17H和24L、17H和25L、17H和26L、17H和27L、17H和28L、17H和29L、17H和30L、17H和31L、17H和32L、18H和1L、18H和2L、18H和3L、18H和4L、18H和5L、18H和6L、18H和7L、18H和8L、18H和9L、18H和10L、18H和11L、18H和12L、18H和13L、18H和14L、18H和15L、18H和16L、18H和17L、18H和18L、18H和19L、18H和20L、18H和21L、18H和22L、18H和23L、18H和24L、18H和25L、18H和26L、18H和27L、18H和28L、18H和29L、18H和30L、18H和31L、18H和32L、19H和1L、19H和2L、19H和3L、19H和4L、19H和5L、19H和6L、19H和7L、19H和8L、19H和9L、19H和10L、19H和11L、19H和12L、19H和13L、19H和14L、19H和15L、19H和16L、19H和17L、19H和18L、19H和19L、19H和20L、19H和21L、19H和22L、19H和23L、19H和24L、19H和25L、19H和26L、19H和27L、19H和28L、19H和29L、19H和30L、19H和31L、19H和32L、20H和1L、20H和2L、20H和3L、20H和4L、20H和5L、20H和6L、20H和7L、20H和8L、20H和9L、20H和10L、20H和11L、20H和12L、20H和13L、20H和14L、20H和15L、20H和16L、20H和17L、20H和18L、20H和19L、20H和20L、20H和21L、20H和22L、20H和23L、20H和24L、20H和25L、20H和26L、20H和27L、20H和28L、20H和29L、20H和30L、20H和31L、20H和32L、21H和1L、21H和2L、21H和3L、21H和4L、21H和5L、21H和6L、21H和7L、21H和8L、21H和9L、21H和10L、21H和11L、21H和12L、21H和13L、21H和14L、21H和15L、21H和16L、21H和17L、21H和18L、21H和19L、21H和20L、21H和21L、21H和22L、21H和23L、21H和24L、21H和25L、21H和26L、21H和27L、21H和28L、21H和29L、21H和30L、21H和31L、21H和32L、22H和1L、22H和2L、22H和3L、22H和4L、22H和5L、22H和6L、22H和7L、22H和8L、22H和9L、22H和10L、22H和11L、22H和12L、22H和13L、22H和14L、22H和15L、22H和16L、22H和17L、22H和18L、22H和19L、22H和20L、22H和21L、22H和22L、22H和23L、22H和24L、22H和25L、22H和26L、22H和27L、22H和28L、22H和29L、22H和30L、22H和31L、22H和32L、23H和1L、23H和2L、23H和3L、23H和4L、23H和5L、23H和6L、23H和7L、23H和8L、23H和9L、23H和10L、23H和11L、23H和12L、23H和13L、23H和14L、23H和15L、23H和16L、23H和17L、23H和18L、23H和19L、23H和20L、23H和21L、23H和22L、23H和23L、23H和24L、23H和25L、23H和26L、23H和27L、23H和28L、23H和29L、23H和30L、23H和31L、23H和32L、24H和1L、24H和2L、24H和3L、24H和4L、24H和5L、24H和6L、24H和7L、24H和8L、24H和9L、24H和10L、24H和11L、24H和12L、24H和13L、24H和14L、24H和15L、24H和16L、24H和17L、24H和18L、24H和19L、24H和20L、24H和21L、24H和22L、24H和23L、24H和24L、24H和25L、24H和26L、24H和27L、24H和28L、24H和29L、24H和30L、24H和31L、24H和32L、25H和1L、25H和2L、25H和3L、25H和4L、25H和5L、25H和6L、25H和7L、25H和8L、25H和9L、25H和10L、25H和11L、25H和12L、25H和13L、25H和14L、25H和15L、25H和16L、25H和17L、25H和18L、25H和19L、25H和20L、25H和21L、25H和22L、25H和23L、25H和24L、25H和25L、25H和26L、25H和27L、25H和28L、25H和29L、25H和30L、25H和31L、25H和32L、26H和1L、26H和2L、26H和3L、26H和4L、26H和5L、26H和6L、26H和7L、26H和8L、26H和9L、26H和10L、26H和11L、26H和12L、26H和13L、26H和14L、26H和15L、26H和16L、26H和17L、26H和18L、26H和

19L、26H和20L、26H和21L、26H和22L、26H和23L、26H和24L、26H和25L、26H和26L、26H和27L、26H和28L、26H和29L、26H和30L、26H和31L、26H和32L、27H和1L、27H和2L、27H和3L、27H和4L、27H和5L、27H和6L、27H和7L、27H和8L、27H和9L、27H和10L、27H和11L、27H和12L、27H和13L、27H和14L、27H和15L、27H和16L、27H和17L、27H和18L、27H和19L、27H和20L、27H和21L、27H和22L、27H和23L、27H和24L、27H和25L、27H和26L、27H和27L、27H和28L、27H和29L、27H和30L、27H和31L、27H和32L、28H和1L、28H和2L、28H和3L、28H和4L、28H和5L、28H和6L、28H和7L、28H和8L、28H和9L、28H和10L、28H和11L、28H和12L、28H和13L、28H和14L、28H和15L、28H和16L、28H和17L、28H和18L、28H和19L、28H和20L、28H和21L、28H和22L、28H和23L、28H和24L、28H和25L、28H和26L、28H和27L、28H和28L、28H和29L、28H和30L、28H和31L、28H和32L、29H和1L、29H和2L、29H和3L、29H和4L、29H和5L、29H和6L、29H和7L、29H和8L、29H和9L、29H和10L、29H和11L、29H和12L、29H和13L、29H和14L、29H和15L、29H和16L、29H和17L、29H和18L、29H和19L、29H和20L、29H和21L、29H和22L、29H和23L、29H和24L、29H和25L、29H和26L、29H和27L、29H和28L、29H和29L、29H和30L、29H和31L、29H和32L、30H和1L、30H和2L、30H和3L、30H和4L、30H和5L、30H和6L、30H和7L、30H和8L、30H和9L、30H和10L、30H和11L、30H和12L、30H和13L、30H和14L、30H和15L、30H和16L、30H和17L、30H和18L、30H和19L、30H和20L、30H和21L、30H和22L、30H和23L、30H和24L、30H和25L、30H和26L、30H和27L、30H和28L、30H和29L、30H和30L、30H和31L、30H和32L、31H和1L、31H和2L、31H和3L、31H和4L、31H和5L、31H和6L、31H和7L、31H和8L、31H和9L、31H和10L、31H和11L、31H和12L、31H和13L、31H和14L、31H和15L、31H和16L、31H和17L、31H和18L、31H和19L、31H和20L、31H和21L、31H和22L、31H和23L、31H和24L、31H和25L、31H和26L、31H和27L、31H和28L、31H和29L、31H和30L、31H和31L、31H和32L、32H和1L、32H和2L、32H和3L、32H和4L、32H和5L、32H和6L、32H和7L、32H和8L、32H和9L、32H和10L、32H和11L、32H和12L、32H和13L、32H和14L、32H和15L、32H和16L、32H和17L、32H和18L、32H和19L、32H和20L、32H和21L、32H和22L、32H和23L、32H和24L、32H和25L、32H和26L、32H和27L、32H和28L、32H和29L、32H和30L、32H和31L、或32H和32L的CDR。

[0447] 36.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是人源化的。

[0448] 37.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体是嵌合的或融合至非抗体蛋白质。

[0449] 38.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体不显著结合至密封蛋白9。

[0450] 39.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述抗体以相比于其结合至密封蛋白9是至少100、200或300倍大的亲和力、EC50或KD结合至密封蛋白6。

[0451] 40.如前述实施方案中任一项所述的分离的抗体,其中所述CDR氨基酸序列、V_L或V_H肽与如本文提供的序列至少或约90%-99%同一,或者所述序列具有1、2、3、4或5个取代。

[0452] 41.一种肽,所述肽包含如本文提供的序列或其变体,由或基本上由如本文提供的序列或其变体组成。

[0453] 42.如实施方案41所述的肽,其中所述肽是CDR、VL或VH肽。

[0454] 43.如实施方案41所述的肽,其中所述肽包含SEQ ID NO:2-138的序列或其变体或如本文另外提供的序列,由或基本上由SEQ ID NO:2-138的序列或其变体或如本文另外提供的序列组成。

