



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118978594 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 19

(21) 申请号 202410622919.8

(22) 申请日 2018.07.30

(30) 优先权数据

62/539,527 2017.07.31 US

(62) 分案原申请数据

201880064027.3 2018.07.30

(71) 申请人 翠舒拉治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 V·索罗斯 M·科瓦连科

J·柯宾 C·比尔斯

P·F·韦德布姆 J·R·瓦菲尔德

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 张小勇

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 37/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

G01N 33/566 (2006.01)

权利要求书9页 说明书144页

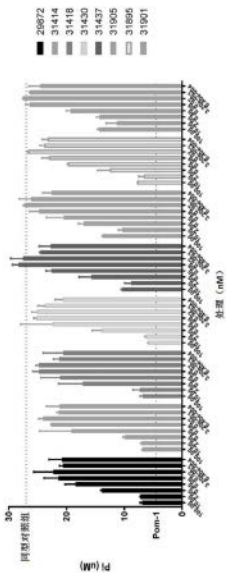
序列表(电子公布) 附图32页

(54) 发明名称

抗CD39抗体、包含抗CD39抗体的组合物和使用抗CD39抗体的方法

(57) 摘要

本发明提供了与CD39及其异构体及同源物选择性结合的抗体,以及包含所述抗体的组合物。本发明还提供了使用所述抗体的方法,诸如治疗方法和诊断方法。



1. 抗原结合蛋白质,其与人CD39 (hCD39) 特异性结合且能够做到下列1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18项:

- a) 抑制CD39与ATP结合;
- b) 抑制CD39将ATP转化为ADP和/或将ADP转化为AMP;
- c) 降低CD39对ATP或ADP的亲合性;
- d) 抑制或阻碍ADP或AMP自CD39释放;
- e) 阻碍或抑制CD39的持续进行性 (processivity);
- f) 抑制血小板聚集;
- g) 降低磷酸盐、ADP、AMP、和/或腺苷的水平,和/或增加ATP的水平;
- h) 增加T效应细胞功能;
- i) 降低调节性T细胞在组织中或在循环中的数目;
- j) 抑制调节性T细胞或调节性T细胞活性;
- k) 增加B细胞功能;
- l) 增加抗原呈递细胞功能;
- m) 抑制肿瘤细胞上的CD39功能;
- n) 抑制处理来自磷酸化类异戊二烯、磷酸化维生素B代谢物、和/或磷酸化核黄素中的至少一种磷抗原 (phospho-antigen);
- o) 降低或预防选自MAIT细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的磷抗原特异性T细胞的激活;
- p) 抑制血管生成;
- q) 增加经刺激的CD4⁺和CD8⁺T细胞的增生;
- r) 增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2、和/或IL-1 β 。

2. 根据权利要求1所述的抗原结合蛋白质,其中所述抗原结合蛋白质具有下列1、2、3、4、5、6或7项特征:

- a) 是单克隆抗体;
- b) 是人抗体、人源化抗体、或嵌合抗体;
- c) 是双特异性抗体、多特异性抗体、双体抗体 (diabody)、或多价抗体;
- d) 是属于IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、或IgM型;
- e) 是抗原结合抗体片段;
- f) 是Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、或Fv片段;和/或
- g) 是单链抗体、单结构域抗体、或纳米抗体 (nanobody)。

3. 药物组合物,其包含有效量的抗体,所述抗体与hCD39结合且具有下列1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16项特征:

- a) 阻断或降低ATP水解为ADP和/或ADP水解为AMP,根据下列至少一项确定:(i) 磷酸盐释放 (Pi) 降低, (ii) ATP水平增加,和 (iii) ADP、AMP、和/或腺苷水平降低;
- b) 增加T效应细胞活性;
- c) 抑制调节性T细胞或降低调节性T细胞活性;
- d) 降低调节性T细胞在组织中或在循环中的数目;
- e) 增加B细胞功能;
- f) 增加抗原呈递细胞功能;

- g) 抑制肿瘤细胞上的CD39功能;
 - h) 阻断或抑制处理来自磷酸化类异戊二烯、磷酸化维生素B代谢物、和磷酸化核黄素中的至少一种磷抗原;
 - i) 降低或预防选自MAIT细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的磷抗原特异性T细胞的激活;
 - k) 抑制血管生成;
 - l) 降低对ATP和/或ADP的亲合性;
 - m) 抑制CD39释放ADP或AMP;
 - n) 阻碍或抑制CD39的持续进行性 (processivity);
 - o) 抑制血小板聚集;
 - p) 增加经刺激的CD4⁺和CD8⁺T细胞的增生;
 - r) 增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2、和/或IL-1 β 。
4. 药物组合物,其包含权利要求1或2所述的抗原结合蛋白质。
5. 根据权利要求4所述的药物组合物,其进一步包含有效量的下列至少之一:
- a) 抗PD-1抗体,
 - b) 抗PD-L1抗体,
 - c) 抗CD73抗体,
 - d) 抗CD38抗体,
 - e) 抗A2A受体抗体,
 - f) 抗A2B受体抗体,
 - g) 抗A2A/A2B双重受体抗体、或其任何组合,或
 - h) 小分子抑制剂,
- 或其组合。
6. 根据权利要求4或5所述的药物组合物,其进一步包含下列之一或两者:
- a) 抑制性受体或配体的抗体,和/或
 - b) 共刺激受体或配体的抗体,
- 或其组合。
7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中,
- (i) 所述抑制性受体或配体是CTLA-4、PD-L2、LAG-3、Tim3、神经突起因子 (neuritin)、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、HHLA2、ILT2、ILT3、ILT4、HLA-G、HLA-C、和/或杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 中的至少一种,和/或
 - (ii) 所述共刺激受体或配体是OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3、和/或CD83中的至少一种。
8. 根据权利要求7所述的药物组合物,其中所述共刺激受体或配体LFA-1进一步包含LFA-1 β 链CD18、和/或LFA-1 α 链CD11a。
9. 根据权利要求1所述的抗原结合蛋白质,其中所述抗原结合蛋白质具有下列特征中的一种或多种:
- a) 以小于约20nM的KD与人CD39多肽或其变体结合;
 - b) 以小于约200nM的KD与食蟹猕猴 (cyno) CD39多肽或其变体结合;

- c) 以小于约200nM的KD与鼠 (murine) CD39多肽或其变体结合;或
- d) a)、b) 和c) 中至少2项的组合。

10. 抗原结合蛋白质, 其与参考抗原结合蛋白质竞争与人CD39结合或其能够与参考抗原结合蛋白质竞争与人CD39结合, 其中所述参考抗原结合蛋白质是权利要求1所述的抗原结合蛋白质。

11. 抗原结合蛋白质, 其与人CD39结合或其能够与参考抗原结合蛋白质竞争与人CD39结合, 其中所述参考抗原结合蛋白质与人CD39多肽上SEQ ID NO:249的位置143至158或274至277处的表位结合, 包括但不限于单独的D150、E153、R154或N99, 或与D150、E153、R154的组合, 或其任何组合。

12. 根据权利要求10或11所述的抗原结合蛋白质, 其中所述抗原结合蛋白质与所述参考抗体交叉竞争与人CD39结合或能够交叉竞争与人CD39结合。

13. 根据权利要求1所述的抗原结合蛋白质, 其包含人重链恒定区或片段、或其变体, 其中所述恒定区变体包含来自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218所示的任何序列的至多20个经保守修饰的氨基酸置换。

14. 能够与人CD39 (hCD39) 结合的分离的抗体分子, 其包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), VH和/或VL包含下列1、2、3、4、5或6项:

- a) VHCDR1, 其具有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:45所示的序列,
- b) VHCDR2, 其具有SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:81所示的序列,
- c) VHCDR3, 其具有SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109所示的序列,
- d) VLCDR1, 其具有SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124所示的序列,
- e) VLCDR2, 其具有SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140所示的序列, 和
- f) VLCDR3, 其具有SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166所示的序列。

15. 能够与人CD39 (hCD39) 结合的分离的抗体分子, 其包含重链可变区 (VH) 和轻链可变区 (VL), 所述VH包含:

- a) VHCDR1, 其具有SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:45所示的序列,
- b) VHCDR2, 其具有SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:81所示的序列, 和
- c) VHCDR3, 其具有SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109所示的序列; 和

所述VL包含:

- a) VLCDR1, 其具有SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124所示的序列,
- b) VLCDR2, 其具有SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140所示的序列, 和
- c) VLCDR3, 其具有SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166所示的序列。

16. 分离的核酸, 其编码权利要求1、14或15所述的抗原结合蛋白质。

17. 表达载体, 其包含权利要求16所述的核酸。

18. 原核或真核宿主细胞, 其包含权利要求17所述的载体。

19. 溶瘤病毒, 其编码权利要求16或17所述的核酸。

20. 生成重组蛋白质的方法, 所述方法包含以下步骤: 在原核或真核宿主细胞中表达权利要求16所述的核酸, 和从所述细胞或所述细胞培养上清液回收所述蛋白质。

21. 治疗患有癌症、慢性感染、或炎症疾病的受试者的方法, 所述方法包含以下步骤: 向所述受试者施用包含有效量的权利要求1所述的抗原结合蛋白质的药物组合物或权利要求

3所述的药物组合物。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述癌症是实体癌症(solid cancer)。

23. 根据权利要求21所述的方法,其中所述癌症是血液学癌症。

24. 在有需要的受试者中调节免疫系统功能的方法,所述方法包含以下步骤:在使得所述免疫系统受到调节的条件下,使所述受试者的免疫细胞群与包含有效量的权利要求1所述的抗原结合蛋白质的药物组合物接触。

25. 在有需要的受试者中诱导或增强免疫应答的方法,所述方法包含向所述受试者施用包含抗原结合蛋白质的药物组合物的步骤,其中所述免疫应答是针对肿瘤抗原产生的。

26. 根据权利要求24或25所述的方法,其中所述受试者是人受试者。

27. 根据权利要求25所述的方法,其中所述抗原结合蛋白质包含双特异性抗体或复合抗原结合蛋白质。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述抗原结合蛋白质、所述双特异性抗体或所述复合抗原结合蛋白质是以足以在所述受试者中达成下列1、2、3、4、5、6或7项的量进行施用:

- a) 减少靶细胞群中CD39 ATP酶活性;
- b) 减少调节性T细胞对效应T细胞活性的抑制;
- c) 减少调节性T细胞的水平;
- d) 激活效应T细胞;
- e) 诱导或增强效应T细胞增生;
- f) 抑制肿瘤生长;和/或
- g) 诱导肿瘤消退。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述靶细胞群包含T细胞类、B细胞类、单核细胞类、巨噬细胞类、树突细胞类、髓系来源抑制性细胞类、和/或肿瘤细胞类。

30. 根据权利要求25所述的方法,其中所述方法进一步包含下列一项或多项:

- a) 施用化疗法;
- b) 施用放射疗法;和/或
- c) 施用一种或多种附加治疗剂。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包含一种或多种免疫刺激剂。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含免疫细胞的抑制性受体的拮抗剂。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述抑制性受体是CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、Tim3、神经突起因子、BTLA、CECAM-1、CECAM-5、VISTA、LAIR1、CD160、2B4、TGF-R、和/或杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)中的至少一种。

34. 根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含免疫细胞的共刺激受体的激动剂。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述共刺激受体是OX40、CD2、CD27、CD28、ICAM-1、LFA-1、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD28、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKP80、CD160、B7-H3、或CD83配体。

36. 根据权利要求35所述的方法,其中所述共刺激受体或配体LFA-1进一步包含LFA-1 β

链CD18和/或LFA-1 α 链CD11a。

37.根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含细胞因子。

38.根据权利要求37所述的方法,其中所述细胞因子是IL-2、IL-5、IL-7、IL-12、IL-15、和/或IL-21中的至少一种。

39.根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含溶瘤病毒。

40.根据权利要求39所述的方法,其中所述溶瘤病毒是单纯疱疹病毒、水泡性口炎病毒、腺病毒、新城疫病毒、牛痘病毒、或马拉巴病毒(maraba virus)。

41.根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含嵌合抗原工程化T细胞。

42.根据权利要求31所述的方法,其中所述一种或多种免疫刺激剂包含双特异性或多特异性T细胞定向抗体。

43.根据权利要求25所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包含至少一种免疫抑制剂的阱(trap)。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述至少一种免疫抑制剂的阱包含抗TGF- β 抗体, TGF β 受体阱, 抗IL-10抗体和/或抗IL-10受体阱, 和/或抗IL-35抗体阱和/或抗IL-35受体阱中的至少一种。

45.根据权利要求3-44任一项所述的方法,其中施用所述药物组合物导致诱导或增强T效应细胞增生,或调节所述T细胞中的I- κ B和/或NF- κ B,或调节所述T细胞中的CD39活性,或T效应细胞中的T细胞受体诱导的信号传导,或其组合。

46.筛选测试化合物的方法,所述测试化合物包含能够抑制CD39活性的权利要求1所述的抗原结合蛋白质,所述方法包含下列步骤:

使含有CD39的测试样本与测试化合物接触;

比较所述测试样本与对照样本的活性;

通过与所述对照样本相比,所述测试样本中CD39活性降低,表明所述化合物为抑制CD39活性的化合物。

47.根据权利要求46所述的方法,其中所述对照样本包含不与测试化合物接触的样本。

48.能够与人CD39(hCD39)结合的分离的抗体分子,其包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

VH包含以下至少之一:

a) VHCDR1,其具有与SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:45所示序列具有至少90%同一性的氨基酸序列,

b) VHCDR2,其具有与SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:81所示序列具有至少90%同一性的氨基酸序列,和

c) VHCDR3,其具有与SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109所示序列具有至少90%同一性的氨基酸序列;和

VL包含以下至少之一:

a) VLCDR1,其具有与SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124所示序列具有至少90%同一性的氨基酸序列,

b) VLCDR2,其具有与SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140所示序列具有至少90%同一性的

氨基酸序列,和

c) VLCDR3,其具有与SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166所示序列具有至少90%同一性的氨基酸序列。

49.能够与人CD39(hCD39)结合的分离的抗体分子,其包含重链可变区(VH)和轻链可变区(VL),

VH包含以下至少之一:

a) VHCDR1,其具有与SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:45所示序列同源的氨基酸序列,

b) VHCDR2,其具有与SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:81所示序列同源的氨基酸序列,和

c) VHCDR3,其具有与SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109所示序列同源的氨基酸序列;和

VL包含以下至少之一:

a) VLCDR1,其具有与SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124所示序列同源的氨基酸序列,

b) VLCDR2,其具有与SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140所示序列同源的氨基酸序列,和

c) VLCDR3,其具有与SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166所示序列同源的氨基酸序列。

50.能够与人CD39(hCD39)结合的分离的抗体分子,其包含重链和轻链,所述重链包含一个或多个分子,所述一个或多个分子具有由下列之一组成的序列:SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:257、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:261、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:293、或SEQ ID NO:295,和所述轻链包含一个或多个分子,所述一个或多个分子具有由下列之一组成的序列:SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:278、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:294、或SEQ ID NO:296。

51.能够与人CD39(hCD39)结合的分离的抗体分子,其包含重链和轻链,

a) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:255组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:256组成的序列;

b) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:257组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:258组成的序列;

c) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:259组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:260组成的序列;

d) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:261组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:262组成的序列;

e) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:263组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:264组成的序列;

f) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:265组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:266组成的序列;

g) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:267组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:268组成的序列;

h) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:269组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:270组成的序列;

i) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:271组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:272组成的序列;

j) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:273组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:274组成的序列;

k) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:275组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:276组成的序列;

l) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:277组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:278组成的序列;

m) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:279组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:280组成的序列;

n) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:281组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:282组成的序列;

o) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:283组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:284组成的序列;

p) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:285组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:286组成的序列;

q) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:287组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:288组成的序列;

r) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:289组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:290组成的序列;

s) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:291组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:292组成的序列;

t) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:293组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:294组成的序列;或

u) 所述重链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:295组成的序列,和所述轻链包含一个或多个分子,各分子具有由SEQ ID NO:296组成的序列。

52. 分离的核酸,其编码权利要求48-51任一项所述的抗原结合蛋白质。

53. 能够与人CD39(hCD39) 结合的分离的抗体分子,其包含重链可变区(VH) 和轻链可变区(VL), VH和/或VL包含下列1、2、3、4、5或6项:

a) VHCDR1序列,其包含:

(i) 由共有序列 (consensus sequence) S-Y- Δ_3 -M- Δ_5 定义的卡巴 (Kabat) CDRH1序列 (SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:44至SEQ ID NO:45), 其中 Δ_3 是E、F、Q或Y, 和 Δ_5 是H或Y;

(ii) 由共有序列 θ_1 - θ_2 - θ_3 -I-S定义的卡巴 (Kabat) CDR-H1序列 (SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:37), 其中 θ_1 是A、H、K、L、S或W; θ_2 是L、M、N或T; 和 θ_3 是A或P;

(iii) 由共有序列 η_1 -Y- η_3 -I-S定义的卡巴 (Kabat) CDR-H1序列 (SEQ ID NO:38至SEQ ID NO:41), 其中 η_1 是S、K、N或R, 和 η_3 是A或G;

(iv) 由共有序列G-Y-T-F- Ω_5 -S-Y定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H1序列 (SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:2、和SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:6), 其中 Ω_5 是T、K、Q、F或V;

(v) 由共有序列G-G-T-F- v_5 - v_6 -Y定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H1序列 (SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:22、和SEQ ID NO:24), 其中 v_5 是S、G或E, 和 v_6 是S、K、R或S; 或

(vi) 由共有序列G-G-T-F- κ_5 - κ_6 - κ_7 定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H1共有序列 (SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:16), 其中 κ_5 是S、Q、P或A; κ_6 是S、K、H、L、A或W; 和 κ_7 是Y、L、T、N或M,

b) VHCDR2序列, 其包含:

(i) 由共有序列 ϵ_1 -I-N-P- ϵ_5 - ϵ_6 -G-S-T- ϵ_{10} -Y-A-Q-K-F-Q-G定义的卡巴 (Kabat) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:66、和SEQ ID NO:68), 其中 ϵ_1 是K、S、R或V; ϵ_5 是L、R或S; ϵ_6 是G或V; 和 ϵ_{10} 是S或W;

(ii) 由共有序列G-I- α_3 - α_4 - α_5 - α_6 -G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G定义的卡巴 (Kabat) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:69至SEQ ID NO:72), 其中 α_3 是I或L、或不存在; α_4 是P或不存在; 和 α_5 是I、G或R; 和 α_6 是A、F或G;

(iii) 由共有序列 β_1 -I-I-P- β_5 - β_6 -G- β_8 -A-N-Y-A-Q-K-F-G-Q定义的卡巴 (Kabat) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:74、和SEQ ID NO:76至SEQ ID NO:79), 其中 β_1 是S或G; β_5 是I、E、S或T; β_6 是F、I或S; 和 β_8 是I或T;

(iv) 由共有序列N-P- ϵ_5 - ϵ_6 -G-S-T定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:48), 其中 ϵ_5 是L、R或S, 和 ϵ_6 是G或V;

(v) 由共有序列 α_3 - α_4 - α_5 - α_6 -G-T-A定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:51至SEQ ID NO:54), 其中 α_3 是I或L、或不存在; α_4 是P或不存在; 和 α_5 是I、G或R; 和 α_6 是A、F或G; 或

(vi) 由共有序列I-P- β_5 - β_6 -G- β_8 -A定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H2序列 (SEQ ID NO:56至SEQ ID NO:60), 其中 β_5 是I、E、S或T; β_6 是F、I或S; 和 β_8 是I或T,

c) VHCDR3序列, 其包含:

(i) 由共有序列G-K-R-E-G-G-T-E-Y-L-R- y_{12} 定义的CDR-H3序列 (SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:86), 其中 y_{12} 是H、K、S、N或V;

(ii) 由共有序列E-S-G- Φ_4 -Y-R-D-H-R-L- Φ_{11} -V定义的CDR-H3序列 (SEQ ID NO:94至SEQ ID NO:96), 其中 Φ_4 是G或T, 和 Φ_{11} 是D或G; 或

(iii) 由共有序列G-G-A-K-Y-A- ϑ_7 - ϑ_8 - ϑ_9 -G-M-D-V定义的CDR-H3序列 (SEQ ID NO:87至SEQ ID NO:93), 其中 ϑ_7 是S、V、G或R; ϑ_8 是T、Q、K、G或R; 和 ϑ_9 是Y、H、L或W,

d) VLCDR1序列, 其包含:

(i) 由共有序列 ϕ_1 -A-S- ϕ_4 - ϕ_5 -V- ϕ_7 - ϕ_8 - ϕ_9 -Y-L-A定义的CDR-L1序列 (SEQ ID NO:1101至SEQ ID NO:114), 其中 ϕ_1 是E、K或R; ϕ_4 是Q或E; ϕ_5 是S或Y; ϕ_7 是S或A; ϕ_8 是S或Y; 和 ϕ_9 是D或S;

(ii) 由共有序列 ϕ_1 -A-S-Q- ϕ_5 - ϕ_6 - ϕ_7 - ϕ_8 - ϕ_9 -L- ϕ_{11} 定义的CDR-L1序列 (SEQ ID NO:118、和SEQ ID NO:120至SEQ ID NO:123), 其中 ϕ_1 是Q或R1; ϕ_5 是D或S; ϕ_6 是I或V; ϕ_7 是G或S; ϕ_8 是N、R或S; ϕ_9 是N、Y或W; 和 ϕ_{11} 是A或N; 或

(iii) 由共有序列K-S-S- Γ_4 -S-V-L- Γ_8 -S- Γ_{10} -N-N-K-N-Y-L-A定义的CDR-L1序列 (SEQ ID NO:115至SEQ ID NO:117), 其中 Γ_4 是Q、R或K; Γ_8 是F或Y; 和 Γ_{10} 是S或N,

e) VLCDR2序列,其包含:

(i) 由共有序列 Ψ_1 -A-S- Ψ_4 -R- Ψ_6 - Ψ_7 定义的CDR-L2序列 (SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:136), 其中 Ψ_1 是G或Y, Ψ_4 是S或N; Ψ_6 是A或H; 和 Ψ_7 是T、Y或N;

(ii) 由共有序列D-A-S- χ_4 -R-A-T定义的CDR-L2序列 (SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:139), 其中 χ_4 是N或K; 或

(iii) 由共有序列W-A-S-T-R- σ_6 -S定义的CDR-L2序列 (SEQ ID NO:131、和SEQ ID NO:133至SEQ ID NO:134), 其中 σ_6 是A、E或Q, 和

f) VLCDR3序列,其包含:

(i) 由共有序列Q-Q-Y- π_4 - π_5 - π_6 - π_7 -T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:147), 其中 π_4 是G、H或Y; π_5 是S、N、F、G或R; π_6 是S、Y、A、G或R; 和 π_7 是P、I或L;

(ii) 由共有序列Q-Q- λ_3 - λ_4 - λ_5 - λ_6 -P-T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:148至SEQ ID NO:150), 其中 λ_3 是R、F、H、S、L、D、Y或V; λ_4 是S、V、T、G、L、Y或N; λ_5 是N、L、F、K或V; 和 λ_6 是W、F、Y或L;

(iii) 由共有序列Q-Q-Y- ρ_3 - ρ_4 -W-P-L-T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:152), 其中 ρ_3 是N或L, 和 ρ_4 是N或L; 或

(iv) 由共有序列Q-Q- ω_3 - ω_4 - ω_5 - ω_6 -P- ω_8 -T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:153至SEQ ID NO:156), 其中 ω_3 是Y或F; ω_4 是Y或W; ω_5 是S、L、T或F; ω_6 是T、Y或F; 和 ω_8 是L或P。

抗CD39抗体、包含抗CD39抗体的组合物和使用抗CD39抗体的方法

本申请是CN201880064027.3的分案申请。

相关申请

[0001] 本申请要求于2017年7月31日提交的、美国临时专利申请号62/539,527的优先权，其通过引用其全部内容并入本申请。

发明领域

[0002] 本发明提供了对CD39具有结合特异性的抗体以及包含所述抗体的组合物，包括药物组合物、诊断组合物和试剂盒。本发明还提供了使用抗CD39抗体用于治疗 and 诊断目的方法。

发明背景

[0003] CD39是将ATP磷酸水解以生成ADP及AMP的完整膜蛋白质。人CD39是510个氨基酸的蛋白质，具有7个可能的N-连接糖基化位点、11个半胱氨酸残基和2个跨膜区域。从结构上而言，其是由2个跨膜结构域、包含NH₂-及COOH-端区段的小型细胞质结构域、以及由5个高度保守性结构域所组成的大型细胞外疏水性结构域进行表征，所述高度保守性结构域称为腺苷三磷酸双磷酸酶保守性区域 (ACR) 1至5，其对于酶的分解代谢活性至关重要。CD39被定位在细胞表面时变得具有催化活性，且其糖基化对于蛋白质折叠、膜靶向、以及酶活性都很重要。

[0004] CD39组成性表达于脾脏、胸腺、肺脏及胎盘，且在這些组织中，其主要与内皮细胞和免疫细胞群诸如B细胞、天然杀伤 (NK) 细胞、树突细胞、朗格汉斯 (Langerhans) 细胞、单核细胞、巨噬细胞、系膜细胞、嗜中性粒细胞和调节性T细胞 (Treg) 有关。由于CD39连同其他酶将ATP、ADP及AMP降解为腺苷，因此CD39可被视为将ATP驱动的促炎免疫细胞活性转变为由腺苷介导的抗炎状态的免疫开关。

[0005] 在肿瘤环境中，癌症及免疫细胞可密切交互作用，通过释放支持肿瘤生长的免疫调节因子，从而产生免疫抑制环境。CD39的表达在许多实体肿瘤 (solid tumor) 中增加 (例如，结直肠癌、头颈癌、胰腺癌 (Kunzli et al., Am J Physiol, 2006, 292:223-230)、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、胃癌、肝细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌 (Li et al., Oncoimmunology, 2017, 6:6)、慢性淋巴细胞性白血病 (Pulte et al., Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(4): 367-372) 和淋巴瘤、黑色素瘤 (Dzhandzhugazyan et al., FEBS Letters, 1998, 430:227-230)、卵巢癌、以及前列腺癌等)，表示此酶涉及恶性病的发展及进展。CD39的调节剂可提供这些癌症类型的潜在疗法。

[0006] 肿瘤细胞与其微环境之间的交互作用对于肿瘤形成是重要的。CD39可通过抑制肿瘤特异性T细胞的激活、克隆扩增以及归巢，从而参与肿瘤免疫逃逸，损害由效应T淋巴细胞进行的肿瘤细胞杀灭。除了这些免疫调节角色以外，CD39可直接造成癌细胞生长、分化、入侵、迁移、转移及血管生成的调节。CD39对于血管生成的起始以及血管新生的进展均是重要

的。血管分布上的CD39介导小鼠黑色素瘤、肺及肝脏恶性病的模型中的血管生成过程。

[0007] CD39活性的调节剂还可提供用于治疗CD39病况的潜在治疗剂,这些病况包括但不限于自体免疫疾病和感染。具体而言,CD39活性的调节剂可提供疾病的潜在治疗剂,所述疾病诸如例如但不限于乳糜泻(Cook et al., American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2017, Article in Press)、结肠炎(Longhi et al., JCI Insight. 2017, 2 (9))、血栓性疾病(Marcus et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 1:9-16)、HIV感染(zur Wiesch et al., Journal of Virology, 2011, Feb:1287-1297)、HBV感染、HCV感染,以及炎性肠病(Friedman et al. PNAS, 2009, 106, 39:16788-16793)和克罗恩病(Bai et al., JImmunol, 2014, 3366-3377)。

发明摘要

[0008] 本发明提供了与CD39选择性结合的抗体。在一些实施方案,所述抗体结合人CD39。在一些实施方案,所述抗体还结合人CD39的同源物。

[0009] 在一些实施方案,所述抗体包含至少一个本发明提供的共有序列(consensus sequence)定义的CDR序列。在一些实施方案,所述抗体包含本发明提供的例示性CDR、 V_H 或 V_L 序列、本发明提供的重链或轻链、或其变体。在一些态样中,所述变体是具有一个或多个保守氨基酸置换的变体。

[0010] 本发明还提供了包含所述抗体的组合物和试剂盒。在一些实施方案,所述组合物是药物组合物。可使用任何合适的药物组合物。在一些实施方案,所述药物组合物是用于肠胃外给药的组合物。

[0011] 本发明还提供了使用本发明提供的抗CD39抗体的方法。在一些实施方案,所述方法是治疗方法。在一些实施方案,所述方法是诊断方法。在一些实施方案,所述方法是分析方法。在一些实施方案,所述方法是纯化和/或定量CD39的方法。

[0012] 在一些实施方案,所述抗体是用于治疗疾病或病况。在一些态样中,所述疾病或病况是选自癌症、自体免疫性疾病和感染。

附图简要说明

[0013] 图1提供显示抗huCD39抗体对重组人CD39细胞外结构域的单价亲和性的表格。此表提供了生物膜干涉法(ForteBio Octet)测定的抗CD39抗体与可溶性重组人CD39(ENTDP1)细胞外结构域(ECD)交互作用的结合动力学。抗CD39抗体被捕捉在抗人Fc传感器上并暴露于浓度范围为10至300纳摩尔的重组人CD39 ECD。动力学数据以简单1:1Langmuir结合模型进行全拟合,以产生缔合速率(k_{on})和解离速率(k_{off})值。平衡解离常数(K_D)是由自 k_{on} 和 k_{off} 值计算得到。

[0014] 图2A至E示出了人CD39细胞外结构域(ECD)抑制ATP和ADP酶分解代谢成Pi。最终浓度为10纳摩尔(A至D)或5纳摩尔(E)的重组人CD39与最终浓度为1微摩尔(A至D)或0.25微摩尔(E)的抗CD39 IgG于25mM Tris、5mM $CaCl_2$ 、pH 7.5中在室温下孵育2小时。添加ATP(500微摩尔)至反应并在37°C下孵育60分钟。反应中残余ATP水平是使用CellTiter-Glo测定法进行测定。数据值为2个重复的平均值。

[0015] 图2F示出了与表达人或食蟹猕猴CD39的CHO细胞结合的抗体。

[0016] 图3示出了与MEL-28(A)及721(B)细胞结合的抗体评估。抗CD39抗体(各抗体克隆编号在图中表明)经滴定为15至0.001 $\mu\text{g/ml}$ 。使用GraphPad Prism软件计算 EC_{50} 。此图表示三个独立实验。

[0017] 图4提供了短期ATP测定中驱动抑制MEL-28细胞上的CD39的ATP水解的抗体评估。图4A示出了当抗CD39抗体相较于非特异性小分子抑制剂POM-1及ARL的结果。抑制是通过降低磷酸释放(Pi)进行确定。数据表示至少10个独立实验。抗CD39抗体(各抗体克隆编号在图中表明)经滴定为15至0.001 $\mu\text{g/ml}$ 。 IC_{50} 值使用GraphPad Prism软件进行计算,参见图4B。进行三个独立实验。

[0018] 图5提供了当MEL-28细胞用CD39酶抑制剂处理时的定量说明。图5A示出了以抑制酶活性的抗CD39抗体的剂量滴定与MEL-28细胞孵育后的ATP水平评估。图5B提供了使用GraphPad Prism计算的 IC_{50} 值。进行至少三个独立实验。

[0019] 图6示出了评估抗体对MEL-28细胞的CD39酶活性的整夜抑制。图6A示出了抗CD39抗体(各编号表示如图中表明的独特克隆)经滴定为100nM至0.000610nM。图6B提供了使用GraphPad Prism软件计算的 IC_{50} 值。表示三个独立实验。