[0455] 44.一种肽,所述肽包含与如本文提供的序列90%-99%同一的序列,由或基本上由与如本文提供的序列90%-99%同一的序列组成。

[0456] 45.如实施方案44所述的肽,其中与如本文提供的序列相比,肽包含1、2、3、4或5个取代、缺失或插入。

[0457] 46.如实施方案44或45所述的肽,其中所述肽是CDR、VL或VH肽。

[0458] 47.如实施方案44或45所述的肽,其中本文提供的序列包含SEQ ID NO:2-135的序列或其变体或如本文另外提供的序列,由或基本上由SEQ ID NO:2-135的序列或其变体或如本文另外提供的序列组成。

[0459] 48.一种结合至密封蛋白6上的表位的抗体,如单克隆抗体或scFv,所述密封蛋白6的残基包括T33、N38、D68、P74、D76、D146、V152、A153、E154、Q156、R158或它们的任何组合。

[0460] 49.一种与密封蛋白9相比优先结合至密封蛋白6的抗体,如单克隆抗体或scFv,其中所述抗体结合至密封蛋白6上包含Q156的表位。

[0461] 50.一种双特异性抗体,所述双特异性抗体包含结合至密封蛋白6的第一V_H肽和结合至不同部分的第二V_H肽。

[0462] 51.如实施方案46所述的抗体,其中所述第二V_H肽结合至CD3或4-1BB。

[0463] 52.如实施方案50或51所述的抗体,其中所述抗体是双特异性抗体,或者其中所述抗体是融合蛋白。

[0464] 53.如实施方案50-52所述的抗体,所述抗体还包含连接结合至密封蛋白6的所述抗体和所述第二V_H肽的接头结构域。

[0465] 54.如实施方案50-53中任一项所述的抗体,其中所述接头结构域包含1、2、3、4或5个或更多个GGGGS(SEQ ID NO:137)重复序列。

[0466] 55.如实施方案50-54中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0467] 56.如实施方案50-55中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含:

[0468] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0469] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0470] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:38的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0471] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并

且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0472] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0473] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0474] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0475] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0476] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0477] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0478] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0479] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0480] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0481] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0482] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0483] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0484] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并

且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0485] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0486] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0487] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0488] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0489] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0490] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0491] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0492] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0493] 57.如实施方案50-56中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:127-135中列出的序列中的任一个的序列。

[0494] 58.如实施方案50-56中任一项所述的抗体,其中所述抗体包含轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0495] 59.如实施方案50-56中任一项所述的抗体,其中抗体包含:

[0496] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0497] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序

列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0498] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0499] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0500] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0501] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0502] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0503] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0504] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0505] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0506] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0507] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1

序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0508] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0509] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0510] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0511] 轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0512] 60.如实施方案50-56中任一项所述的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0513] (i)重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25、31、37、43、53、55、56、62、71、76、80、90或95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有26、32、38、44、46、48、49、54、125、72、77、81、86、91、96、101或102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27、33、39、45、57、61、63、65、66、67、126、69、73、82、57、92或97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及

[0514] (ii)轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有22、28、34、40、47、50、58、64、74、83、87、93或98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有23、29、41、51、59、68、84、88或99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有24、30、36、42、52、60、70、75、79、85、89、94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体。

[0515] 61.如实施方案50-56中任一项所述的抗体,其中所述抗体或其抗原结合片段包含:

[0516] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0517] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1

序列具有SEQ ID NO:56的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:61的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0518] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:63的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0519] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0520] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0521] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0522] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0523] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:126的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具

有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0524] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0525] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:125的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0526] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:73的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:74的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:75的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0527] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:76的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:77的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:78的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:79的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0528] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:80的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:81的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:82的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:83的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:84的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:85的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0529] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:86的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0530] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1

序列具有SEQ ID NO:90的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:91的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:92的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:93的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:94的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0531] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:95的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:96的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:97的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:98的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:99的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:100的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0532] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:101的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:58的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:59的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:60的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;或

[0533] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:62的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:102的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:57的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:87的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:88的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:89的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0534] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:25的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:27的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:23的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:24的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0535] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:32的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0536] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具

有SEQ ID NO:34的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:26的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0537] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:44的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0538] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:31的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:46的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:28的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:30的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0539] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:37的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:48的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:39的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:47的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:29的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:36的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0540] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:43的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:49的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:45的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:40的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:41的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:42的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0541] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:53的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0542] 重链可变区,所述重链可变区包含重链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述重链CDR1序列具有SEQ ID NO:55的氨基酸序列;所述重链CDR2具有SEQ ID NO:54的氨基酸序列;并且所述重链CDR3序列具有SEQ ID NO:33的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;以及轻链可变区,所述轻链可变区包含轻链CDR1、CDR2和CDR3序列,其中所述轻链CDR1序列具有SEQ ID NO:50的氨基酸序列;所述轻链CDR2序列具有SEQ ID NO:51的氨基酸序列;并且所述轻链CDR3序列具有SEQ ID NO:52的氨基酸序列,或前述各项中的任一者的变体;

[0543] 62.一种核酸分子,所述核酸分子编码前述实施方案中任一项所述的抗体或氨基

酸序列。

[0544] 63.一种载体,所述载体包含实施方案62所述的核酸分子。

[0545] 64.一种细胞,所述细胞包含实施方案62所述的核酸分子或实施方案63所述的载体。

[0546] 65.一种药物组合物,所述药物组合物包含实施方案1-61中任一项所述的分离的抗体或编码所述分离的抗体的核酸分子。

[0547] 66.如实施方案65所述的药物组合物,其中所述组合物是可注射药物组合物。

[0548] 67.如实施方案65或66所述的药物组合物,其中所述组合物是无菌的。

[0549] 68.如实施方案65-67中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物不含热原。

[0550] 69.如实施方案65-68中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物不含不结合至密封蛋白6的抗体。

[0551] 70.一种通过使表达密封蛋白6的细胞与密封蛋白6抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来调节密封蛋白6活性的方法,所述抗体结合至所述细胞表面上的密封蛋白6。

[0552] 71.如实施方案70所述的方法,其中所述抗体是本文提供的任何抗体或实施方案1-61中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0553] 72.一种通过使表达密封蛋白6的细胞与通过结合至密封蛋白6而抑制密封蛋白6的功能的抗体或包含所述抗体的药物组合物接触来抑制密封蛋白6的功能的方法。

[0554] 73.如实施方案61所述的方法,其中所述抗体是本文提供的任何抗体或实施方案1-61中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0555] 74.如实施方案72所述的方法,其中所述抗体是实施方案1-61中任一项所述的抗体或肽。

[0556] 75.如实施方案72-74中任一项所述的抗体,其中所述抗体施用至需要这种抗体的受试者。

[0557] 76.如实施方案75所述的方法,其中所述功能是对紧密连接完整性的调控。

[0558] 77.一种治疗患有密封蛋白6介导的病症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用包含密封蛋白6抗体的药物组合物,所述抗体是如本文提供的任何抗体或实施方案1-61中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0559] 78.如实施方案77所述的方法,其中所述病症是良性或转移性癌症,例如卵巢癌(ovarian cancer)(例如,卵巢上皮癌(ovarian carcinoma))、生殖系统癌症(乳腺癌、宫颈癌、睾丸癌、子宫癌或胎盘癌)、肺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、膀胱癌、肾癌、结肠癌、小肠癌、皮肤癌、头颈癌、肉瘤或生殖细胞肿瘤。

[0560] 79.如实施方案77或78所述的方法,其中所述抗体是实施方案1-61中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子,或包含所述抗体或编码所述抗体的核酸分子的药物组合物。

[0561] 80.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括施用特异性地结合至密封蛋白6并且结合至CD3和/或4-1BB的治疗剂。

[0562] 81.如实施方案80所述的方法,其中所述治疗剂包含实施方案1-61中任一项所述的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0563] 82.一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用药物组合物,

所述药物组合物包含结合至密封蛋白6的残基Q156的抗体或编码所述抗体的核酸分子。

[0564] 83.如实施方案77所述的方法,其中所述抗体包含如本文提供的CDR、VL或VH或SEQ ID NO:2-135的序列。

[0565] 84.如实施方案82或83所述的方法,其中所述抗体是六抗体。

[0566] 85.如实施方案82所述的方法,其中所述药物组合物包含嵌合受体,如嵌合抗原受体(CAR),其中所述受体包含细胞外抗体结构域,所述细胞外抗体结构域包含实施方案1-61中任一项所述的抗体或结合至密封蛋白6的残基Q156。