[0020] 图7示出了抗体与人及食蟹猕猴初代B细胞上的CD39结合测试的结果。在图7A中,将抗CD39抗体滴定至来自健康供体的纯化B细胞并用抗人IgG-PE二级抗体进行检测。 EC_{50} 是使用GraphPad Prism软件计算得到。在图7B中,将抗CD39抗体滴定至食蟹猕猴PBMC且使用抗人IgG-PE二级抗体进行检测。使用FlowJo软件分选B细胞并使用GraphPad Prism计算 EC_{50} 。

[0021] 图8阐述了评估抗体对初代人B细胞上的CD39活性的抑制。抗CD39抗体(各独特抗体克隆编号在图中表明)经滴定为100至0.00013nM。

[0022] 图9提供了对于初代人(a)及食蟹猕猴(b)单核细胞上的CD39活性的抑制评估。抗CD39抗体(各编号表示如图中表明的独特的抗体克隆编号)经滴定为100至0.00013nM并与单核细胞在ATP存在下进行孵育。由CD39处理ATP所释放的磷酸是使用孔雀绿(Malachite Green)测定法进行定量。

[0023] 图10示出了通过FACS确定的抗CD39抗体与纯化的人 $\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{dim}}$ Treg细胞的结合。将抗CD39抗体滴定至来自健康供体的纯化Treg细胞并用抗人IgG二级抗体进行检测。使用GraphPad Prism软件计算 EC_{50} 。

[0024] 图11示出了抗体抑制初代Treg CD39活性的能力的结果。将 $\text{CD24}^+\text{CD25}^+\text{CD127}^{\text{dim}}$ T调节性细胞与连续稀释的抗CD39抗体孵育并在添加外源性ATP后测试ATP酶活性。使用游离磷酸(Pi)作为CD39活性读出。

[0025] 图12示出了用抗CD39抗体处理增加在抗原回忆反应测定中对CMV肽有应答的 $\text{IFN}\gamma$ 产生 CD8^+ T细胞的百分比。

[0026] 图13示出了相较于基于Innate/Orega(BY-40v9)及Igenica(9-8B)生成的抗CD39抗体和其变体,抗体对于MEL-28(图13A)和人单核细胞(图13B)上的CD39活性的抑制评估。将抗CD39抗体如所示进行滴定并在ATP存在下孵育。由CD39处理ATP所释放的磷酸是使用孔雀绿测定法进行定量。

[0027] 图14A至图14G提供了抗体实例。图14A提供了与可溶性重组CD39 ECD及细胞性CD39结合但不抑制ATP酶活性且不与细胞性抑制剂竞争与ECD抑制剂结合的抗体实例。图14B提供了具有有限的抑制可溶性重组及细胞性CD39两者的ATP酶活性的能力且与其他细

胞性CD39抑制剂属于分开仓(bin)的抗体实例。图14C提供了抑制可溶性重组CD39 ECD的ATP酶活性但不抑制细胞性CD39且与其他CD39ECD抑制剂属于分开仓的抗体实例。图14D提供了抑制ECD和细胞性CD39的ATP酶活性且与其他CD39ECD和/或细胞性抑制剂属于分开仓的抗体实例。图14E提供了与CD39进行不同接触的抑制性抗体实例。图14E有两个表格,表1和表2。表1提供了与CD39进行不同接触的抑制性抗体实例。表2提供了与CD39的关键但不同的接触残基结合的抑制性抗体实例。图14F及图14G提供了FACS图,强调某些人CD39残基的重要性。

[0028] 图15示出了抗CD39抗体抑制75%至90%的CD39。将抗CD39抗体(100纳摩尔)、同型对照抗体(100纳摩尔)或ARL(200微摩尔)与内源性表达人CD39的MEL-28细胞孵育2小时。接着添加ATP并使用EnzChek动力学Pi检测测定法来监测CD39将ATP水解成Pi的速率。初始酶速率(v_0)是在添加ATP后的前15分钟内由Pi线性区域对时间曲线进行确定。每个值为3个重复的平均值。

[0029] 图16A至图16B示出了CD39抑制剂29872不为竞争型抑制剂,因为其抑制 V_{max} 抑制。

[0030] 图17示出了抗CD39抗体可诱导食蟹猕猴单核细胞上的CD39的内化。

[0031] 图18示出了CDR-H1的卡巴(Kabat)和柯西亚(Chothia)编号系统的比较。改编自Martin A.C.R. (2010). Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. In R. Kontermann & S. Dübel (Eds.), Antibody Engineering vol.2 (pp.33-51). Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

[0032] 图19示出了抗CD39抗体增加经刺激的CD4⁺及CD8⁺T细胞的增生。

[0033] 图20示出了抗CD39抗体增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 和IL-2。

[0034] 图21示出了抗CD39抗体增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2和IL-1 β 。

[0035] 图22示出了CD39抑制导致ATP累积并阻断腺苷的生成。

发明详述

定义

[0036] 除非另有定义,本发明使用的所有技术用语、说明及其他科学词汇是意图具有本发明的属技术领域中具有通常知识者所通常了解的意义。在许多情况下,具有通常了解意义的用语是于本发明定义以供清楚和/或轻易地参照,且在本发明纳入此类定义不应被视为表示与本领域所通常了解者的差异。在本发明中描述或指涉的技术和程序通常为所属技术领域中具有通常知识者所广为理解且经常使用常规方法采用,诸如例如广为使用的 Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd ed. (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY中所述的分子克隆方法。当适当时,涉及使用自商业途径获得的试剂盒及试剂的方法通常根据厂商定义的方案和/或参数进行,除非另有说明。

[0037] 本发明使用的单数形式“一个/种/项(a, an)”和“所述(the)”包括复数指涉物,除非上下文另外清楚说明。

[0038] 术语“约/大约(about)”表示且涵盖所示值以及此值以上及以下的范围。在某些实施方案,术语“约/大约(about)”表示指定数值 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 。在某些实施方案,术语“约/大约(about)”表示指定数值 $\pm$ 此数值的一个标准偏差。

[0039] 术语“其组合(combinations thereof)”包括术语所指的元件的各种可能的组合。

[0040] 术语“CD39”和“CD39抗原(CD39 antigen)”以及“分化抗原簇39(Cluster of Differentiation 39)”在本发明中可互换使用。CD39也称为胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1(基因:ENTPD1;蛋白质:NTPDase1,见www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/953)。CD39也曾被称为ATPD酶及SPG64。上述这些术语各自可互换使用。除非另行说明,所述术语包括由细胞天然表达或由经CD39基因转染的细胞表达的人CD39的任何变体、亚型及物种同源物。在一些实施方案,CD39蛋白质包括鼠(murine)CD39。在一些实施方案,CD39蛋白质包括食蟹猕猴(cynomolgus)CD39。

[0041] 术语“免疫球蛋白(immunoglobulin)”是指一类结构相关的蛋白质,所述蛋白质通常包含两对多肽链:一对轻(L)链和一对重(H)链。在“完整免疫球蛋白(intact immunoglobulin)”中,所有四个这些链通过双硫键互相连接。免疫球蛋白的结构已有详细介绍。参见例如Paul, Fundamental Immunology 7th ed., Ch.5 (2013) Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA。简言之,各重链一般包含重链可变区(V_H)和重链恒定区(C_H)。重链恒定区一般包含三个结构域 C_{H1} 、 C_{H2} 和 C_{H3} 。各轻链一般包含轻链可变区(V_L)和轻链恒定区。轻链恒定区一般包含一个结构域(缩写为 C_L)。

[0042] 术语“抗体(antibody)”描述一种免疫球蛋白分子且在本发明中以其最广泛的意义使用。抗体特别包括完整抗体(例如完整免疫球蛋白)及抗体片段。抗体包含至少一个抗原结合结构域。抗原结合结构域的一个实例是由 V_H - V_L 二聚体形成的抗原结合结构域。“CD39抗体(CD39 antibody)”、“抗CD39抗体(anti-CD39 antibody)”、“CD39 Ab”、“CD39特异性抗体(CD39-specific antibody)”或“抗CD39 Ab(anti-CD39 Ab)”是如本发明所述的抗体,其与抗原CD39特异性结合。在一些实施方案,所述抗体与CD39的细胞外结构域结合。

[0043] V_H 和 V_L 区域可进一步细分为散布有更保守区域的高变区(“高变区(hypervariable region, HVR)”,又称为“互补决定区(complementarity determining region, CDR)”)。所述更保守区域称为框架区(FR)。各 V_H 和 V_L 通常包含以下列顺序排列的三个CDR和四个FR(自N端至C端):FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。CDR与抗原结合有关,且赋予抗原特异性以及结合亲和性给抗体。参见Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest 5th ed. (1991) Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 其全文以引用方式并入本发明。

[0044] 任何脊椎动物物种的轻链可根据恒定结构域的序列可归属于称为 κ 和 λ 的两种类型中的一种。

[0045] 任何脊椎动物物种的重链可归属于以下五种不同类型(或同型)中的一种: IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。这些类型也分别被命名为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。IgG及IgA类型进一步根据序列差异及功能分成子类。人表达下列子类: IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。

[0046] CDR的氨基酸序列边界可通过所属技术领域中具有通常知识者使用一些已知编号方案的任一种进行确定,包括Kabat et al., 同上(“卡巴(Kabat)”编号方案); Al-Lazikani et al., 1997, J. Mol. Biol., 273:927-948(“柯西亚(Chothia)”编号方案); MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262:732-745(“接触(Contact)”编号方案); Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27:55-77(“IMGT”编号方案); 和Honegge and Plückthun, J. Mol. Biol., 2001, 309:657-70(“AHO”编号方案)所述的那些进行确定,其各自通过引用其

全文并入本发明。

[0047] 表1提供了通过卡巴 (Kabat) 及柯西亚 (Chothia) 方案识别的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2和CDR-H3的位置。就CDR-H1而言,残基编号使用卡巴及柯西亚两种编号方案提供。图1提供了CDR-H1的卡巴及柯西亚编号方案的比较。参见Martin (2010), 同上。

[0048] 除非另行说明,用于识别本发明中特定CDR的编号方案是卡巴/柯西亚编号方案。当这两种编号方案所涵盖的残基分歧时,将指明编号方案为卡巴或柯西亚。

表1. 根据卡巴和柯西亚编号方案的CDR中残基

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

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

[0049] 当指称抗体重链恒定区中的残基时,通常使用“EU编号方案 (EU numbering scheme)” (例如,Kabat et al., 同上所报告)。除非另外说明,EU编号方案是用于指本发明所述的抗体重链恒定区中的残基。

[0050] “抗体片段 (antibody fragment)” 包含完整抗体的一部份,诸如完整抗体的抗原结合区或可变区。抗体片段包括例如Fv片段、Fab片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、scFv (sFv) 片段、和scFv-Fc片段。

[0051] “Fv”片段包含一个重链可变结构域和一个轻链可变结构域的非共价连接的二聚体。

[0052] “Fab”片段除了所述重链和轻链可变结构域以外,包含轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab片段可通过例如木瓜蛋白酶消化全长抗体来生成。

[0053] “F(ab')₂”片段含有两个在铰链区附近通过双硫键连接的Fab'片段。F(ab')₂片段可通过例如胃蛋白酶消化完整抗体来生成。F(ab')片段可通过例如β-巯乙醇处理进行解离。

[0054] “单链Fv (Single-chain Fv)” 或“sFv”或“scFv”抗体片段包含在单一多肽链中的V_H结构域和V_L结构域。V_H和V_L通常由肽连接体进行连接。参见Plückthun A. (1994) .Antibodies from Escherichia coli. In Rosenberg M.&Moore G.P. (Eds.), The Pharmacology of Monoclonal Antibodies vol.113(pp.269-315). Springer-Verlag, New York, 其全文以引用方式并入本发明。“scFv-Fc”片段包含附接至Fc结构域的scFv。例如,Fc结构域可附接至scFv的C端。Fc结构域之后可视scFv中的可变结构域的方向性 (即V_H-V_L或V_L-V_H) 而为V_H或V_L。可使用任何所属技术领域已知或本发明所述的合适Fc结构域。

[0055] 术语“单克隆抗体 (monoclonal antibody)”是指来自基本上同质抗体的族群的抗体。基本上同质抗体的族群包含实质上类似且与相同表位结合的抗体,不包括在产生单克

隆抗体期间正常出现的变体。此类变体通常仅以少量存在。单克隆抗体一般通过包括自多个抗体选择单一抗体的过程而得到。例如,选择过程可为自多个克隆诸如杂交瘤克隆、噬菌体克隆、酵母克隆、细菌克隆或其他重组DNA克隆的集合中选择独特克隆。所选抗体可进一步改变,例如改善对靶标的亲和性(“亲和性成熟(affinity maturation)”、将抗体人源化、改善其在细胞培养物中的生成量、和/或减少其在受试者中的免疫原性。

[0056] 术语“嵌合抗体(chimeric antibody)”是指重链和/或轻链的一部分是衍生自特定来源或物种,然而重链和/或轻链的其余部分是衍生自不同来源或物种的抗体。

[0057] 非人抗体的“人源化(Humanized)”形式是指含有最少衍生自非人抗体的序列的嵌合抗体。人源化抗体通常是人免疫球蛋白(接受者抗体),其中一个或多个CDR的残基经非人抗体(供体抗体)的一个或多个CDR的残基置换。供体抗体可为任何合适的非人抗体,诸如具有所需特异性、亲和性或生物效应的小鼠、大鼠、兔、鸡或非人灵长动物抗体。在一些例子中,接受者抗体的所选框架区残基经供体抗体的对应框架区的残基进行置换。人源化抗体亦可包含不存在于接受者抗体或供体抗体的残基。可进行此类修饰以进一步改善抗体功能。进一步细节参见Jones et al., Nature, 1986, 321:522-525; Riechmann et al., Nature, 1988, 332:323-329; 及Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 1992, 2:593-596, 各文献的全文以引用方式并入本发明。

[0058] “人抗体(human antibody)”为具有对应由人或人细胞生成的抗体的氨基酸序列的氨基酸序列、或衍生自利用人抗体贮库或人抗体编码序列(例如获自人来源或重新设计)的非人来源的抗体。人抗体特别排除人源化抗体。

[0059] “分离的抗体(isolated antibody)”是指已与其天然环境中的组分进行分离和/或自其中回收的抗体。天然环境的组分可包括酶类、激素类及其他蛋白性或非蛋白性物质类。在一些实施方案,分离的抗体经纯化至例如通过使用转杯式定序仪足以获得至少15个N端或内部氨基酸序列残基的程度。在一些实施方案,分离的抗体经纯化至以凝胶电泳(例如, SDS-PAGE)在还原或非还原条件下通过考马斯蓝(Coomassie blue)或银染色检测为均质性。分离的抗体包括在重组细胞内的原位抗体,因为所述抗体的天然环境中的至少一种组分是不存在的。在一些态样中,分离的抗体通过至少一个纯化步骤制备得到。

[0060] 在一些实施方案,分离的抗体经纯化至至少80重量%、85重量%、90重量%、95重量%或99重量%。在一些实施方案,分离的抗体是以包含至少85重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%或100重量%的抗体的溶液提供,其余重量包含溶于所述溶剂中的其他溶质的重量。

[0061] “亲和性(affinity)”是指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合伙伴(例如抗原)之间非共价交互作用的总和强度。除非另外表明,本发明中所使用的“结合亲和性(binding affinity)”是指反映结合对的成员(例如抗体和抗原)之间1:1交互作用的固有结合亲和力。分子X对其伙伴Y的亲和性通常可以解离常数(K_D)表示。亲和性可通过本领域已知的常用方法进行测定,包括本发明所述的那些。亲和性可使用例如表面等离子体共振(SPR)技术诸如Biacore®仪器进行测定。

[0062] 关于抗体与靶分子结合,术语“特异性结合(specific binding或specifically binds to)”、“对...具有特异性(specific for)”、“选择性结合(selectively binds)”和“对...具有选择性(selective for)”特定抗原(例如多肽靶标)或特定抗原的表位意指与

非特异性或选择性交互作用有测定上不同的结合。特异性结合可通过例如测定分子的结合相较于对照分子的结合来测定。特异性结合亦可通过与类似于靶标的对照分子(诸如过量的未标示靶标)的竞争来测定。在此情况下,如果经标示的靶标与探针的结合受到过量的未标示靶标的竞争抑制,则表明为特异性结合。

[0063] 本发明使用的术语“ k_d ”(sec⁻¹)是指特定抗体-抗原交互作用的解离速率常数。此值亦称为 $k_{\text{解离}}$ 值。

[0064] 本发明使用的术语“ k_a ”(M⁻¹×sec⁻¹)是指特定抗体-抗原交互作用的缔合速率常数。此值亦称为 $k_{\text{缔合}}$ 值。

[0065] 本发明使用的术语“ K_D ”(M)是指特定抗体-抗原交互作用的解离平衡常数。 $K_D = k_d / k_a$ 。

[0066] 本发明使用的术语“ K_A ”(M⁻¹)是指特定抗体-抗原交互作用的缔合平衡常数。 $K_A = k_a / k_d$ 。

[0067] “亲和性成熟(affinity matured)”抗体是指在一个或多个CDR或FR中具有一个或多个改变的抗体,所述一个或多个改变导致所述抗体对其抗原的亲合性相较于不具有改变的亲本抗体增加。在一个实施方案,亲和性成熟抗体对目标抗原具有纳摩尔或皮摩尔的亲合性。亲和性成熟抗体可使用本领域已知的多种方法生成。举例来说,Marks et al. (Bio/Technology, 1992, 10:779-783, 其全文以引用方式并入本发明)描述了由V_H和V_L结构域替换产生的亲和性成熟。CDR和/或框架残基的随机致突变性描述于例如:Barbas et al. (Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1994, 91:3809-3813); Schier et al., Gene, 1995, 169:147-155; Yelton et al., J. Immunol., 1995, 155:1994-2004; Jackson et al., J. Immunol., 1995, 154:3310-3319; 和Hawkins et al., J. Mol. Biol., 1992, 226:889-896中, 其各文献全文以引用方式并入本发明。

[0068] 在本发明中当在两个或更多个抗体的上下文使用时,术语“竞争(competes with)”或“交叉竞争(cross-competes with)”表示两个或更多个抗体竞争与抗原(例如CD39)结合。在一个例示性测定中,将CD39包覆在板上且允许结合第一抗体,之后添加经标记的第二抗体。如果第一抗体的存在减少了第二抗体的结合,则所述抗体互相竞争。术语“竞争(competes with)”亦包括其中一种抗体减少另一种抗体结合,但当所述抗体以相反顺序添加时则未观察到竞争的抗体组合。然而在一些实施方案,第一和第二抗体抑制彼此的结合,无论其添加顺序为何。在一些实施方案,一种抗体减少至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、或至少90%的另一种抗体与其抗原的结合。

[0069] 术语“表位(epitope)”意指能够与抗体特异性结合的抗原的一部分。表位经常由表面可触及的氨基酸残基和/或糖侧链组成,并可具有特定三维结构特征以及特定电荷特征。构象及非构象表位的区别在于与前者的结合在变性溶剂存在下消失,而后者则否。表位可包含直接涉及结合的氨基酸残基和其他不直接涉及结合的氨基酸残基。抗体所结合的表位可使用已知的表位测定技术进行测定,诸如例如测试抗体与具有不同点突变的CD39变体结合。

[0070] 多肽序列与参考序列之间的“同一性(identity)”百分比是定义为在比对序列且若需要引入空位以达成最大序列同一性百分比后,与参考序列中的氨基酸残基完全相同的多肽序列中氨基酸残基的百分比。为达测定氨基酸序列同一性百分比目的的比对可以所属

技术领域各种方式达成,例如使用提供给大众的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、MEGALIGN (DNASTAR)、CLUSTALW或CLUSTAL OMEGA软件。本领域技术人员可确定比对序列的适当参数,包括要实现比较序列全长的最大比对所需的任何算法。

[0071] “保守置换(conservative substitution)”或“保守氨基酸置换(conservative amino acid substitution)”是指用一个或多个化学或功能类似的氨基酸置换一个或多个氨基酸。保守置换表格提供了本领域广为周知的类似氨基酸。具有此类置换的多肽序列已知为“经保守修饰的变体(conservatively modified variant)”。此类经保守修饰的变体为多形性变体、物种间同源物和等位基因的补充且不排除多形性变体、物种间同源物及等位基因。举例说明,下列氨基酸群组被认为是彼此的保守置换。

酸性残基	D和E
碱性残基	K、R和H
亲水性不带电残基	S、T、N和Q
脂族不带电残基	G、A、V、L和I
非极性不带电残基	C、M和P
芳族残基	F、Y和W

含醇基团残基	S和T
脂族残基	I、L、V和M
环烯基相关残基	F、H、W和Y
疏水性残基	A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W和Y
带负电残基	D和E
极性残基	C、D、E、H、K、N、Q、R、S和T
带正电残基	H、K和R
小型残基	A、C、D、G、N、P、S、T和V

非常小型残基	A、G和S
涉及转弯形成的残基	A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、P和T
柔性残基	Q、T、K、S、G、P、D、E和R

第1组	A、S和T
第2组	D和E
第3组	N和Q
第4组	R和K
第5组	I、L和M
第6组	F、Y和W

A组	A和G
B组	D和E
C组	N和Q
D组	R、K和H

E组	I、L、M、V
F组	F、Y和W
G组	S和T
H组	C和M

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

[0072] 术语“氨基酸 (amino acid)”是指二十个常见的天然存在的氨基酸。天然存在的氨基酸包括丙氨酸 (Ala; A)、精氨酸 (Arg; R)、天冬酰胺 (Asn; N)、天冬氨酸 (Asp; D)、半胱氨酸 (Cys; C)、谷氨酸 (Glu; E)、谷氨酰胺 (Gln; Q)、甘氨酸 (Gly; G)、组氨酸 (His; H)、异亮氨酸 (Ile; I)、亮氨酸 (Leu; L)、赖氨酸 (Lys; K)、甲硫氨酸 (Met; M)、苯丙氨酸 (Phe; F)、脯氨酸 (Pro; P)、丝氨酸 (Ser; S)、苏氨酸 (Thr; T)、色氨酸 (Trp; W)、酪氨酸 (Tyr; Y) 和缬氨酸 (Val; V)。

[0073] 在某些实施方案, “治疗/处理 (treating 或 treatment)” 任何疾病或病症是指改善存在于受试者的疾病或病症。在另一实施方案, “治疗” 或 “处理” 包括改善至少一种物理参数, 此参数可能无法被所述受试者感知。在又一实施方案, “治疗” 或 “处理” 包括调节所述疾病或病症, 不论是物理学性 (例如稳定可感知的症状) 或生理学上 (例如稳定生理参数) 或两者兼具。在另一实施方案, “治疗” 或 “处理” 包括推迟所述疾病或病症发作。

[0074] 本发明使用的术语“治疗有效量 (therapeutically effective amount)” 或 “有效量 (effective amount)” 是指当向受试者施用时可有效治疗疾病或病症的抗体或组合物的量。

[0075] 本发明使用的术语“受试者” 或 “患者” 是指哺乳动物受试者或患者。例示性受试者包括但不限于人、猴、犬、猫、小鼠、大鼠、牛、马、骆驼、禽、山羊和绵羊。在某些实施方案, 所述受试者是人。在一些实施方案, 所述受试者患有可用本发明提供的抗体进行治疗的癌症、自体免疫性疾病或病况、和/或感染。在一些实施方案, 所述受试者是疑似患有癌症、自体免疫性疾病或病况、和/或感染的人。

2. 抗体

[0076] 本发明提供了选择性结合人CD39的抗体, 以及编码所述抗体的核酸。在一些态样中, 所述抗体与人CD39的细胞外结构域选择性结合。

[0077] 在一些实施方案, 所述抗体与人CD39的同源物结合。在一些态样中, 所述抗体与选自猴、小鼠、犬、猫、大鼠、牛、马、山羊及绵羊的物种的人CD39的同源物结合。在一些态样中, 所述同源物是食蟹猴同源物。在一些态样中, 所述同源物是鼠同源物。

[0078] 在一些实施方案, 就氨基酸残基数目而言, 所述抗体具有一个或多个具有特定长度的CDR。在一些实施方案, 所述抗体的柯西亚 (Chothia) CDR-H1 为6、7、8或9个残基长度。在一些实施方案, 所述抗体的卡巴 (Kabat) CDR-H1 为4、5、6或7个残基长度。在一些实施方案, 所述抗体的柯西亚CDR-H2 为5、6或7个残基长度。在一些实施方案, 所述抗体的卡巴CDR-H2 为15、16、17或18个残基长度。在一些实施方案, 所述抗体的卡巴/柯西亚CDR-H3 为5、6、7、8、9、10、11或12个残基长度。

[0079] 在一些态样中,所述抗体的卡巴/柯西亚CDR-L1为9、10、11、12、13、14、15或16个残基长度。在一些态样中,所述抗体的卡巴/柯西亚CDR-L2为6、7或8个残基长度。在一些态样中,所述抗体的卡巴/柯西亚CDR-L3为8、9、10、11或12个残基长度。

[0080] 在一些实施方案,所述抗体包含轻链。在一些态样中,所述轻链是 κ 轻链。在一些态样中,所述轻链是 λ 轻链。

[0081] 在一些实施方案,所述抗体包含重链。在一些态样中,所述重链是IgA。在一些态样中,所述重链是IgD。在一些态样中,所述重链是IgE。在一些态样中,所述重链是IgG。在一些态样中,所述重链是IgM。在一些态样中,所述重链是IgG1。在一些态样中,所述重链是IgG2。在一些态样中,所述重链是IgG3。在一些态样中,所述重链是IgG4。在一些态样中,所述重链是IgA1。在一些态样中,所述重链是IgA2。

[0082] 在一些实施方案,所述抗体是抗体片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fv片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fab片段。在一些态样中,所述抗体片段是F(ab')₂片段。在一些态样中,所述抗体片段是Fab'片段。在一些态样中,所述抗体片段是scFv(sFv)片段。在一些态样中,所述抗体片段是scFv-Fc片段。

[0083] 在一些实施方案,所述抗体是单克隆抗体。在一些实施方案,所述抗体是多克隆抗体。

[0084] 在一些实施方案,所述抗体是嵌合抗体。在一些实施方案,所述抗体是人源化抗体。在一些实施方案,所述抗体是人抗体。

[0085] 在一些实施方案,所述抗体是亲和性成熟抗体。在一些态样中,所述抗体是衍生自本发明提供的例示性序列的亲和性成熟抗体。

[0086] 在一些态样中,所述抗体抑制CD39将ATP转化为ADP和/或将ADP转化为AMP。在一些态样中,所述抗体降低磷酸、ADP、AMP、和/或腺苷的水平,和/或增加ATP的水平。

[0087] 在一些实施方案,所述抗体增加经刺激的CD4⁺及CD8⁺T细胞的增生。在一些实施方案,所述抗体增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2和/或IL-1 β 。

[0088] 在一些实施方案,所述抗体增加T效应细胞功能。在一些实施方案,所述抗体降低调节性T细胞在组织中或在循环中的数目。在一些实施方案,所述抗体抑制调节性T细胞活性。在一些实施方案,所述抗体增加B细胞功能。在一些实施方案,所述抗体增加抗原呈递细胞功能。在一些实施方案,所述抗体降低或预防选自MAIT细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的磷抗原特异性T细胞的激活。

[0089] 在一些态样中,所述降低是约或小于10%降低、约或小于20%降低、约或小于30%降低、约或小于40%降低、约或小于50%降低、约或小于60%降低、约或小于70%降低、约或小于80%降低、约或小于90%降低、或约完全降低。在一些态样中,所述增加是约或大于10%增加、约或大于20%增加、约或大于30%增加、约或大于40%增加、约或大于50%增加、约或大于60%增加、约或大于70%增加、约或大于80%增加、约或大于90%增加、或完全增加。

[0090] 由于CD39将ATP和ADP降解为腺苷,因此CD39可被视为将ATP驱动的促炎免疫细胞活性转变为由腺苷介导的抗炎状态的免疫开关。CD39具有调节数种免疫细胞类型包括淋巴细胞、嗜中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、树突细胞及内皮细胞功能的作用,并且切换开关可对疾病具有显著影响。例如,经由CD39生成腺苷被认为是调节性T细胞(Treg)免疫抑制功

能的主要机制。

[0091] 本发明提供的抗体可用于治疗多种疾病及病况,包括癌症、自体免疫性疾病和感染。在一些实施方案,所述抗体抑制肿瘤细胞上CD39功能。在一些实施方案,所述抗体抑制血管生成。

[0092] CD39+Treg的频率以及细胞表面上的表达在一些人癌症中增加,且CD39+Treg在促进肿瘤生长和转移中的重要性已使用数种体内模型证明。正常组织和肿瘤组织的免疫组织化学染色已显示CD39表达在数种人癌症类型中显著高于正常组织。在癌症标本中,CD39是由浸润性淋巴细胞、肿瘤基质和/或肿瘤细胞表达。癌细胞中的CD39表现出ATP酶活性且生成腺苷。CD39+癌细胞以CD39-和腺苷-依赖性方式抑制CD4和CD8⁺ T细胞的增生以及细胞毒性效应CD8⁺ T细胞(CTL)的生成。

2.1.CDR-H3序列

[0093] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:82。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:83。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:84。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:85。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:86。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:87。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:88。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:89。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:90。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:91。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:92。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:93。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:94。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:95。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:96。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:97。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:98。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:99。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:100。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组

成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:101。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:102。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:103。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:104。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:105。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:106。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:107。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:108。在一些态样中,所述抗体包含CDR-H3序列,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:109。

[0094] 在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-H3序列的变体。在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-H3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-H3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.2. 包含例示性CDR的 V_H 序列

[0095] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含一个或多个CDR-H序列,所述一个或多个CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性CDR-H序列、和其变体。

2.2.1. 包含例示性卡巴(Kabat)CDR的 V_H 序列

[0096] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含一个或多个卡巴CDR-H序列,所述一个或多个卡巴CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性卡巴CDR-H序列、和其变体。

2.2.1.1. 卡巴(Kabat)CDR-H3

[0097] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴

CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:82。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:83。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:84。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:85。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:86。在一些态样中,所

[illegible]

下列组成:SEQ ID NO:109。

2.2.1.2. 卡巴 (Kabat) CDR-H2

[0098] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H2序列,所述卡巴

[illegible]

2.2.1.3. 卡巴 (Kabat) CDR-H1

[0099] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含卡巴CDR-H1序列,所述卡巴

[illegible]

成:SEQ ID NO:45。

2.2.1.4. 卡巴 (Kabat)CDR-H3+卡巴 (Kabat)CDR-H2

[0100] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列和卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:81的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列和所述卡巴CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H3和卡巴CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.1.5. 卡巴 (Kabat)CDR-H3+卡巴 (Kabat)CDR-H1

[0101] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H3序列和卡巴CDR-H1序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:45的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列和所述卡巴CDR-H1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H3和卡巴CDR-H1两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.1.6. 卡巴 (Kabat)CDR-H1+卡巴 (Kabat)CDR-H2

[0102] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H1序列和卡巴CDR-H2序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:45的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:81的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列和所述卡巴CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H1和卡巴CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.1.7. 卡巴 (Kabat)CDR-H1+卡巴 (Kabat)CDR-H2+卡巴 (Kabat)CDR-H3

[0103] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含卡巴CDR-H1序列、卡巴CDR-H2序列和卡巴CDR-H3序列,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:45的序列,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:81的序列,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列、卡巴CDR-H2序列和卡巴CDR-H3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述卡巴CDR-H1、卡巴CDR-H2和卡巴CDR-H3全部皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