[0567] 86.如实施方案85所述的方法,其中所述嵌合受体包含跨膜结构域和细胞内结构域。

[0568] 87.如实施方案85和86所述的方法,其中细胞包含所述嵌合受体。

[0569] 88.如实施方案87所述的方法,其中所述细胞是免疫细胞,如T细胞、巨噬细胞、树突细胞、NK细胞等。

[0570] 89.一种多特异性抗体,其中所述多特异性抗体包含如本文提供的抗体结构域。

[0571] 90.如实施方案89所述的多特异性抗体,其中所述抗体结构域包含如本文提供的或根据实施方案1-61中任一项所述的抗体、CDR、VL或VH肽。

[0572] 91.一种嵌合受体,所述嵌合受体包含如本文提供的抗体结构域。

[0573] 92.如实施方案91所述的嵌合受体,其中所述抗体结构域包含如本文提供的或根据实施方案1-61中任一项所述的抗体、CDR、VL或VH肽。

[0574] 93.一种组合物,所述组合物包含与药物或其他治疗剂连接的实施方案1-61中任一项所述的抗体或如本文提供的抗体结构域。

[0575] 94.如实施方案93所述的组合物,其中所述治疗剂是细胞因子,如IL-2。

[0576] 95.如实施方案93所述的组合物,其中所述组合物是抗体药物缀合物(ADC)。

[0577] 96.如实施方案93-95中任一项所述的组合物,其中所述抗体结构域包含如本文提供的或根据实施方案1-61中任一项所述的抗体、CDR、VL或VH肽。

[0578] 97.一种六抗体,所述六抗体包含如本文提供的抗体结构域。

[0579] 98.如实施方案97所述的六抗体,其中所述抗体结构域包含如本文提供的或根据实施方案1-61中任一项所述的抗体、CDR、VL或VH肽或包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个序列的序列。

[0580] 99.一种组合物,所述组合物包含如本文提供的肽,如包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个序列的肽。

[0581] 100.如实施方案99所述的组合物,其中所述肽是如本文提供的抗体、CDR、VL或VH肽,或者是或根据实施方案1-61中任一项所述的肽或抗体。

[0582] 101.一种检测样品中存在或不存在密封蛋白6的方法,所述方法包括使样品与如本文所提供的和前述实施方案中任一项所述的抗体接触并检测所述抗体与密封蛋白6抗原的结合,其中检测到结合表明存在密封蛋白6;或者未检测到与密封蛋白6的结合表明不存在密封蛋白6。

[0583] 102.一种将组合物递送至表达密封蛋白6的细胞的方法,所述方法包括使细胞与如本文提供的抗体或实施方案1-61中任一项所述的抗体接触,其中所述抗体连接至待递送至表达密封蛋白6的细胞的另一分子。

[0584] 103.如实施方案102所述的方法,其中所述抗体是如本文提供的抗体、CDR、VL或VH肽,或者是根据实施方案1-61中任一项所述的或包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个序列的肽或抗体。

[0585] 104.如实施方案102或103所述的方法,其中所述另一分子是药物。

[0586] 105.一种使组合物与表达密封蛋白6的细胞接触的方法,所述方法包括使细胞与如本文提供的抗体接触,其中所述抗体连接至另一分子以与表达密封蛋白6的细胞接触。

[0587] 106.如实施方案105所述的方法,其中所述抗体是如本文提供的抗体、CDR、VL或VH肽,或者是根据实施方案1-61中任一项所述的或包含SEQ ID NO:2-135的一个或多个序列的肽或抗体。

[0588] 107.如实施方案105或106所述的方法,其中所述另一分子是药物。

[0589] 108.如实施方案105-107中任一项所述的方法,其中表达密封蛋白6的所述细胞是在受试者中。

[0590] 109.如实施方案105-108中任一项所述的方法,其中所述细胞是肿瘤细胞。

[0591] 110.如实施方案109所述的方法,其中所述肿瘤细胞是实体瘤细胞。

[0592] 111.如实施方案110所述的方法,其中所述肿瘤细胞是卵巢肿瘤细胞、非小细胞肺肿瘤细胞、畸胎瘤肿瘤细胞、胃肿瘤细胞、肺肿瘤细胞、乳腺肿瘤细胞或结肠肿瘤细胞或本文提供的其他类型的肿瘤或癌细胞。

[0593] 如本文所提供,可编码蛋白质的DNA(或RNA序列)可因遗传密码的简并性而变化。此类变体涵盖于本文提供的实施方案中。

[0594] 主题现在参考以下实施例进行描述。这些实施例仅出于说明的目的而提供,并且权利要求绝不应解释为限于这些实施例,而是应该解释为涵盖由于本文所提供的教义而变得显而易见的任何和所有变化。本领域的技术人员将容易地识别多种非关键性参数,所述参数可发生改变或修改以产生基本上类似的结果。

[0595] 实施例

[0596] 实施例1:密封蛋白6抗体结合至密封蛋白6。

[0597] 图1示出结合测定的结果,其显示密封蛋白6MAb结合至人密封蛋白6。将人胚胎肾293T(HEK-293T)细胞用人密封蛋白6的DNA(hsCLDN6)或空载体连同GFP(pUC)瞬时转染22小时。以连续稀释度(0.0-10μg/mL)添加密封蛋白6MAb(IM136、IM171、IM172和IM173),并在振荡下孵育90分钟。洗涤步骤后,添加用于检测的第二抗体(别藻蓝蛋白缀合的小鼠抗人IgG Fc;Southern Biotech)并孵育30-45分钟。洗涤细胞,并通过高通量Intellicyt流式细胞术检测荧光,通过针对侧向散射绘制前向散射进行门控。在GraphPad Prism软件中基于每个孔中细胞群体的荧光强度的几何平均值对数据进行分析。

[0598] 实施例2:相对于其他密封蛋白蛋白质,密封蛋白6抗体优先结合至密封蛋白6。图2示出结合测定的结果,其显示相对于其他密封蛋白蛋白质,密封蛋白6MAb优先结合至人密封蛋白6。将人胚胎肾293T(HEK-293T)细胞用所指示密封蛋白蛋白质的DNA或空载体连同GFP(pUC)瞬时转染22小时。结果证明,相对于其他家族成员,所述抗体可优先结合至密封蛋白6。

[0599] 实施例3:对用表达所指示蛋白质的质粒转染的HEK-293T细胞进行流式细胞术。图3示出在流式细胞术方法中测试抗体时的特异性,如实施例2中进行的。

[0600] 实施例4:IM136和IM171结合至天然表达密封蛋白-6的PA-1细胞。通过用所指示的抗体染色PA-1细胞,通过流式细胞术检测。图4示出抗体与天然表达密封蛋白-6的PA-1细胞的结合。通过流式细胞术检测。

[0601] 实施例5:抗体结合至天然表达密封蛋白-6的细胞。图5示出另外的抗体与天然表达密封蛋白-6的PA-1细胞结合。通过流式细胞术检测,如实施例4中进行。DENV代表阴性对照(抗登革病毒)抗体。

[0602] 实施例6:图6示出密封蛋白6MAb LM171与膜蛋白质组阵列(MPA)结合的特异性,所述膜蛋白质组阵列(MPA)由在人HEK-293细胞中表达的5,300种人膜蛋白组成。将细胞用0.1%皂苷透化,将抗体以1ug/ml添加至MPA,并使用高通量流式细胞术(Intellicyt HTFC)使用荧光第二抗体测量整个蛋白质文库的结合。LM171对密封蛋白6具有高度特异性。

[0603] 实施例7:密封蛋白6特异性抗体可与‘通用’共同轻链一起发挥作用。将对密封蛋白6具有特异性的抗体进行了修饰,以将最初鉴定的轻链与共同轻链交换。下表中所示的结果表明,共同轻链也可支持与密封蛋白6的结合或抗体的表达/产生。结果表明,与密封蛋白6的结合主要是通过使用任何可变重链和其中包含的CDR来确定的,并且这些重链可与这些或其他共同轻链配对。

[0604]

表 1. 密封蛋白 6 MAb 的表达和结合。密封蛋白 6 MAb 使用其天然轻链生产，或使用不同的轻链生产。产量代表纯化的 MAb 的制剂和由所述制剂产生的 ug 蛋白质。结合代表 66 nM 的所指示 MAb 与表达靶密封蛋白 6 的 HEK-293T 细胞的结合。对照代表未用密封蛋白 6 转染的相同 MAb 染色的 HEK-293T 细胞。通过流式细胞术检测染色(几何平均荧光)。N/A，不适用。

靶标	MAb	产量(ug)	结合
CLDN6	IM179	116.2	N/A
CLDN6	IM179 w/ F10h cLC	152.0	N/A
CLDN6	IM180	178.5	46,870
CLDN6	IM180 w/ F10h cLC	166.3	10,085
对照(-CLDN6)	IM180 w/ F10h cLC	166.3	288
CLDN6	IM271	112.6	62,993
CLDN6	IM271 w/ F10h cLC	124.2	160,301
对照(-CLDN6)	IM271 w/ F10h cLC	124.2	312

[0605] 实施例8:Ab结合的关键残基的鉴定。鸟枪诱变表位定位结果列出了所有鉴定的关键残基的平均结合反应性(和范围)。Ab结合的关键残基(灰色阴影)是其突变对于与测试Ab的结合呈阴性(<野生型反应性的30%)但对于与对照3656MAb的结合呈阳性的残基。MAb3001-D5和3656是具有交叉反应性并结合密封蛋白6和密封蛋白9的密封蛋白抗体。因此,MAb IM136的表位包括残基E48、D68、P74、D76和R158。MAb IM171的表位包括T33、N38、E48、D76、A153、E154、Q156和R158。MAb IM172的表位包括N38、E48、Y67、P74、D76、D146、V152、E154、Q156和R158。MAb IM173的表位包括E48、Y67、Q156和R158。例如,数据说明相对于密封蛋白9,优先结合至密封蛋白6的抗体优先包括表位残基Q156。数据示于图8中。

[0606] 实施例9:表达密封蛋白6抗体IM136的CAR-T细胞被表达人或鼠类密封蛋白6的细胞激活。没有密封蛋白抗体的CAR-T细胞(‘CAR-阴性T细胞’)不被表达密封蛋白6的细胞激活。细胞激活通过细胞共孵育过夜后CD69的表达(如通过流式细胞术用抗CD69抗体所检测)

来测量。数据示于图7中。嵌合受体包含细胞外结构域,所述结构域包含作为与CD8跨膜结构域、4-1BB和CD3ζ信号传导结构域融合的scFv(VL-接头-VH)的本文所述的密封蛋白6抗体(IM136)。此构建体是基于Milone等人,Molecular Therapy第17卷第8期,1453-1464 2009年8月中报告的CAR构建体,所述文献特此以引用的方式整体并入。

[0607] 实施例10:抗密封蛋白6抗体特异性地结合至密封蛋白6

[0608] 下表提供了关于各种抗体的结合信息。测试抗体针对密封蛋白6的结合以及证明这种结合针对CLDN9、CLDN4和CLDN3的特异性。

[0609]

抗体	CLDN6结合(EC50)	CLDN9	CLDN4	CLDN3
IM-271	小于4nM	+/-	-	-
IM-271-1HAQ	小于4nM	+/-	+/-	-
IM-271-1HBG	小于4nM	-	-	-
IM-271-1HFJ	小于4nM	-	-	-
IM-271-1HEP	小于4nM	-	-	-
IM-271-1HHP	小于4nM	-	+/-	-
IM-35-N1F09-1HA	小于4nM	+	+	+
IM-271-1HBF	小于4nM	-	+/-	-
IM-271-1HFB	小于4nM	-	-	-
IM-271-1HHR	小于4nM	-	+/-	+/-
IM-271-1HGT	小于4nM	+	+	+/-
IM-35-N2H07-1HA	小于4nM	+	+/-	-

[0610] 使用生物传感器测量了与CLDN9、CLDN3和CLDN4相比,各种抗体针对CLDN6的亲和力。使用用于生物传感器测量的Forte Octet,使用包埋在病毒样颗粒(脂质颗粒)中的完整密封蛋白蛋白质来测定各种抗体针对蛋白质的生物传感器亲和力测量值。不同抗体的KD如下所示。

[0611]

抗体	CLDN6(K_D)	CLDN9(K_D)
IM-136	12nM	386nM
IM-171	3.0nM	902nM
IM-172	小于0.1nM	81nM
IM-173	0.32nM	N/D
临床基准	0.11nM	94nM

[0612] 数据证明抗体可特异性地结合至密封蛋白6而与CLDN9、CLDN4和CLDN3没有显著结合。

[0613] 总之,实施方案和实施例证明密封蛋白6抗体的产生和特异性,所述抗体可用于如本文提供的各种方法。

[0614] 本文中引用的每一和各个专利、专利申请、公布和登录号的公开内容特此以引用的方式整体并入本文。

[0615] 虽然已参考各种实施方案公开了本公开,但是显而易见的是,这些的其它实施方案和变化可在不脱离本公开的真实精神和范围的情况下由本领域其它技术人员设计。所附权利要求书意图被解释为包括所有此类实施方案和等效变化。

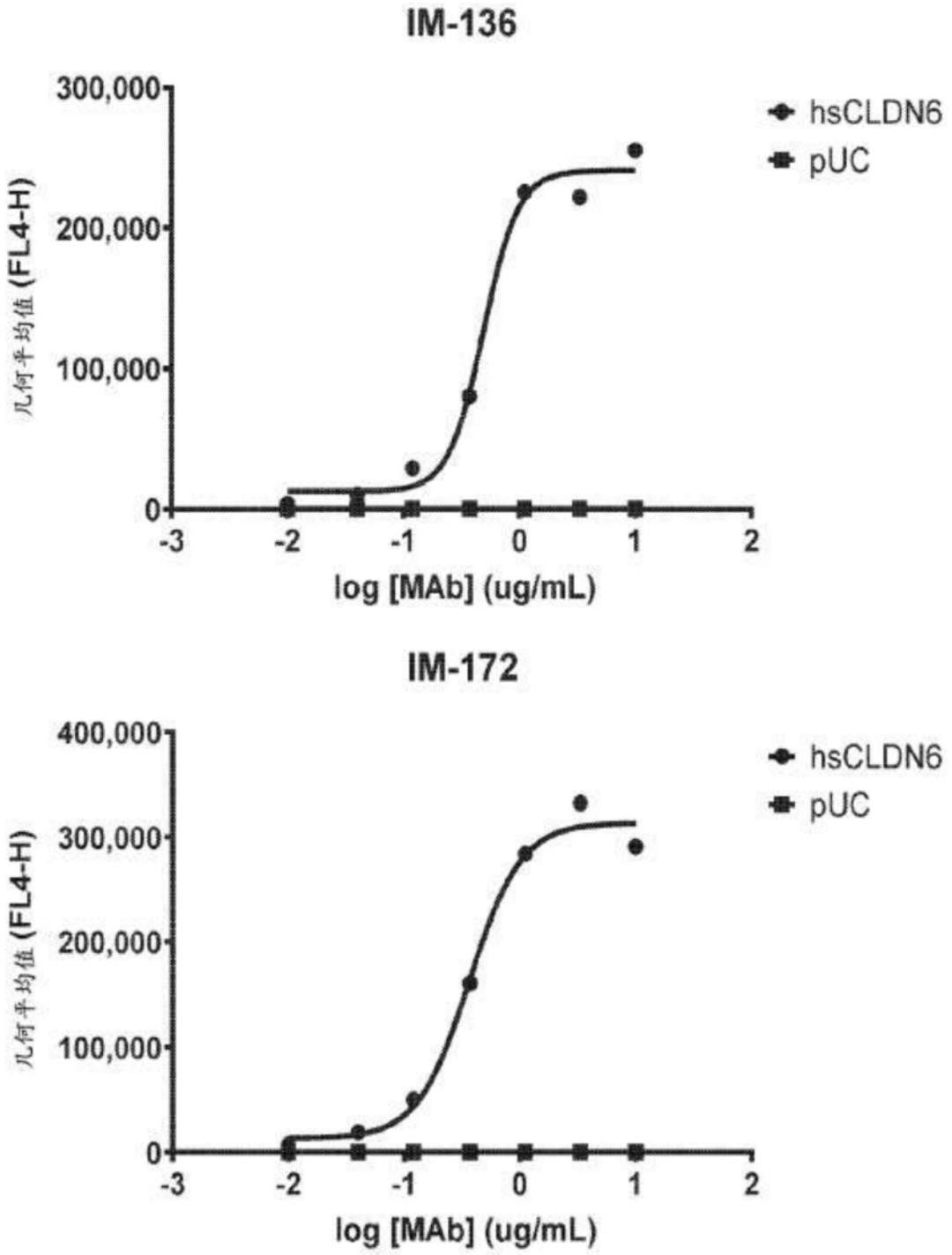

IM-136
300,000
200,000
100,000
0
几何平均值 (FL4-H)
-3
-2
-1
0
1
2
log [MAb] (ug/mL)
hsCLDN6
pUC
IM-172
400,000
300,000
200,000
100,000
0
几何平均值 (FL4-H)
-3
-2
-1
0
1
2
log [MAb] (ug/mL)
hsCLDN6
pUC