[0104] 在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:25的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:63的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:64的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:83的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:27的卡巴CDR-H1序列、包

[illegible]

[illegible]

[1015] 在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:83的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:84的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:85的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ

[illegible]

ID NO:90的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:30的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:70的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:87的卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:39的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:76的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:94的卡巴CDR-H3序列。

2.2.1.8. 包含例示性卡巴 (Kabat) CDR的 V_H 序列的变体

[0106] 在一些实施方案,本发明提供的 V_H 序列包含本发明提供的例示性卡巴CDR-H3、CDR-H2、和/或CDR-H1序列的变体。

[0107] 在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性卡巴CDR-H3序列的变体。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0108] 在一些态样中,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性卡巴CDR-H2序列的变体。在一些态样中,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H2序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H2序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0109] 在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性卡巴CDR-H1序列的变体。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H1序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述卡巴CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性卡巴CDR-H1序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.2.2. 包含例示性柯西亚 (Chothia) CDR的 V_H 序列

[0110] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含一个或多个柯西亚CDR-H序列,所述一个或多个柯西亚CDR-H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性柯西亚CDR-H序列、和其变体。

2.2.2.1. 柯西亚 (Chothia) CDR-H3

[0111] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:82。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:83。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:84。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序

[illegible]

所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:107。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:108。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:109。

2.2.2.2. 柯西亚 (Chothia) CDR-H2

[illegible]

2.2.2.3. 柯西亚 (Chothia) CDR-H1

[illegible]

态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H1序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:22。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H1序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:23。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H1序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:24。2.2.2.4.柯西亚(Chothia)CDR-H3+柯西亚(Chothia)CDR-H2

[0114] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列和柯西亚CDR-H2序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:62的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3序列和所述柯西亚CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3和柯西亚CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.2.5.柯西亚(Chothia)CDR-H3+柯西亚(Chothia)CDR-H1

[0115] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H3序列和柯西亚CDR-H1序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:24的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3序列和所述柯西亚CDR-H1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3和柯西亚CDR-H1两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.2.6.柯西亚(Chothia)CDR-H1+柯西亚(Chothia)CDR-H2

[0116] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H1序列和柯西亚CDR-H2序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:24的序列,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:62的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1序列和所述柯西亚CDR-H2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1和柯西亚CDR-H2两者皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一例示性 V_H 序列。

2.2.2.7.柯西亚(Chothia)CDR-H1+柯西亚(Chothia)CDR-H2+柯西亚(Chothia)CDR-H3

[0117] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_H 序列,所述 V_H 序列包含柯西亚CDR-H1序列、柯西亚CDR-H2序列和柯西亚CDR-H3序列,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:24的序列,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:62的序列,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1序列、柯西亚CDR-H2序列和柯西亚CDR-H3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性 V_H 序列。例如,在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1、柯西亚CDR-H2和柯西亚CDR-H3全部皆来自选自SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218的单一

例示性V_H序列。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

NO:10的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:52的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:93的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:11的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:54的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:87的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:12的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:53的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:87的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:13的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:52的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:87的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:13的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:52的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:90的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:15的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:52的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:87的柯西亚CDR-H3序列。在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:18的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:57的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:94的柯西亚CDR-H3序列。

2.2.2.8. 包含例示性柯西亚 (Chothia) CDR的V_H序列的变体

[0120] 在一些实施方案,本发明提供的V_H序列包含本发明提供的例示性柯西亚CDR-H3、CDR-H2、和/或CDR-H1序列的变体。

[0121] 在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性柯西亚CDR-H3序列的变体。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0122] 在一些态样中,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性柯西亚CDR-H2序列的变体。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H2序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H2序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0123] 在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性柯西亚CDR-H1序列的变体。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H1序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述柯西亚CDR-H1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性柯西亚CDR-H1序列。在一些态样中,氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.3. V_H序列

[0124] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本

[illegible]

所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:210。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:211。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:212。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:213。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:214。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:215。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:216。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:217。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:218。

2.3.1.V_H序列的变体

[0125] 在一些实施方案,本发明提供的V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_H序列的变体。

[0126] 在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_H序列的变体。在一些态样中,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_H序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%同一性的序列。

[0127] 在一些实施方案,所述V_H序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_H序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.4.CDR-L3序列

[0128] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166的序列。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:141。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:142。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:143。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:144。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:145。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:146。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:147。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:148。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:149。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下

列组成:SEQ ID NO:150。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:151。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:152。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:153。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:154。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:155。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:156。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:157。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:158。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:159。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:160。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:161。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:162。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:163。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:164。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:165。在一些态样中,所述抗体包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:166。

[0129] 在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-L3序列的变体。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-L3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-L3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.5. 包含例示性CDR的V_L序列

[0130] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含一个或多个CDR-L序列,所述一个或多个CDR-L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的一个或多个例示性CDR-L序列、和其变体。

2.5.1. CDR-L3

[0131] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:141。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:142。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L3序列,

[illegible]

2.5.2.CDR-L2

[illegible]

2.5.3.CDR-L1

[0133] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124的序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:110。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:111。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:112。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:113。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID

NO:114。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:115。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:116。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:117。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:118。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:119。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:120。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:121。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:122。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:123。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:124。

2.5.4.CDR-L3+CDR-L2

[0134] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L3序列和CDR-L2序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列和所述CDR-L2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_L 序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L3和CDR-L2两者皆来自选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248的单一例示性 V_L 序列。

2.5.5.CDR-L3+CDR-L1

[0135] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L3序列和CDR-L1序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166的序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列和所述CDR-L1序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_L 序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L3和CDR-L1两者皆来自选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248的单一例示性 V_L 序列。

2.5.6.CDR-L1+CDR-L2

[0136] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含CDR-L1序列和CDR-L2序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140的序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列和所述CDR-L2序列两者皆来自本发明提供的单一例示性 V_L 序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L1及CDR-L2两者皆来自选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248的单一例示性 V_L 序列。

2.5.7.CDR-L1+CDR-L2+CDR-L3

[0137] 在一些实施方案,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含CDR-L1序列、CDR-L2序列和CDR-L3序列,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:110至SEQ ID NO:124的序列,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:140的序列,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:166的序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列、CDR-L2序列和CDR-L3序列全部皆来自本发明提供的单一例示性V_L序列。例如,在一些态样中,所述CDR-L1、CDR-L2和CDR-L3全部皆来自选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248的单一例示性V_L序列。

[0138] 在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:111的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:142的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:127的CDR-L2序列、和包含选自SEQ ID NO:142的序列的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:143的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:112的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:128的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:144的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:111的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:145的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:113的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:129的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:146的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:114的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:130的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:147的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:115的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:131的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:148的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:115的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:131的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:148的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:116的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:131的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:149的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:115的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:131的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:148的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:115的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:132的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:149的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:117的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:133的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:150的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:115的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:134的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:148的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:118的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:135的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:151的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:118的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:135的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:152的CDR-L3序列。在一

[illegible]

[0139] 在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:128的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:144的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:144的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和包含选自SEQ ID NO:144的序列的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:116的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:131的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:150的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:117的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:134的CDR-L2序列、和包含SEQ ID NO:150的CDR-L3序列。

2.5.8. 包含例示性CDR-L的V_L序列的变体

[0140] 在一些实施方案,本发明提供的 V_L 序列包含本发明提供的例示性CDR-L3、CDR-L2、和/或CDR-L1序列的变体。

[0141] 在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-L3序列的变体。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-L3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-L3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0142] 在一些态样中,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-L2序列的变体。在一些态样中,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-L2序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-L2序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-L2序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0143] 在一些态样中,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-L1序列的变体。在一些态样中,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-L1序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-L1序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-L1序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.6. V_L 序列

[0144] 在一些实施方案,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248的序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:219。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:220。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:221。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:222。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:223。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:224。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:225。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:226。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:227。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:228。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:229。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:230。在一些态样中,所述抗体包含 V_L 序列,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:231。在一些态样中,所述抗体包含 V_L

序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:232。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:233。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:234。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:235。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:236。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:237。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:238。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:239。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:240。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:241。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:242。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:243。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:244。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:245。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:246。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:247。在一些态样中,所述抗体包含V_L序列,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:SEQ ID NO:248。

2.6.1. V_L序列的变体

[0145] 在一些实施方案,本发明提供的V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_L序列的变体。

[0146] 在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性V_L序列的变体。在一些态样中,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性V_L序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.05%同一性的序列。

[0147] 在一些实施方案,所述V_L序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性V_L序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.7. 成对

2.7.1. CDR-H3-CDR-L3对

[0148] 在一些实施方案,所述抗体包含CDR-H3序列和CDR-L3序列。在一些态样中,所述CDR-H3序列是V_H的一部分,和所述CDR-L3序列是V_L的一部分。

[0149] 在一些态样中,所述CDR-H3序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的CDR-H3序列:SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:109,和所述CDR-L3序列是包含下列、由下列组成、

SEQ ID NO:152。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:153。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:154。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:155。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:156。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:157。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:158。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:159。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:160。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:161。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:162。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:163。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:164。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:165。在一些态样中,所述CDR-L3序列是SEQ ID NO:166。

2.7.1.1.CDR-H3-CDR-L3对的变体

[0178] 在一些实施方案,本发明提供的CDR-H3-CDR-L3对包含本发明提供的例示性CDR-H3和/或CDR-L1序列的变体。

[0179] 在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-H3序列的变体。在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-H3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-H3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-H3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0180] 在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性CDR-L3序列的变体。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性CDR-L3序列具有至少70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述CDR-L3序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有1、2或3个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性CDR-L3序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.7.2.V_H-V_L对

[0181] 在一些实施方案,所述抗体包含V_H序列和V_L序列。

[0182] 在一些态样中,所述V_H序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的V_H序列:SEQ ID NO:179至SEQ ID NO:218,和所述V_L序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的V_L序列:SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248。

[0183] 在一些态样中,所述V_H序列是SEQ ID NO:179,和所述V_L序列是选自SEQ ID NO:219至SEQ ID NO:248。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:219。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:220。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:221。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:222。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:223。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:224。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:225。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:226。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:227。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:228。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:229。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:230。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:231。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:232。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:233。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:234。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:235。在一些态样中,所述V_L序列

是SEQ ID NO:236。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:237。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:238。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:239。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:240。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:241。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:242。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:243。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:244。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:245。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:246。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:247。在一些态样中,所述V_L序列是SEQ ID NO:248。

2.7.3.CDR-H1+CDR-H2+CDR-H3+CDR-L1+CDR-L2+CDR-L3

[0223] 在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:25的卡巴(Kabat)CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:63的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:64的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:83的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:111的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:142的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:27的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:84的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:64的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:85的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:64的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:86的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:127的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:142的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:25的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:66的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:143的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:26的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:112的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:128的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:144的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含V_H序列和V_L序列,所述V_H序列包含:包含SEQ ID NO:27的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:65的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的卡巴CDR-H3序列,所述V_L序列包含:包含SEQ ID NO:111的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:145的CDR-L3序列。在一些态样中,所

[illegible]

[illegible]

一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:42的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:78的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:102的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:122的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:138的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:158的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:38的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:75的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:103的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:138的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:159的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:43的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:79的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:104的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:118的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:135的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:160的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:38的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:75的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:103的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:139的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:161的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:38的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:69的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:105的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:123的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:140的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:162的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:38的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:69的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:106的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:138的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:163的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:38的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:69的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:107的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:139的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:164的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:44的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:80的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:108的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:120的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:137的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:165的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:45的卡巴CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:81的卡巴CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:109的卡巴CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:124的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:166的CDR-L3序列。

[0224] 在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:1的柯西亚(Chothia) CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:46的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:82的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:110的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:141的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:2的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:47的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:83的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:111的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:126的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:142的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:1

[illegible]

[illegible]

[illegible]

列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:17的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:51的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:105的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:123的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:140的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:162的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:17的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:51的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:106的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:138的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:163的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:17的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:51的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:107的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:121的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:139的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:164的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:17的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:61的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:108的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:120的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:137的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:165的CDR-L3序列。在一些态样中,所述抗体包含 V_H 序列和 V_L 序列,所述 V_H 序列包含:包含SEQ ID NO:17的柯西亚CDR-H1序列、包含SEQ ID NO:62的柯西亚CDR-H2序列、和包含SEQ ID NO:109的柯西亚CDR-H3序列,所述 V_L 序列包含:包含SEQ ID NO:124的CDR-L1序列、包含SEQ ID NO:125的CDR-L2序列、和SEQ ID NO:166的CDR-L3序列。

2.7.3.1. V_H - V_L 对的变体

[0225] 在一些实施方案,本发明提供的 V_H - V_L 对包含本发明提供的例示性 V_H 和/或 V_L 序列的变体。

[0226] 在一些态样中,所述 V_H 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性 V_H 序列的变体。在一些态样中,所述 V_H 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性 V_H 序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.1%同一性的序列。

[0227] 在一些实施方案,所述 V_H 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性 V_H 序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

[0228] 在一些态样中,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:本发明提供的例示性 V_L 序列的变体。在一些态样中,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:与本发明提供的任何例示性 V_L 序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.05%同一性的序列。

[0229] 在一些实施方案,所述 V_L 序列包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成:具有20个或更少、19个或更少、18个或更少、17个或更少、16个或更少、15个或更少、14个或更少、13个或更少、12个或更少、11个或更少、10个或更少、9个或更少、8个或更少、7个或更少、6个或更少、5个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少、或1个或更少个氨基酸置换的本发明提供的任何例示性 V_L 序列。在一些态样中,所述氨基酸置换是保守氨基酸置换。

2.7.4HC+LC

[0230] 在一些实施方案,所述抗体包含下列或由下列组成:由HC序列组成的一个或多个重链和由LC序列组成的一个或多个轻链。在一些实施方案,所述抗体包含下列或由下列组成:由HC序列组成的两个相同重链和由LC序列组成的两个相同轻链。

[0231] 在一些实施方案,所述HC序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的HC序列:SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:257、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:261、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:295或SEQ ID NO:297,和所述LC序列是包含下列、由下列组成、或基本上由下列组成的LC序列:SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:278、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:296或SEQ ID NO:298。在一些实施方案,所述HC序列是由下列组成的HC序列:SEQ ID NO:255、SEQ ID NO:257、SEQ ID NO:259、SEQ ID NO:261、SEQ ID NO:263、SEQ ID NO:265、SEQ ID NO:267、SEQ ID NO:269、SEQ ID NO:271、SEQ ID NO:273、SEQ ID NO:275、SEQ ID NO:277、SEQ ID NO:279、SEQ ID NO:281、SEQ ID NO:283、SEQ ID NO:285、SEQ ID NO:287、SEQ ID NO:289、SEQ ID NO:291、SEQ ID NO:293、SEQ ID NO:295或SEQ ID NO:297,和所述LC序列是由下列组成的LC序列:SEQ ID NO:256、SEQ ID NO:258、SEQ ID NO:260、SEQ ID NO:262、SEQ ID NO:264、SEQ ID NO:266、SEQ ID NO:268、SEQ ID NO:270、SEQ ID NO:272、SEQ ID NO:274、SEQ ID NO:276、SEQ ID NO:278、SEQ ID NO:280、SEQ ID NO:282、SEQ ID NO:284、SEQ ID NO:286、SEQ ID NO:288、SEQ ID NO:290、SEQ ID NO:292、SEQ ID NO:294、SEQ ID NO:296或SEQ ID NO:298。

[0232] 在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:255组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:256组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:257组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:258组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:259组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:260组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:261组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:262组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:263组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:264组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:265组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:266组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:267组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:268组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:269组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:270组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:271组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:272组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:273组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:274组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:275组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:276组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:277组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:278组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:279组成的HC

序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:280组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:281组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:282组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:283组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:284组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:285组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:286组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:287组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:288组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:289组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:290组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:291组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:292组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:293组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:294组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:295组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:296组成的LC序列。在一些实施方案,所述HC序列是由SEQ ID NO:297组成的HC序列,和所述LC序列是由SEQ ID NO:298组成的LC序列。