图1

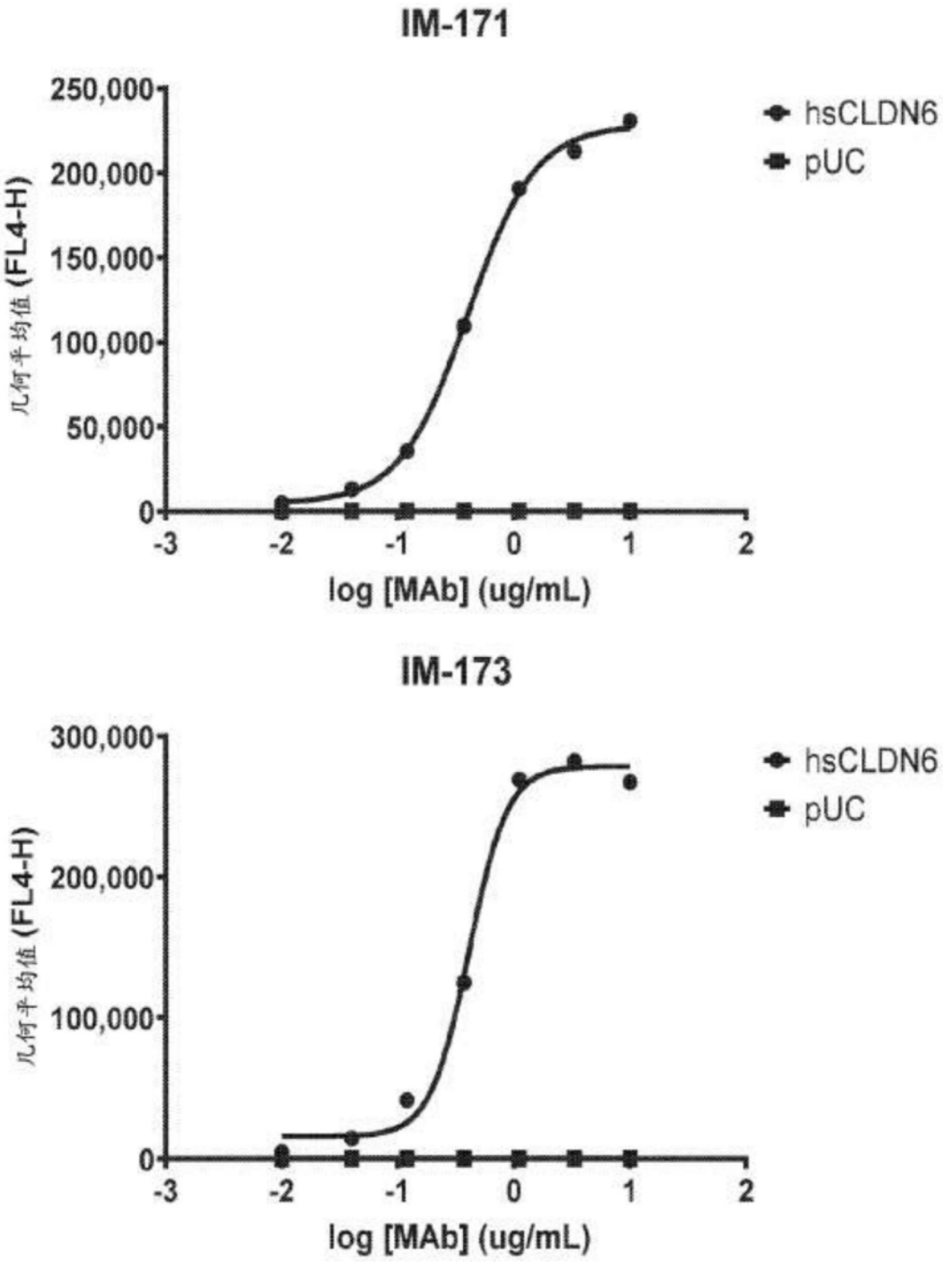

IM-171
250,000
200,000
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值 (FL4-H)
-3
-2
-1
0
1
2
log [MAb] (ug/mL)
hsCLDN6
pUC
IM-173
300,000
200,000
100,000
0
几何平均值 (FL4-H)
-3
-2
-1
0
1
2
log [MAb] (ug/mL)
hsCLDN6
pUC

图1续

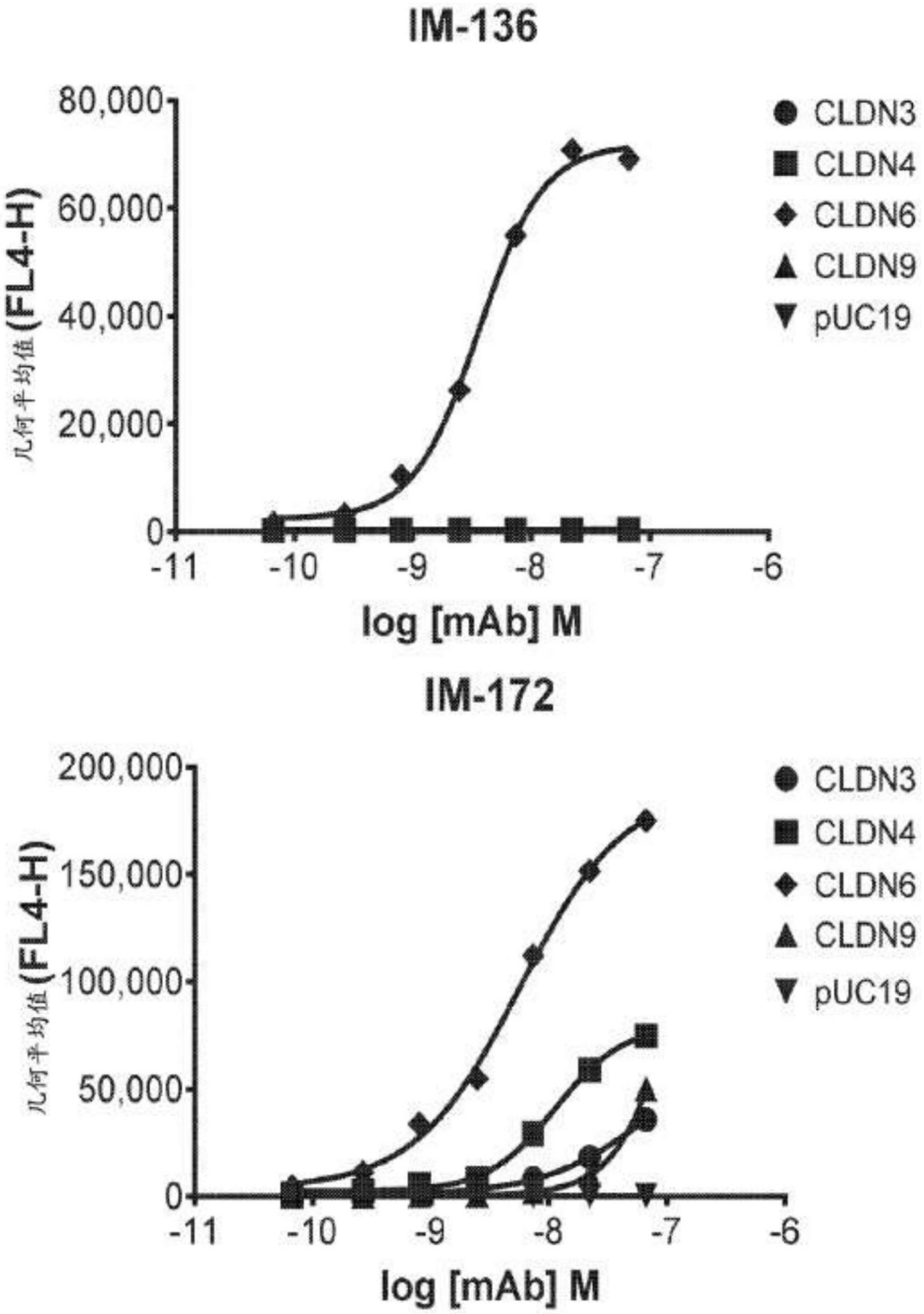

IM-136
80,000
60,000
40,000
20,000
0
几何平均值(FL4-H)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [mAb] M
CLDN3
CLDN4
CLDN6
CLDN9
pUC19
IM-172
200,000
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值(FL4-H)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [mAb] M
CLDN3
CLDN4
CLDN6
CLDN9
pUC19

图2

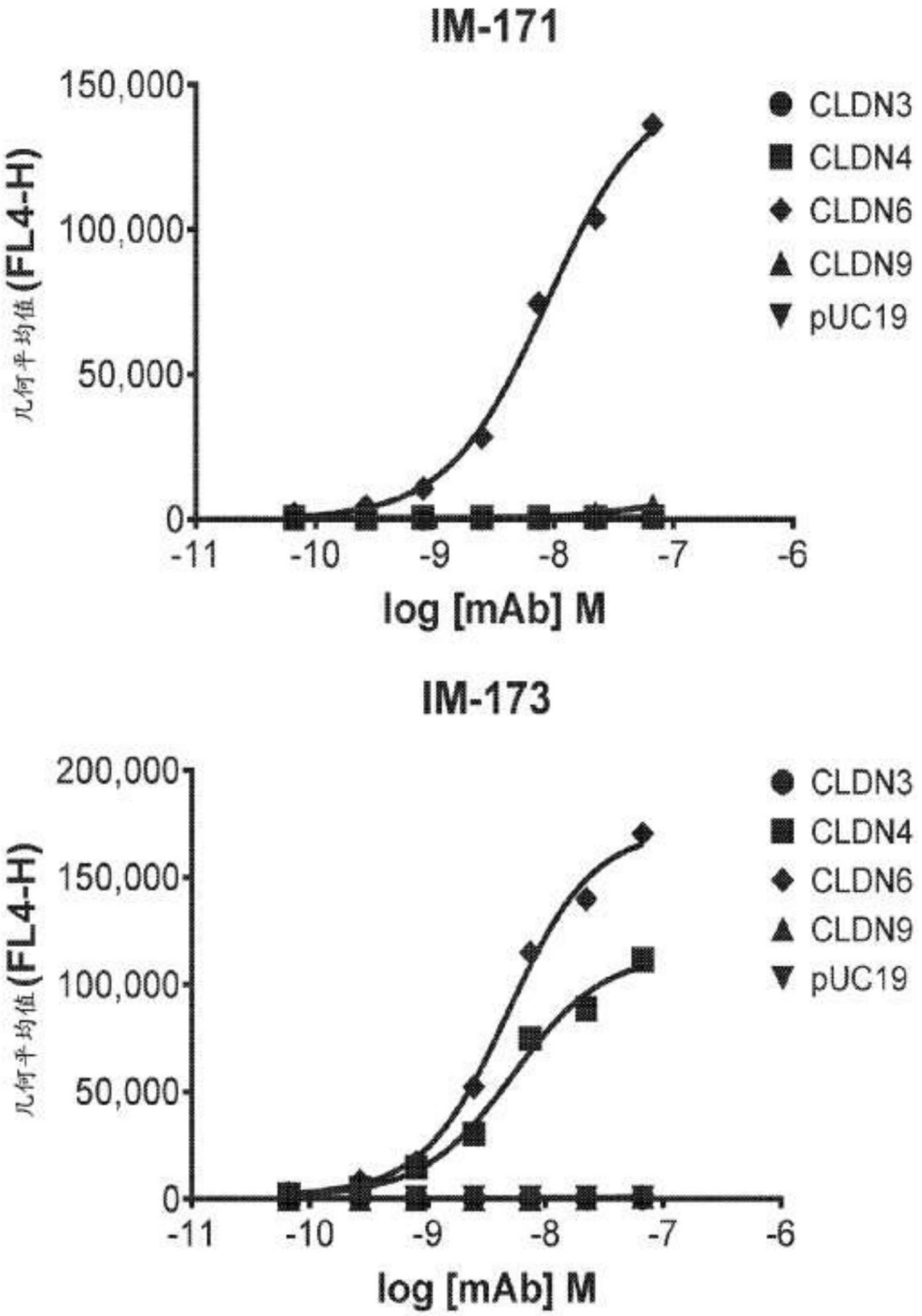

IM-171
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值(FL4-H)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [mAb] M
CLDN3
CLDN4
CLDN6
CLDN9
pUC19
IM-173
200,000
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值(FL4-H)
-11
-10
-9
-8
-7
-6
log [mAb] M
CLDN3
CLDN4
CLDN6
CLDN9
pUC19

图2续

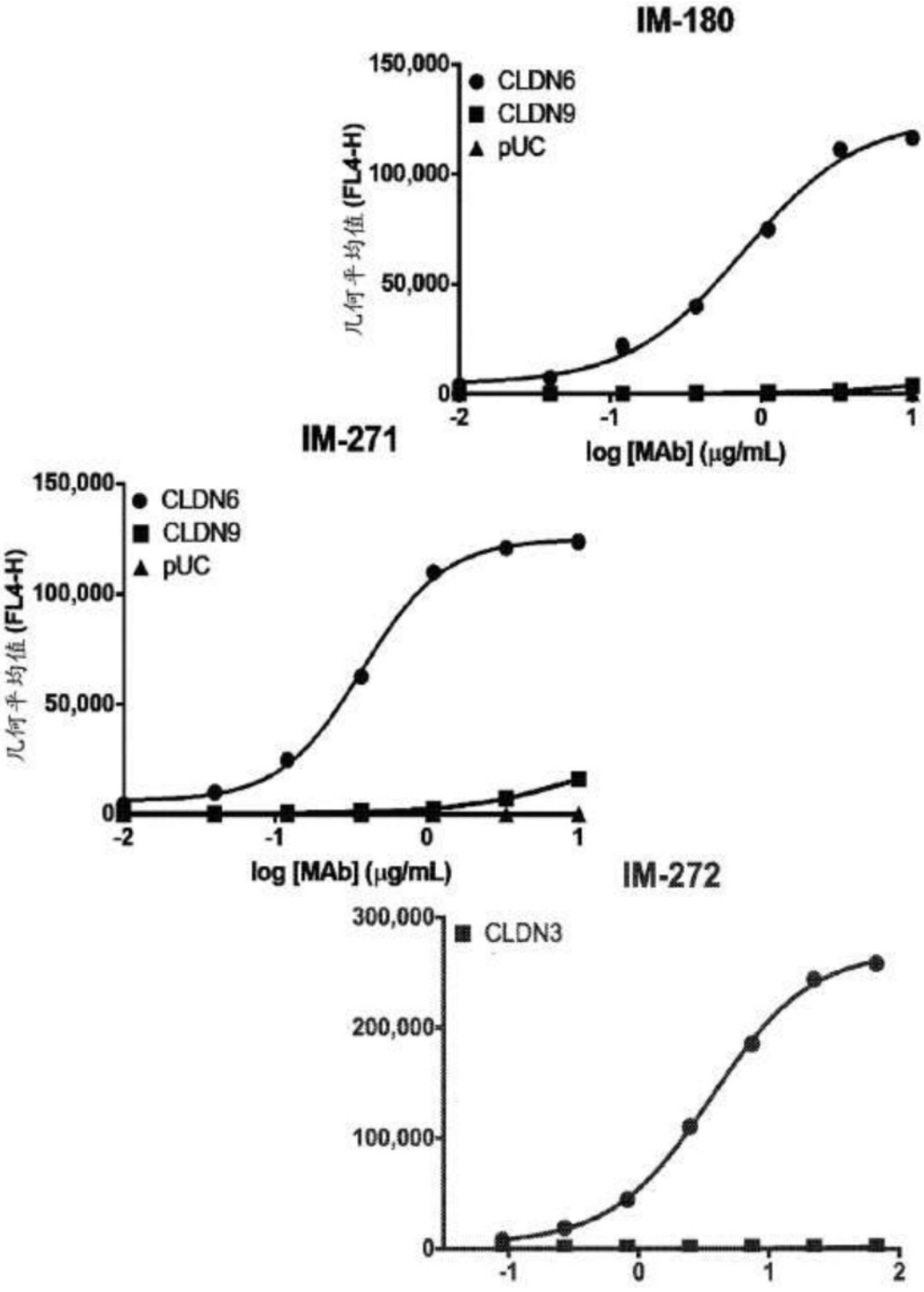

IM-180
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值 (FL4-H)
CLDN6
CLDN9
pUC
-2
-1
0
1
log [MAb] (μg/mL)
IM-271
150,000
100,000
50,000
0
几何平均值 (FL4-H)
CLDN6
CLDN9
pUC
-2
-1
0
1
log [MAb] (μg/mL)
IM-272
300,000
200,000
100,000
0
CLDN3
-1
0
1
2