2.8.共有序列

[0233] 在一些实施方案,本发明提供了包含由共有序列定义的一个或多个序列的抗CD39抗体。各共有序列至少部分是基于两个或多个本发明提供的有用抗CD39 CDR序列的一或多个比对。基于所述比对,本领域技术人员将认可不同的氨基酸残基可用于CDR的某些位置。因此,各共有序列涵盖两个或多个有用的抗CD39 CDR序列。

2.8.1.CDR-H3共有序列

[0234] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列G-K-R-E-G-G-T-E-Y-L-R- y_{12} 定义的CDR-H3序列(SEQ ID NO:82至SEQ ID NO:86),其中 y_{12} 是H、K、S、N或V。

[0235] 在一些态样中, y_{12} 是H。在一些态样中, y_{12} 是K。在一些态样中, y_{12} 是S。在一些态样中, y_{12} 是N。在一些态样中, y_{12} 是V。

[0236] 在一些实施例,所述抗体包含由共有序列E-S-G- Φ_4 -Y-R-D-H-R-L- Φ_{11} -V定义的CDR-H3序列(SEQ ID NO:94至SEQ ID NO:96),其中 Φ_4 是G或T,和 Φ_{11} 是D或G。

[0237] 在一些态样中,当 Φ_{11} 是D或G时, Φ_4 是G。在一些态样中,当 Φ_4 是G或T时, Φ_{11} 是D。

[0238] 在一些态样中, Φ_4 是G,和 Φ_{11} 是D。在一些态样中, Φ_4 是T,和 Φ_{11} 是D。在一些态样中, Φ_4 是G,和 Φ_{11} 是G。

[0239] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列G-G-A-K-Y-A- ϑ_7 - ϑ_8 - ϑ_9 -G-M-D-V定义的CDR-H3序列(SEQ ID NO:87至SEQ ID NO:93),其中 ϑ_7 是S、V、G或R; ϑ_8 是T、Q、K、G或R;和 ϑ_9 是Y、H、L或W。

[0240] 在一些态样中,当 ϑ_8 是T、Q或K,和 ϑ_9 是Y、H、L或W时, ϑ_7 是S。在一些态样中,当 ϑ_7 是S或R,和 ϑ_9 是Y或H时, ϑ_8 是T。在一些态样中,当 ϑ_7 是S、V、G或R,和 ϑ_8 是T、G或R时, ϑ_9 是Y。

[0241] 在一些态样中,当 ϑ_8 是T,和 ϑ_9 是Y时, ϑ_7 是S。在一些态样中,当 ϑ_8 是T,和 ϑ_9 是H时, ϑ_7 是S。在一些态样中,当 ϑ_8 是Q,和 ϑ_9 是L时, ϑ_7 是S。在一些态样中,当 ϑ_8 是K,和 ϑ_9 是W时, ϑ_7 是S。在一些态样中,当 ϑ_8 是G,和 ϑ_9 是Y时, ϑ_7 是V。在一些态样中,当 ϑ_8 是R,和 ϑ_9 是Y时, ϑ_7 是G。在一些态样中,当 ϑ_8 是T,和 ϑ_9 是Y时, ϑ_7 是R。

2.8.2.柯西亚(Chothia)CDR-H2共有序列

[0242] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列N-P- ϵ_5 - ϵ_6 -G-S-T定义的柯西亚CDR-H2

序列 (SEQ ID NO:46至SEQ ID NO:48), 其中 ε_5 是L、R或S, 和 ε_6 是G或V。

[0243] 在一些态样中, 当 ε_5 是S时, ε_6 是G或V。在一些态样中, 当 ε_6 是G时, ε_5 是S、L或R。

[0244] 在一些态样中, 当 ε_5 是L时, ε_6 是G。在一些态样中, 当 ε_5 是S时, ε_6 是G。在一些态样中, 当 ε_5 是S时, ε_6 是V。在一些态样中, 当 ε_5 是R时, ε_6 是G。

[0245] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列 α_3 - α_4 - α_5 - α_6 -G-T-A定义的柯西亚CDR-H2序列 (SEQ ID NO:51至SEQ ID NO:54), 其中 α_3 是I或L、或不存在; α_4 是P或不存在; 和 α_5 是I、G或R; 和 α_6 是A、F或G。

[0246] 在一些态样中, 当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是I或R; 和 α_6 是F或G。在一些态样中, 当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I; 和 α_6 是A或G。在一些态样中, 当 α_4 是P时, α_3 是I或L; α_5 是I或R; 和 α_6 是A、F或G。在一些态样中, 当 α_5 是I时, α_3 是I或L; α_4 是P; 和 α_6 是A、F或G。在一些态样中, 当 α_6 是F时, α_3 是I或不存在; α_4 是P或不存在; 和 α_5 是I或G。在一些态样中, 当 α_6 是G时, α_3 是I或L; α_4 是P; 和 α_5 是I或R。

[0247] 在一些态样中, 当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I; 和 α_6 是A。在一些态样中, 当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是I; 和 α_6 是F。在一些态样中, 当 α_3 不存在时, α_4 不存在; α_5 是G; 和 α_6 是F。在一些态样中, 当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I; 和 α_6 是G。在一些态样中, 当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是R; 和 α_6 是G。

[0248] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列I-P- β_5 - β_6 -G- β_8 -A定义的柯西亚CDR-H2序列 (SEQ ID NO:56至SEQ ID NO:60), 其中 β_5 是I、E、S或T; β_6 是F、I或S; 和 β_8 是I或T。

[0249] 在一些态样中, 当 β_5 是I时, β_6 是F或S, 和 β_8 是T。在一些态样中, 当 β_6 是F时, β_5 是E、I或T, 和 β_8 是I或T。在一些态样中, 当 β_8 是T时, β_5 是I、S或T, 和 β_6 是F、I或S。

[0250] 在一些态样中, 当 β_5 是I时, β_6 是F, 和 β_8 是T。在一些态样中, 当 β_5 是E时, β_6 是F, 和 β_8 是I。在一些态样中, 当 β_5 是S时, β_6 是I, 和 β_8 是T。在一些态样中, 当 β_5 是I时, β_6 是S, 和 β_8 是T。在一些态样中, 当 β_5 是T时, β_6 是S, 和 β_8 是T。

2.8.3. 柯西亚 (Chothia) CDR-H1共有序列

[0251] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列G-Y-T-F- Ω_5 -S-Y定义的柯西亚 (Chothia) CDR-H1序列 (SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:4至SEQ ID NO:6), 其中 Ω_5 是T、K、Q、F或V。

[0252] 在一些态样中, Ω_5 是T。在一些态样中, Ω_5 是K。在一些态样中, Ω_5 是Q。在一些态样中, Ω_5 是F。在一些态样中, Ω_5 是V。

[0253] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列G-G-T-F- v_5 - v_6 -Y定义的柯西亚CDR-H1序列 (SEQ ID NO:17至SEQ ID NO:22和SEQ ID NO:24), 其中 v_5 是S、G或E, 和 v_6 是S、K、R或S。

[0254] 在一些态样中, 当 v_6 是S或K时, v_5 是S。在一些态样中, 当 v_5 是S或E时, v_6 是S。

[0255] 在一些态样中, 当 v_6 是S时, v_5 是S。在一些实施方案, 当 v_6 是K时, v_5 是S。在一些态样中, 当 v_6 是R时, v_5 是G。在一些态样中, 当 v_6 是S时, v_5 是E。

[0256] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列G-G-T-F- κ_5 - κ_6 - κ_7 定义的柯西亚CDR-H1序列 (SEQ ID NO:7至SEQ ID NO:16), 其中 κ_5 是S、Q、P或A; κ_6 是S、K、H、L、A或W; 和 κ_7 是Y、L、T、N或M。

[0257] 在一些态样中, 当 κ_5 是S时, κ_6 是S、K、H、L、A或W, 和 κ_7 是Y、L、T或M。在一些态样中, 当 κ_6 是S时, κ_5 是S、Q、P或A, 和 κ_7 是Y、L或N。在一些态样中, 当 κ_7 是L时, κ_5 是S、Q或A, 和 κ_6 是S、K、L或W。

[0258] 在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是S,和 κ_7 是Y。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是S,和 κ_7 是L。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是K,和 κ_7 是L。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是H,和 κ_7 是T。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是L,和 κ_7 是L。在一些态样中,当 κ_5 是Q时, κ_6 是S,和 κ_7 是L。在一些态样中,当 κ_5 是P时, κ_6 是S,和 κ_7 是N。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是A,和 κ_7 是M。在一些态样中,当 κ_5 是A时, κ_6 是S,和 κ_7 是L。在一些态样中,当 κ_5 是S时, κ_6 是W,和 κ_7 是L。

2.8.4. 卡巴 (Kabat) CDR-H2共有序列

[0259] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列 ϵ_1 -I-N-P- ϵ_5 - ϵ_6 -G-S-T- ϵ_{10} -Y-A-Q-K-F-Q-G定义的卡巴CDR-H2序列(SEQ ID NO:63至SEQ ID NO:66和SEQ ID NO:68),其中 ϵ_1 是K、S、R或V; ϵ_5 是L、R或S; ϵ_6 是G或V;和 ϵ_{10} 是S或W。

[0260] 在一些态样中,当 ϵ_1 是V时; ϵ_5 是L或S; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是S。在一些态样中,当 ϵ_1 是R时; ϵ_5 是S; ϵ_6 是V或G;和 ϵ_{10} 是W。在一些态样中,当 ϵ_5 是S时; ϵ_1 是R或V; ϵ_6 是G或V;和 ϵ_{10} 是S或W。在一些态样中,当 ϵ_6 是G时; ϵ_1 是R或V; ϵ_5 是S;和 ϵ_{10} 是S或W。在一些态样中,当 ϵ_{10} 是S时; ϵ_1 是V或S; ϵ_5 是L、R或S;和 ϵ_6 是G。在一些态样中,当 ϵ_{10} 是W时; ϵ_1 是K或R; ϵ_5 是S;和 ϵ_6 是G或V。

[0261] 在一些态样中,当 ϵ_1 是V时; ϵ_5 是L; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是S。在一些态样中,当 ϵ_1 是V时; ϵ_5 是S; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是S。在一些态样中,当 ϵ_1 是R时; ϵ_5 是S; ϵ_6 是V;和 ϵ_{10} 是W。在一些态样中,当 ϵ_1 是R时; ϵ_5 是S; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是W。在一些态样中,当 ϵ_1 是K时; ϵ_5 是S; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是W。在一些态样中,当 ϵ_1 是S时; ϵ_5 是R; ϵ_6 是G;和 ϵ_{10} 是S。

[0262] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列G-I- α_3 - α_4 - α_5 - α_6 -G-T-A-N-Y-A-Q-K-F-Q-G定义的卡巴CDR-H2序列(SEQ ID NO:69至SEQ ID NO:72),其中 α_3 是I或L、或不存在; α_4 是P或不存在;和 α_5 是I、G或R;和 α_6 是A、F或G。

[0263] 在一些态样中,当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是I或R;和 α_6 是F或G。在一些态样中,当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I;和 α_6 是A或G。在一些态样中,当 α_4 是P时, α_3 是I或L; α_5 是I或R;和 α_6 是A、F或G。在一些态样中,当 α_5 是I时, α_3 是I或L; α_4 是P;和 α_6 是A、F或G。在一些态样中,当 α_6 是F时, α_3 是I或不存在; α_4 是P或不存在;和 α_5 是I或G。在一些态样中,当 α_6 是G时, α_3 是I或L; α_4 是P;和 α_5 是I或R。

[0264] 在一些态样中,当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I;和 α_6 是A。在一些态样中,当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是I;和 α_6 是F。在一些态样中,当 α_3 不存在时, α_4 不存在; α_5 是G;和 α_6 是F。在一些态样中,当 α_3 是L时, α_4 是P; α_5 是I;和 α_6 是G。在一些态样中,当 α_3 是I时, α_4 是P; α_5 是R;和 α_6 是G。

[0265] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列 β_1 -I-I-P- β_5 - β_6 -G- β_8 -A-N-Y-A-Q-K-F-G-Q定义的卡巴CDR-H2序列(SEQ ID NO:74和SEQ ID NO:76至SEQ ID NO:79),其中 β_1 是S或G; β_5 是I、E、S或T; β_6 是F、I或S;和 β_8 是I或T。

[0266] 在一些态样中,当 β_1 是S时, β_5 是E、I或S; β_6 是I或F;和 β_8 是I或T。在一些态样中,当 β_1 是G时, β_5 是I或T; β_6 是F或S;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_5 是I时, β_1 是G或S; β_6 是F或S;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_6 是F时, β_1 是G或S; β_5 是E、I或T;和 β_8 是I或T。在一些态样中,当 β_8 是T时, β_1 是G或S; β_5 是I、S或T;和 β_6 是F、I或S。

[0267] 在一些态样中,当 β_1 是S时, β_5 是I; β_6 是F;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_1 是S时, β_5 是E; β_6 是F;和 β_8 是I。在一些态样中,当 β_1 是S时, β_5 是S; β_6 是I;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_1 是G时, β_5 是I; β_6 是F;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_1 是G时, β_5 是I; β_6 是S;和 β_8 是T。在一些态样中,当 β_1 是G时, β_5 是T; β_6 是F;和 β_8 是T。

2.8.5. 卡巴 (Kabat) CDR-H1 共有序列

[0268] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列S-Y- Δ_3 -M- Δ_5 定义的卡巴CDR-H1序列 (SEQ ID NO:25至SEQ ID NO:29和SEQ ID NO:44至SEQ ID NO:45),其中 Δ_3 是E、F、Q或Y,和 Δ_5 是H或Y。

[0269] 在一些态样中,当 Δ_3 是Y时, Δ_5 是H或Y。在一些态样中,当 Δ_5 是H时, Δ_3 是E、F、Q或Y。

[0270] 在一些态样中,当 Δ_5 是H时, Δ_3 是Y。在一些态样中,当 Δ_5 是Y时, Δ_3 是Y。在一些态样中,当 Δ_5 是H时, Δ_3 是E。在一些态样中,当 Δ_5 是H时, Δ_3 是Q。在一些态样中,当 Δ_5 是H时, Δ_3 是F。

[0271] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列 θ_1 - θ_2 - θ_3 -I-S定义的卡巴CDR-H1序列 (SEQ ID NO:30至SEQ ID NO:37),其中 θ_1 是A、H、K、L、S或W; θ_2 是L、M、N或T;和 θ_3 是A或P。

[0272] 在一些态样中,当 θ_1 是S时, θ_2 是L或N,和 θ_3 是A或P。在一些态样中,当 θ_2 是L时, θ_1 是K、L、S或W,和 θ_3 是A或P。在一些态样中,当 θ_3 是A时, θ_1 是A、H、K、L、S或W,和 θ_2 是L、M、N或T。

[0273] 在一些态样中,当 θ_2 是L,和 θ_3 是A时, θ_1 是S。在一些态样中,当 θ_2 是L,和 θ_3 是A时, θ_1 是K。在一些态样中,当 θ_2 是T,和 θ_3 是A时, θ_1 是H。在一些态样中,当 θ_2 是L,和 θ_3 是P时, θ_1 是S。在一些态样中,当 θ_2 是L,和 θ_3 是A时, θ_1 是L。在一些态样中,当 θ_2 是N,和 θ_3 是A时, θ_1 是S。在一些态样中,当 θ_2 是M,和 θ_3 是A时, θ_1 是A。在一些态样中,当 θ_2 是L,和 θ_3 是A时, θ_1 是W。

[0274] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列 η_1 -Y- η_3 -I-S定义的卡巴CDR-H1序列 (SEQ ID NO:38至SEQ ID NO:41),其中 η_1 是S、K、N或R,和 η_3 是A或G。

[0275] 在一些态样中, η_1 是S,其中 η_3 是A或G。在一些态样中, η_3 是A,其中 η_1 是N或S。在一些态样中, η_3 是G,其中 η_1 是K、R或S。