图3

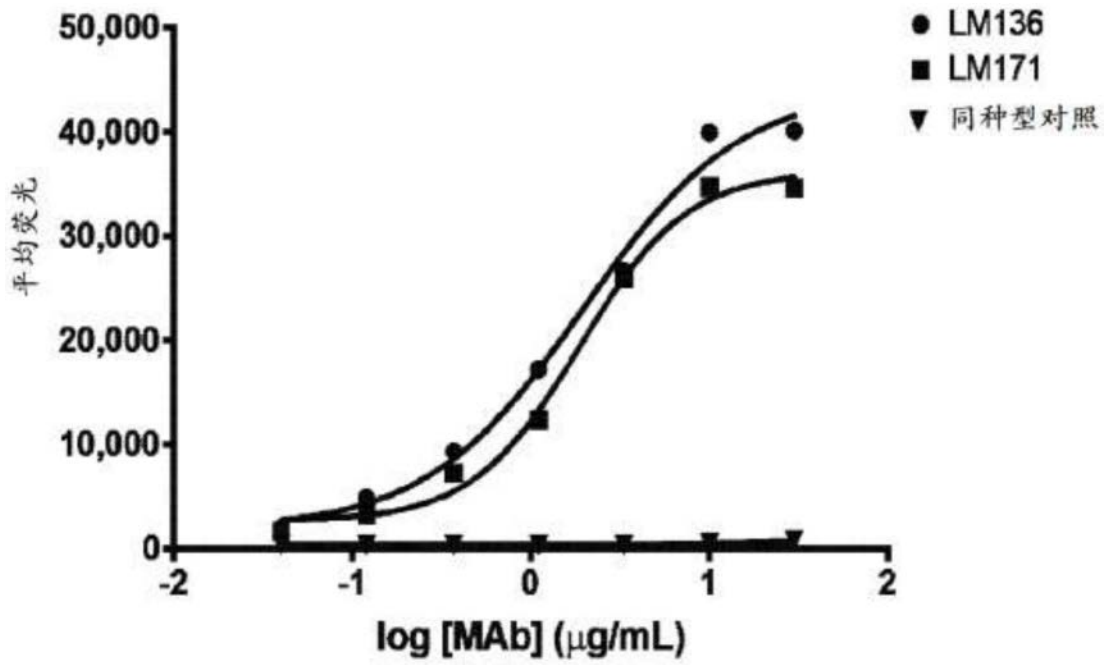

50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
平均荧光
-2
-1
0
1
2
log [MAb] (μg/mL)
LM136
LM171
同种型对照

图4

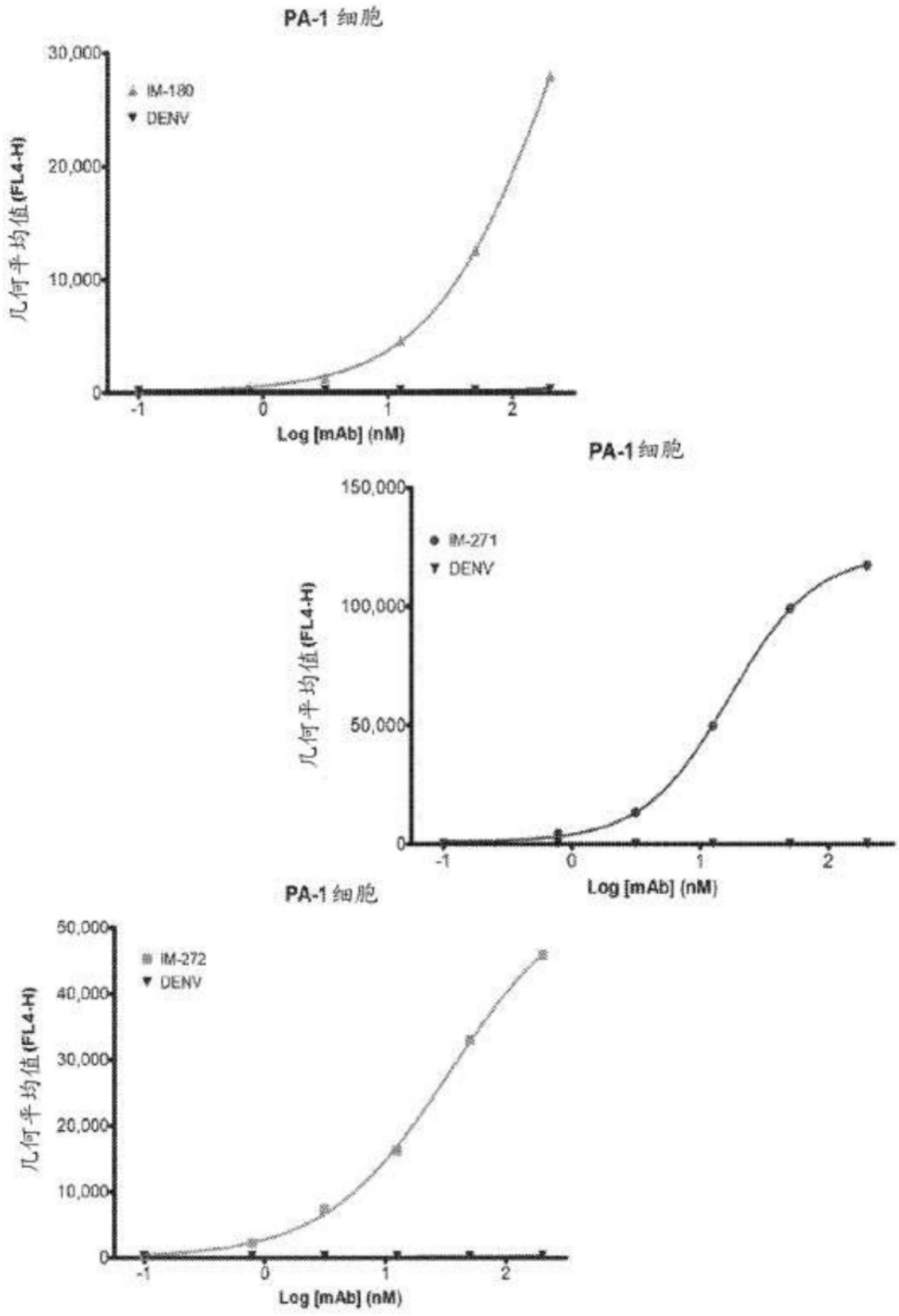

PA-1 细胞
30,000
20,000
10,000
0
IM-180
DENV
几何平均值(FL4-H)
-1
0
1
2
Log [mAb] (nM)
PA-1 细胞
150,000
100,000
50,000
0
IM-271
DENV
几何平均值(FL4-H)
-1
0
1
2
Log [mAb] (nM)
PA-1 细胞
50,000
40,000
30,000
20,000
10,000
0
IM-272
DENV
几何平均值(FL4-H)
-1
0
1
2
Log [mAb] (nM)

图5

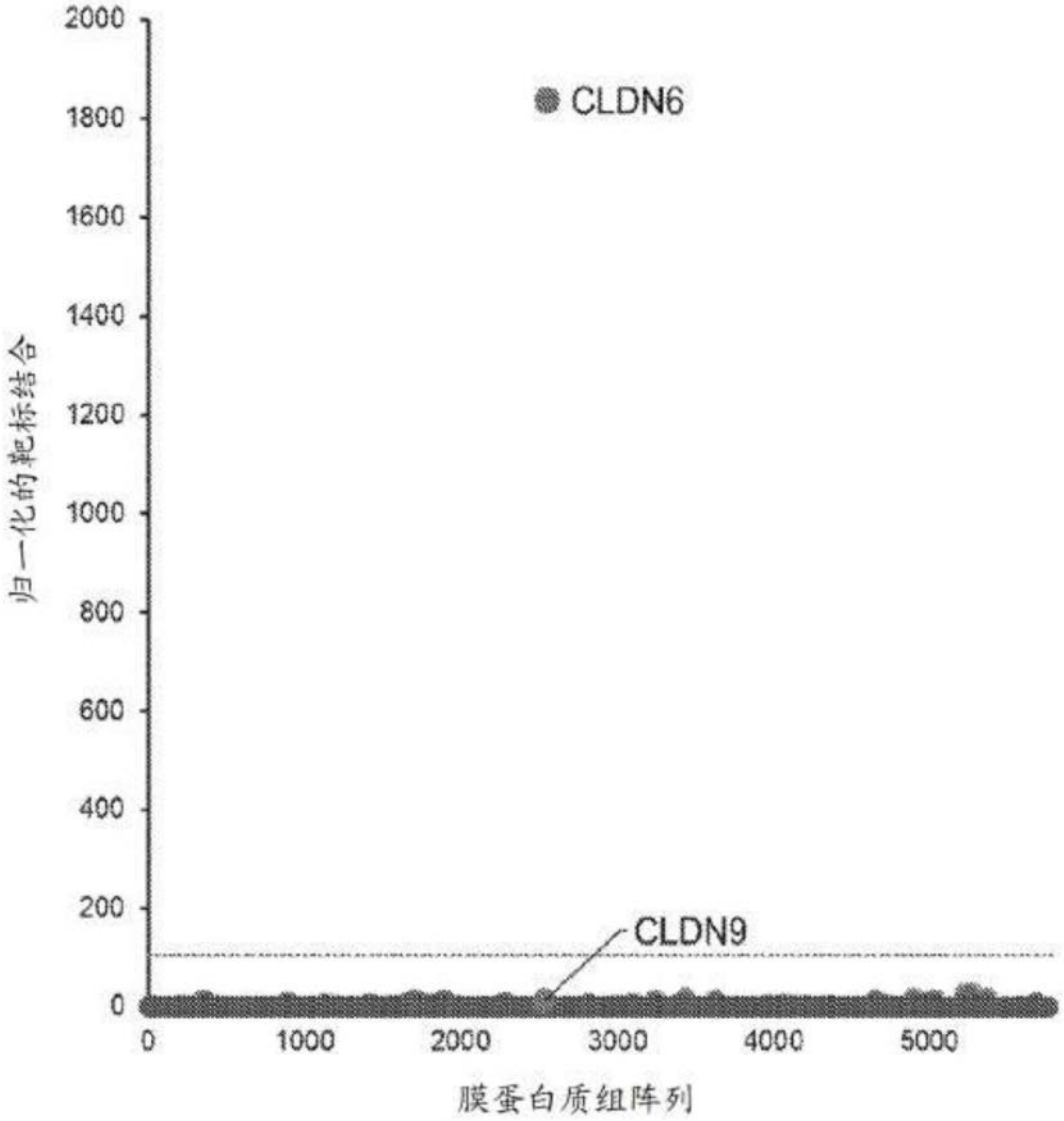

2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
归一化的靶标结合
CLDN6
CLDN9
0
1000
2000
3000
4000
5000
膜蛋白质组阵列

图6

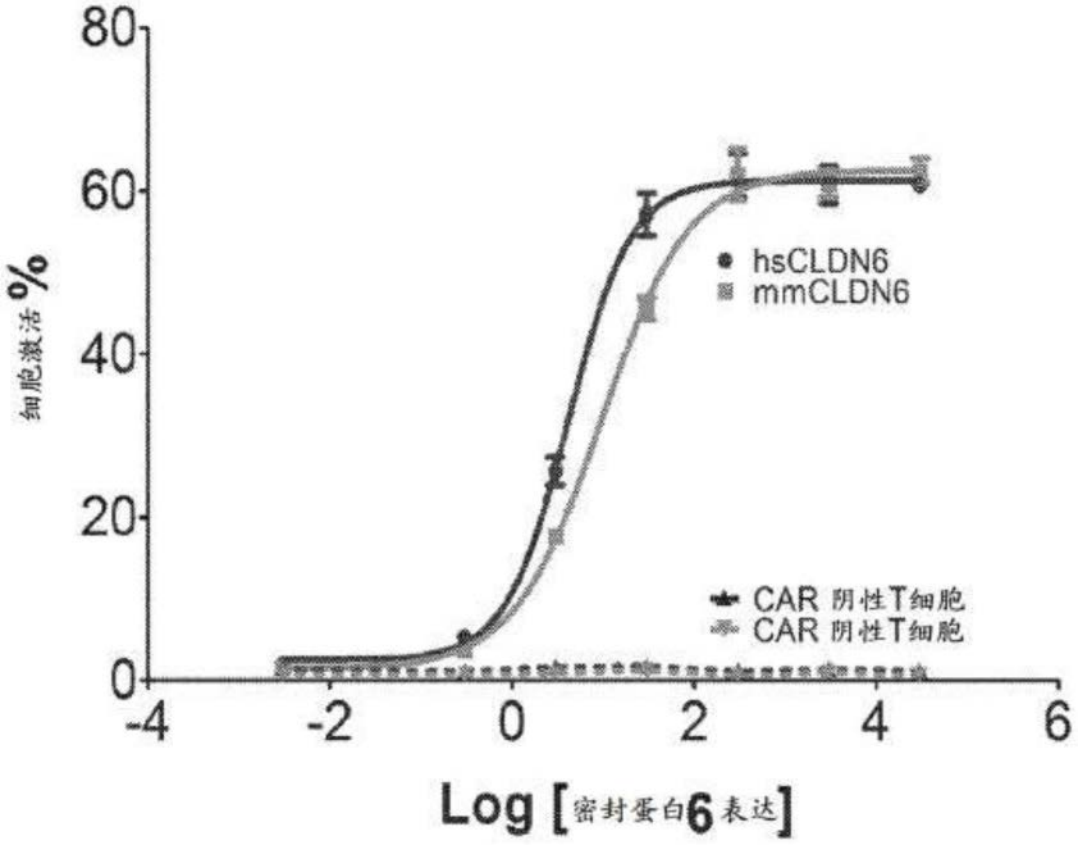

80
60
40
20
0
细胞激活%
hsCLDN6
mmCLDN6
CAR 阴性T细胞
CAR 阴性T细胞
-4
-2
0
2
4
6
Log [密封蛋白6表达]

图7

结合反应性(WT%)						
突变	3001-D5 MAb	LM136 MAb	LM171 MAb	LM172 Fab	LM173 MAb	3656 MAb
T33A	356.9 (20)	202.4 (128)	22.8 (4)	71.3 (38)	116.2 (12)	130.6 (2)
N38A	57.2 (7)	78.4 (37)	22.4 (12)	3.1 (30)	86.0 (6)	90.3 (8)
V45A	12.3 (1)	85.0 (35)	88.4 (36)	250.0 (101)	76.1 (10)	108.7 (2)
E48A	11.1 (1)	5.3 (7)	0.9 (1)	-10.7 (34)	-0.5 (2)	151.3 (9)
Y67A	5.9 (2)	44.2 (14)	97.2 (11)	-4.0 (26)	28.8 (5)	167.6 (39)
D68A	235.2 (74)	10.2 (6)	93.7	563.4 (482)	89.6 (4)	120.1 (33)
P74A	27.7 (4)	26.5 (11)	37.5 (16)	-0.1 (16)	147.1 (32)	164.0 (12)
D76A	49.2 (17)	17.9 (1)	6.0 (1)	2.2 (19)	76.8 (11)	64.3 (0)
Q78A	22.0 (0)	170.0 (42)	150.7 (106)	69.2 (52)	143.9 (20)	130.6 (36)
D146A	61.4 (21)	91.0 (7)	57.6 (1)	10.3 (13)	119.2 (23)	113.0 (6)
V152A	121.1 (41)	134.7 (86)	128.7 (46)	17.5 (36)	58.2 (10)	106.9 (22)
A153S	151.4	134.6 (58)	24.0 (16)	107.6 (80)	113.3 (11)	105.2 (1)
E154A	45.1 (20)	142.6 (51)	4.0 (0)	18.7 (22)	133.8 (27)	101.6 (36)
Q156A	179.2 (52)	190.5 (85)	102.5 (11)	2.0 (44)	0.9 (6)	150.9 (24)
Q156L	126.0 (64)	41.7 (26)	10.0 (3)	-11.8 (35)	10.7 (8)	72.5 (4)
R158A	82.0 (14)	1.3 (1)	1.3 (0)	1.3 (29)	3.6 (1)	167.4 (10)

图8