[0276] 在一些态样中,当 η_1 是S时, η_3 是A。在一些态样中,当 η_1 是S时, η_3 是G。在一些态样中,当 η_1 是K时, η_3 是G。在一些态样中,当 η_1 是R时, η_3 是G。在一些态样中,当 η_1 是N时, η_3 是A。

2.8.6. CDR-L3 共有序列

[0277] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列Q-Q-Y- π_4 - π_5 - π_6 - π_7 -T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:141至SEQ ID NO:147),其中 π_4 是G、H或Y; π_5 是S、N、F、G或R; π_6 是S、Y、A、G或R;和 π_7 是P、I或L。

[0278] 在一些态样中,当 π_5 是S、N、G或R时, π_4 是H; π_6 是Y、A、G或R;和 π_7 是I或L。在一些态样中,当 π_4 是G或H时, π_5 是S; π_6 是S、Y或A;和 π_7 是P、I或L。在一些态样中,当 π_4 是H或Y时, π_6 是Y; π_5 是S或F;和 π_7 是I。在一些态样中,当 π_4 是H时, π_6 是A; π_5 是N或S;和 π_7 是I或L。在一些态样中,当 π_4 是H或Y时, π_7 是I; π_5 是S、N、F、G或R;和 π_6 是Y、A、G或R。

[0279] 在一些态样中,当 π_5 是S时, π_4 是G; π_6 是S;和 π_7 是P。在一些态样中,当 π_5 是S时, π_4 是H; π_6 是Y;和 π_7 是I。在一些态样中,当 π_5 是N时, π_4 是H; π_6 是I;和 π_7 是A。在一些态样中,当 π_5 是F时, π_4 是Y; π_6 是Y;和 π_7 是I。在一些态样中,当 π_5 是S时, π_4 是H; π_6 是A;和 π_7 是L。在一些态样中,当 π_5 是G时, π_4 是H; π_6 是G;和 π_7 是I。在一些态样中,当 π_5 是R时, π_4 是H; π_6 是R;和 π_7 是I。

[0280] 在一些实施方案,所述抗体包含由共有序列Q-Q- λ_3 - λ_4 - λ_5 - λ_6 -P-T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:148至SEQ ID NO:150),其中 λ_3 是R、F、H、S、L、D、Y或V; λ_4 是S、V、T、G、L、Y或N; λ_5 是N、L、F、K或V;和 λ_6 是W、F、Y或L。

[0281] 在一些态样中,当 λ_4 是S或N时, λ_3 是R; λ_5 是N或F;和 λ_6 是W或Y。在一些态样中,当 λ_4 是

V或T时, λ_3 是H; λ_5 是N或V; 和 λ_6 是F或W。在一些态样中, 当 λ_4 是V或Y时, λ_3 是S; λ_5 是F; 和 λ_6 是W或L。在一些态样中, 当 λ_3 是F、H、S或D时, λ_4 是V; λ_5 是L、N或F; 和 λ_6 是W或F。在一些态样中, 当 λ_3 是L或H时, λ_4 是T; λ_5 是K或V; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_3 是R、H或V时, λ_5 是N; λ_4 是S、V或L; 和 λ_6 是W、F或Y。在一些态样中, 当 λ_3 是F、D或Y时, λ_5 是L; λ_4 是V或G; 和 λ_6 是W或F。在一些态样中, 当 λ_3 是S或R时, λ_5 是F; λ_4 是V、Y或N; 和 λ_6 是W、L或Y。在一些态样中, 当 λ_3 是R、F、S、L、D或H时, λ_6 是W; λ_4 是S、V或T; 和 λ_5 是N、L、F、K或V。在一些态样中, 当 λ_3 是H或Y时, λ_6 是F; λ_4 是V或G; 和 λ_5 是N或L。在一些态样中, 当 λ_3 是V或R时, λ_6 是Y; λ_4 是L或N; 和 λ_5 是N或F。

[0282] 在一些态样中, 当 λ_4 是S时, λ_3 是R; λ_5 是N; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是V时, λ_3 是F; λ_5 是L; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是V时, λ_3 是H; λ_5 是N; 和 λ_6 是F。在一些态样中, 当 λ_4 是V时, λ_3 是S; λ_5 是F; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是T时, λ_3 是L; λ_5 是K; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是V时, λ_3 是D; λ_5 是L; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是G时, λ_3 是Y; λ_5 是L; 和 λ_6 是F。在一些态样中, 当 λ_4 是T时, λ_3 是H; λ_5 是V; 和 λ_6 是W。在一些态样中, 当 λ_4 是L时, λ_3 是V; λ_5 是N; 和 λ_6 是Y。在一些态样中, 当 λ_4 是Y时, λ_3 是S; λ_5 是F; 和 λ_6 是L。在一些态样中, 当 λ_4 是N时, λ_3 是R; λ_5 是F; 和 λ_6 是Y。

[0283] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列Q-Q-Y- ρ_3 - ρ_4 -W-P-L-T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:151和SEQ ID NO:152), 其中 ρ_3 是N或L, 和 ρ_4 是N或L。

[0284] 在一些态样中, 当 ρ_4 是L时, ρ_3 是N。在一些态样中, 当 ρ_4 是L时, ρ_3 是L。

[0285] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列Q-Q- ω_3 - ω_4 - ω_5 - ω_6 -P- ω_8 -T定义的CDR-L3序列 (SEQ ID NO:153至SEQ ID NO:156), 其中 ω_3 是Y或F; ω_4 是Y或W; ω_5 是S、L、T或F; ω_6 是T、Y或F; 和 ω_8 是L或P。

[0286] 在一些态样中, 当 ω_4 是Y或W时, ω_3 是Y; ω_5 是S、L或T; ω_6 是T或Y; 和 ω_8 是L。在一些态样中, 当 ω_3 是Y或F时, ω_4 是Y; ω_5 是S、L或F; ω_6 是T或Y; 和 ω_8 是L或P。在一些态样中, 当 ω_3 是Y时, ω_6 是Y; ω_4 是Y或W; ω_5 是L或T; 和 ω_8 是L。在一些态样中, 当 ω_3 是Y时, ω_8 是L; ω_4 是Y或W; ω_5 是S、L或T; 和 ω_6 是T或Y。

[0287] 在一些态样中, 当 ω_4 是Y时, ω_3 是Y; ω_5 是S; ω_6 是T; 和 ω_8 是L。在一些态样中, 当 ω_4 是Y时, ω_3 是Y; ω_5 是L; ω_6 是Y; 和 ω_8 是L。在一些态样中, 当 ω_4 是W时, ω_3 是Y; ω_5 是T; ω_6 是Y; 和 ω_8 是L。在一些态样中, 当 ω_4 是Y时, ω_3 是F; ω_5 是F; ω_6 是F; 和 ω_8 是P。

2.8.7. CDR-L2共有序列

[0288] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列 ψ_1 -A-S- ψ_4 -R- ψ_6 - ψ_7 定义的CDR-L2序列 (SEQ ID NO:125至SEQ ID NO:136), 其中 ψ_1 是G或Y, ψ_4 是S或N; ψ_6 是A或H; 和 ψ_7 是T、Y或N。

[0289] 在一些态样中, 当 ψ_4 是S或N时, ψ_1 是G; ψ_6 是A或H; 和 ψ_7 是T或N。在一些态样中, 当 ψ_4 是S或N时, ψ_1 是Y; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是Y或T。在一些态样中, 当 ψ_1 是G或Y时, ψ_4 是S; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是T、Y或N。在一些态样中, 当 ψ_1 是G或Y时, ψ_4 是N; ψ_6 是H或A; 和 ψ_7 是T。在一些态样中, 当 ψ_1 是G或Y时, ψ_6 是A; ψ_4 是S或N; 和 ψ_7 是T、Y或N。在一些态样中, 当 ψ_1 是G或Y时, ψ_7 是T; ψ_4 是S或N; 和 ψ_6 是A或H。

[0290] 在一些态样中, 当 ψ_4 是S时, ψ_1 是G; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是T。在一些态样中, 当 ψ_4 是N时, ψ_1 是G; ψ_6 是H; 和 ψ_7 是T。在一些态样中, 当 ψ_4 是S时, ψ_1 是Y; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是Y。在一些态样中, 当 ψ_4 是S时, ψ_1 是G; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是N。在一些态样中, 当 ψ_4 是N时, ψ_1 是Y; ψ_6 是A; 和 ψ_7 是T。

[0291] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列D-A-S- χ_4 -R-A-T定义的CDR-L2序列 (SEQ ID NO:138和SEQ ID NO:139), 其中 χ_4 是N或K。

[0292] 在一些态样中, χ_4 是 N。在一些态样中, χ_4 是 K。

[0293] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列 W-A-S-T-R- σ_6 -S 定义的 CDR-L2 序列 (SEQ ID NO:131 和 SEQ ID NO:133 至 SEQ ID NO:134), 其中 σ_6 是 A、E 或 Q。

[0294] 在一些态样中, σ_6 是 A。在一些态样中, σ_6 是 E。在一些态样中, σ_6 是 Q。

2.8.8. CDR-L1 共有序列

[0295] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列 φ_1 -A-S- φ_4 - φ_5 -V- φ_7 - φ_8 - φ_9 -Y-L-A 定义的 CDR-L1 序列 (SEQ ID NO:1101 至 SEQ ID NO:114), 其中 φ_1 是 E、K 或 R; φ_4 是 Q 或 E; φ_5 是 S 或 Y; φ_7 是 S 或 A; φ_8 是 S 或 Y; 和 φ_9 是 D 或 S。

[0296] 在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 或 E 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S 或 Y; φ_7 是 S 或 A; φ_8 是 S 或 Y; 和 φ_9 是 S 或 D。在一些态样中, 当 φ_1 是 K 或 R 时, φ_4 是 E; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_1 是 E 或 R 时, φ_4 是 Q; φ_5 是 S 或 Y; φ_7 是 S 或 A; φ_8 是 S 或 Y; 和 φ_9 是 S 或 D。在一些态样中, 当 φ_1 是 E、K 或 R 时, φ_5 是 S; φ_4 是 E 或 Q; φ_7 是 S 或 A; φ_8 是 S 或 Y; 和 φ_9 是 S 或 D。在一些态样中, 当 φ_1 是 E、K 或 R 时, φ_7 是 S; φ_4 是 E 或 Q; φ_5 是 S 或 Y; φ_8 是 S 或 Y; 和 φ_9 是 S 或 D。在一些态样中, 当 φ_1 是 K 或 R 时, φ_8 是 S; φ_4 是 E 或 Q; φ_5 是 S 或 S; φ_7 是 A 或 S; 和 φ_9 是 S 或 D。在一些态样中, 当 φ_1 是 E 或 R 时, φ_8 是 R; φ_4 是 Q; φ_5 是 S; φ_7 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_1 是 E、K 或 R 时, φ_9 是 S; φ_4 是 E 或 Q; φ_5 是 S 或 Y; φ_7 是 A 或 S; 和 φ_8 是 S 或 Y。

[0297] 在一些态样中, 当 φ_4 是 E 时, φ_1 是 K; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 E; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 Y; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 D。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S; φ_7 是 A; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 Y; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 E 时, φ_1 是 R; φ_5 是 S; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。在一些态样中, 当 φ_4 是 Q 时, φ_1 是 R; φ_5 是 Y; φ_7 是 S; φ_8 是 S; 和 φ_9 是 S。

[0298] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列 σ_1 -A-S-Q- σ_5 - σ_6 - σ_7 - σ_8 - σ_9 -L- σ_{11} 定义的 CDR-L1 序列 (SEQ ID NO:118 和 SEQ ID NO:120 至 SEQ ID NO:123), 其中 σ_1 是 Q 或 R1; σ_5 是 D 或 S; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 G 或 S; σ_8 是 N、R 或 S; σ_9 是 N、Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A 或 N。

[0299] 在一些态样中, 当 σ_1 是 R 时, σ_5 是 S; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 G 或 S; σ_8 是 R 或 S; σ_9 是 N、Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_5 是 S 时, σ_1 是 R; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 G 或 S; σ_8 是 R 或 S; σ_9 是 N、Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_6 是 I 时, σ_1 是 Q 或 R; σ_5 是 D 或 S; σ_7 是 S; σ_8 是 N 或 S; σ_9 是 Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A 或 N。在一些态样中, 当 σ_6 是 V 时, σ_1 是 R; σ_5 是 S; σ_7 是 G 或 S; σ_8 是 R 或 S; σ_9 是 N 或 W; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_7 是 S 时, σ_1 是 Q 或 R; σ_5 是 D 或 S; σ_6 是 I 或 V; σ_8 是 N、S 或 R; σ_9 是 Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A 或 N。在一些态样中, 当 σ_8 是 S 时, σ_1 是 R; σ_5 是 S; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 S; σ_9 是 N、Y 或 W; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_9 是 Y 时, σ_1 是 Q 或 R; σ_5 是 D 或 S; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 S; σ_8 是 N、S 或 R; 和 σ_{11} 是 A 或 N。在一些态样中, 当 σ_{11} 是 A 时, σ_1 是 R; σ_5 是 S; σ_6 是 I 或 V; σ_7 是 S 或 G; σ_8 是 S 或 R; 和 σ_9 是 N、W 或 Y。

[0300] 在一些态样中, 当 σ_1 是 R 时, σ_5 是 S; σ_6 是 V; σ_7 是 S; σ_8 是 S; σ_9 是 Y; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_1 是 Q 时, σ_5 是 D; σ_6 是 I; σ_7 是 S; σ_8 是 N; σ_9 是 Y; 和 σ_{11} 是 N。在一些态样中, 当 σ_1 是 R 时, σ_5 是 S; σ_6 是 V; σ_7 是 S; σ_8 是 R; σ_9 是 Y; 和 σ_{11} 是 A。在一些态样中, 当 σ_1 是 R 时, σ_5 是 S; σ_6 是

V; Γ_7 是G; Γ_8 是S; Γ_9 是N; 和 Γ_{11} 是A。在一些态样中, 当 Γ_1 是R时, Γ_5 是S; Γ_6 是I; Γ_7 是S; Γ_8 是S; Γ_9 是W; 和 Γ_{11} 是A。

[0301] 在一些实施方案, 所述抗体包含由共有序列K-S-S- Γ_4 -S-V-L- Γ_8 -S- Γ_{10} -N-N-K-N-Y-L-A定义的CDR-L1序列 (SEQ ID NO:115至SEQ ID NO:117), 其中 Γ_4 是Q、R或K; Γ_8 是F或Y; 和 Γ_{10} 是S或N。

[0302] 在一些态样中, 当 Γ_8 是F或Y, 和 Γ_{10} 是S时, Γ_4 是Q。在一些态样中, 当 Γ_4 是Q或R, 和 Γ_{10} 是S时, Γ_8 是F。在一些态样中, 当 Γ_4 是K或Q, 和 Γ_{10} 是S或N时, Γ_8 是Y。在一些态样中, 当 Γ_4 是R或Q, 和 Γ_8 是F或Y时, Γ_{10} 是S。

[0303] 在一些态样中, 当 Γ_8 是Y, 和 Γ_{10} 是S时, Γ_4 是Q。在一些态样中, 当 Γ_8 是Y, 和 Γ_{10} 是N时, Γ_4 是K。在一些态样中, 当 Γ_8 是F, 和 Γ_{10} 是S时, Γ_4 是Q。在一些态样中, 当 Γ_8 是F, 和 Γ_{10} 是S时, Γ_4 是R。

3. 种系

[0304] 在一些实施方案, 与CD39特异性结合的抗体是包含由特定种系基因或其变体编码的可变区的抗体。本发明提供的例示性抗体包含由重链可变区种系基因VH1-46、VH1-69、1-69和VH1-46或其变体; 以及轻链可变区种系基因VK3-20、VK3-11、VK4-01、VK3和VK3-15或其变体编码的可变区。本领域技术人员将认识到本发明提供的CDR序列当与由其他可变区种系基因或其变体所编码的可变区组合时亦为有用。特别是, 本发明提供的CDR序列当与由结构上类似于上述可变区种系基因的可变区种系基因或其变体所编码的可变区组合时亦是有用的。例如, 在一些实施方案, 本发明提供的CDR-H序列可与由选自VH1或VH3家族或其变体的可变区种系基因编码的可变区组合。在一些实施方案, 本发明提供的CDR-L序列可与由选自VL3、VK1、VK3及VK4家族或其变体的可变区种系基因编码的可变区组合。

4. 亲和性

[0305] 在一些实施方案, 以 K_D 表示的CD39抗体的亲和性是小于约 10^{-5} M、小于约 10^{-6} M、小于约 10^{-7} M、小于约 10^{-8} M、小于约 10^{-9} M、小于约 10^{-10} M、小于约 10^{-11} M、或小于约 10^{-12} M。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-7} M与 10^{-11} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-7} M与 10^{-10} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-7} M与 10^{-9} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-7} M与 10^{-8} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-8} M与 10^{-11} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-8} M与 10^{-10} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-9} M与 10^{-11} M之间。在一些实施方案, 所述抗体的亲和性是介于约 10^{-10} M与 10^{-11} M之间。

[0306] 在一些实施方案, 人CD39抗体的亲和性是介于约 4.09×10^{-7} M与 7.31×10^{-11} M之间。在一些实施方案, 人CD39抗体的亲和性是约 1.14×10^{-7} M、约 1.31×10^{-7} M、约 1.67×10^{-7} M、约 1.43×10^{-7} M、约 1.30×10^{-8} M、约 1.27×10^{-8} M、约 1.13×10^{-8} M、约 1.60×10^{-8} M、约 1.34×10^{-9} M、约 1.16×10^{-9} M、约 7.31×10^{-11} M、约 7.60×10^{-10} M、约 2.66×10^{-10} M、约 9.22×10^{-10} M、约 6.72×10^{-10} M、约 9.24×10^{-10} M、约 5.58×10^{-10} M、约 5.48×10^{-8} M、约 3.37×10^{-8} M、约 3.11×10^{-8} M、约 1.88×10^{-8} M、约 1.63×10^{-8} M、约 1.64×10^{-8} M、约 1.01×10^{-8} M、约 2.44×10^{-7} M、约 4.09×10^{-7} M、约 3.35×10^{-8} M、约 1.91×10^{-8} M、约 1.73×10^{-8} M、或约 2.39×10^{-8} M。

[0307] 在一些实施方案, 所述抗体当与人CD39缔合时具有介于约 $1.93 \times 10^4 \text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ 与约 $1.72 \times 10^6 \text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ 之间的 k_{on} (缔合速率)。在一些实施方案, 所述抗体当与人CD39缔合时具有约 $6.59 \times 10^4 \text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ 、约 $1.93 \times 10^4 \text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ 、约 $4.44 \times 10^5 \text{M}^{-1} \times \text{sec}^{-1}$ 、约 $2.72 \times$

$10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.39\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $8.93\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $9.55\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.11\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.17\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.02\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.76\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.72\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.73\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.43\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $9.01\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.13\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $5.03\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.02\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.73\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.78\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.98\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.31\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.27\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.14\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.81\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.73\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.26\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.73\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.68\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.63\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.82\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.46\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.11\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.53\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.63\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $9.01\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.03\times10^6\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.52\times10^6\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 、或约 $3.53\times10^5\text{M}^{-1}\times\text{sec}^{-1}$ 的 k_a 。

[0308] 在一些实施方案,所述抗体具有约 $7.51\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.33\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.70\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $7.82\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.70\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.05\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.65\times10^{-1}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.60\times10^{-1}\text{sec}^{-1}$ 、约 $7.11\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.44\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.85\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.30\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $5.33\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $9.14\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.80\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $8.15\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.85\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.34\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.29\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.37\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.71\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $4.06\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.66\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.02\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.00\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $5.26\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.13\times10^{-2}\text{sec}^{-1}$ 、约 $3.28\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.76\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.86\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.43\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.13\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.09\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $8.39\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $8.15\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.32\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.11\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.43\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $2.13\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $6.09\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 、约 $8.15\times10^{-3}\text{sec}^{-1}$ 、约 $1.32\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 或约 $1.11\times10^{-4}\text{sec}^{-1}$ 的 k_{off} (解离速率)。

[0309] 在一些态样中, K_D 、 k_a 和 k_d 是在25℃下进行测定。在一些实施方案, K_D 、 k_a 和 k_d 是通过表面等离子体共振进行测定。在一些实施方案, K_D 、 k_a 及 k_d 是根据实例所述的方法进行测定。

5. 抑制CD39

[0310] 在一些态样中,所述抗体降低CD39对其底物的亲和性。在一些态样中,所述抗体抑制肿瘤细胞上CD39功能。在一些态样中,所述抗体抑制或阻碍ADP或AMP自CD39释放。在一些态样中,所述抗体抑制或阻碍CD39的持续进行性(processivity)。

[0311] 在一些态样中,所述抗体与CD39结合但不抑制ATP酶。在一些态样中,所述抗体与CD39结合且抑制细胞外CD39活性但不抑制细胞性ATP酶活性。在一些态样中,所述抗体与CD39的细胞外结构域和细胞性CD39两者结合,且可抑制CD39的细胞外结构域和细胞性CD39两者。在一些态样中,所述抗体不与A1和/或他者竞争结合细胞外结构域。

6. CD39测定

[0312] 在一些实施方案,所述抗体与CD39的表位结合。在一些态样中,CD39具有与SEQ ID NO:249所示的氨基酸序列相同的序列。在一些态样中,所述表位具有与SEQ ID NO:249所示的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些态样中,所述表位在CD39的细胞外结构域中。在一些态样中,所述细胞外结构域对应全部或至少部分的SEQ ID NO:249的氨基酸38至478。在一些态样中,所述表位具有与SEQ ID NO:249或全部或部分的细胞外结构域所示序列具有60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的氨基酸序列。在一些态样中,所述表位具有与SEQ ID NO:249的残基143至158和/或残基274至277相同的序列或对应SEQ ID

N0:249的残基143至158和/或残基274至277的序列。在一些态样中,所述表位在具有SEQ ID N0:249所示序列的人CD39多肽的E143至N158的区域中。在一些态样中,所述表位具有与SEQ ID N0:249所示序列的残基143至158或274至277具有60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%同一性的序列。在一些态样中,所述表位具有SEQ ID N0:249所示序列的残基143至158的1、2、3、4、5、6、7、8或9个置换。在一些态样中,所述表位具有SEQ ID N0:249的残基274至277的1、2或3个置换。在一些态样中,所述抗体与图14E表1所示的任何残基进行接触。在一些态样中,所述抗体与图14E表2所示的任何残基进行接触。在一些态样中,所述抗体与D150、E153和/或R154结合,或与N99以及D150、E153和R154中的零个、一个、两个、或三个结合,或与上述单独或组合的任一者结合。

[0313] 在一些态样中,所述抗体与图14A所示的抗体27536、27571、28347、27579或27597中的1、2、3、4或5者竞争。在一些态样中,所述抗体与图14A所示的抗体27536、27571、28347、27579或27597中的1、2、3、4或5者竞争。在一些态样中,所述抗体与图14C所示的抗体25571、27536或27549中的1、2或3者竞争。在一些态样中,所述抗体与图14C所示的抗体25571、27536或27549中的1、2或3者竞争。

[0314] 在一些态样中,所述抗体抑制CD39将ATP转化为ADP和/或将ADP转化为AMP。在一些态样中,所述抗体抑制血小板聚集。在一些态样中,所述抗体降低或预防选自MAIT细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的磷抗原特异性T细胞的激活。在一些态样中,所述抗体抑制血管生成。在一些态样中,所述抗体降低磷酸、ADP、AMP、和/或腺苷的水平,和/或增加ATP的水平。在一些态样中,所述抗体增加T效应细胞功能。在一些态样中,所述抗体降低调节性T细胞在组织中或在循环中的数目。在一些态样中,所述抗体降低所述调节性T细胞或调节性T细胞活性。在一些态样中,所述抗体增加B细胞功能。在一些态样中,所述抗体增加抗原呈递细胞功能。在一些态样中,所述抗体抑制处理来自磷酸化类异戊二烯、磷酸化维生素B代谢物、和/或磷酸化核黄素中的至少一种磷抗原(phospho-antigen)。

[0315] 在一些态样中,所述抗体具有限制可溶性或细胞外结构域的ATP酶的有限能力。在一些态样中,所述抗体具有抑制CD39的细胞性和/或细胞外结构域的ATP酶的有限能力。

7. 糖基化变体

[0316] 在某些实施方案,所述抗体可经改变以增加、降低或消除其糖基化的程度。多肽的糖基化通常不是“N-连接”就是“O-连接”。

[0317] “N-连接(N-linked)”糖基化是指碳水化合物基团部分连接至天冬酰胺残基的侧链。三肽序列天冬酰胺-X-丝氨酸和天冬酰胺-X-苏氨酸是供碳水化合物基团部分与天冬酰胺侧链进行酶连接的识别序列,其中X是除脯氨酸以外的任何氨基酸。因此,多肽中有任何此类三肽序列的存在即产生可能的糖基化位置。

[0318] “O-连接(O-linked)”糖基化是指将糖类N-乙酰半乳糖胺、半乳糖、或木糖中的一个连接至羟基氨基酸,最常见为丝氨酸或苏氨酸,尽管5-羟基脯氨酸或5-羟基赖氨酸亦可被使用。

[0319] 在抗体中添加或删除N-连接糖基化位置可通过改变氨基酸序列以产生或移除一或多个上述三肽序列而完成。添加或删除O-连接糖基化位点可通过添加、删除或置换抗体序列中的一个或多个丝氨酸或苏氨酸残基(视情况而定)完成。

[0320] 在某些实施方案,所述抗体是经糖基化的。在某些实施方案,所述抗体是经去糖基

化的。碳水化合物可通过标准技术移除。在某些实施方案,所述抗体是非糖基化的,例如在不进行糖基化的系统中表达。

8. Fc变体

[0321] 在某些实施方案,可将氨基酸修饰引入本发明提供的抗体的Fc区以生成Fc区变体。在某些实施方案,Fc区变体拥有一些但非全部的效应子功能。此类抗体可用于例如对抗体的体内半衰期重要、但某些效应子功能不需要或有害的应用。效应子功能的实例包括补体依赖性细胞毒性(CDC)和抗体导向的补体介导的细胞毒性(ADCC)。许多具有改变效应子功能的置换或取代或删除是所属技术领域已知。

[0322] CDC及/或ADCC活性的改变可使用体外和/或体内测定法进行证实。例如,可进行Fc受体(FcR)结合测定法以测定Fc γ R结合。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII,然而单核细胞表达Fc γ RI、Fc γ RII和Fc γ RIII。造血细胞上的FcR表达概述于Ravetch and Kinet, Ann. Rev. Immunol., 1991, 9: 457-492中。

[0323] 评估目的分子的ADCC活性的体外测定的非限制性实例提供于美国专利号5,500,362和5,821,337; Hellstrom et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1986, 83: 7059-7063; Hellstrom et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1985, 82: 1499-1502; 和Bruggemann et al., J. Exp. Med., 1987, 166: 1351-1361中。可用于此类测定试验的效应细胞包括外周血单核细胞(PBMC)和自然杀伤(NK)细胞。选择性地或另外地,目的分子的ADCC活性可使用动物模型进行体内评估,诸如Clynes et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1998, 95: 652-656中所披露的动物模型。

[0324] 亦可进行C1q结合测定试验以证实抗体无法与C1q结合,因此缺乏CDC活性。C1q结合测定试验的实例包括WO 2006/029879及WO 2005/100402中所述的那些。

[0325] 补体激活测定试验包括例如以下文献所述的那些: Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods, 1996, 202: 163-171; Cragg et al., Blood, 2003, 101: 1045-1052; 和Cragg and Glennie, Blood, 2004, 103: 2738-2743。

[0326] 亦可使用例如使用Petkova et al., Intl. Immunol., 2006, 18: 1759-1769中所述的方法来测定FcRn结合和体内清除率(半衰期测定)。

9. 制备抗体

9.1. 抗原制备

[0327] 用于生成抗体的CD39抗原可为完整CD39或CD39的片段。完整CD39或CD39的片段可呈分离的蛋白质形式或由细胞表达。其他用于生成抗体的CD39形式对于本领域技术人员而言是显而易见的。

9.2. 单克隆抗体

[0328] 单克隆抗体可例如使用最先由Kohler et al., Nature, 1975, 256: 495-497描述的杂交瘤方法获得,和/或通过重组DNA方法(参见例如美国专利号4,816,567)获得。单克隆抗体亦可例如使用基于噬菌体或酵母的文库获得。参见例如美国专利号8,258,082和8,691,730。

[0329] 在杂交瘤方法中,小鼠或其他适当的宿主动物经免疫以诱发生成或能够生成抗体的淋巴细胞,所述抗体将与用于免疫的蛋白质特异性结合。或者,淋巴细胞可于体外进行免疫。然后淋巴细胞与骨髓瘤细胞使用合适融合剂诸如聚乙二醇融合,以形成杂交瘤细胞。参

见Goding J.W., *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* 3rd ed. (1986) Academic Press, San Diego, CA.

[0330] 将杂交瘤细胞接种并于含有一或多种抑制未融合、亲代骨髓瘤细胞生长或存活物质的合适培养基中生长。例如,如果亲代骨髓瘤细胞缺乏酶次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT或HPRT),则杂交瘤的培养基一般将包括次黄嘌呤、氨嘌呤及胸苷(HAT培养基),此类物质预防HGPRT缺乏性细胞的生长。

[0331] 有用的骨髓瘤细胞为有效融合、支持所选抗体生成细胞稳定大量生成抗体且对诸如HAT培养基的存在或不存在的培养基条件敏感的骨髓瘤细胞。其中,较佳的骨髓瘤细胞系是鼠骨髓瘤细胞系,诸如衍生自MOP-21和MC-11小鼠肿瘤的那些(可得自Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CA),以及SP-2或X63-Ag8-653细胞(可得自美国菌种保存中心(American Type Culture Collection), Rockville, MD)。人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤细胞亦曾描述用于生成人单克隆抗体。参见例如Kozbor, J. *Immunol.*, 1984, 133:3001。

[0332] 在识别生成所需特异性、亲和性和/或生物活性的抗体的杂交瘤细胞之后,可将所选克隆通过限制稀释程序进行亚克隆并通过标准方法使其生长。参见Goding, 同上。适用此目的合适培养基包括例如, D-MEM或RPMI-1640培养基。此外,杂交瘤细胞可以动物的腹水肿瘤的形式于体内生长。

[0333] 编码单克隆抗体的DNA可利用常规方法轻易地进行分离及测序(例如通过使用能与编码所述单克隆抗体的重链和轻链的基因特异性结合的寡核苷酸探针)。因此,杂交瘤细胞可作为编码具有所需性质抗体的DNA的有用来源。一经分离后,可将DNA置于表达载体中,接着将表达载体体转染至本来不生成抗体的宿主细胞诸如细菌(例如,大肠杆菌(*E.coli*))、酵母(例如,酵母属(*Saccharomyces*)或毕赤酵母属(*Pichiasp.*))、COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、或骨髓瘤细胞,以生成单克隆抗体。

9.3. 人源化抗体

[0334] 人源化抗体可通过将单克隆抗体的大部分或所有结构部分置换为对应的人抗体序列来生成。因此,生成其中只有抗原特异性可变基团或CDR的杂交分子是由非人序列构成的杂交分子。得到人源化抗体的方法包括例如在下列中描述的那些方法: Winter and Milstein, *Nature*, 1991, 349:293-299; Rader et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., *J. Biol. Chem.*, 2000, 275:36073-36078; Queen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989, 86:10029-10033; 及美国专利号5,585,089、5,693,761、5,693,762及6,180,370。

9.4. 人抗体

[0335] 人抗体可通过多种所属技术领域已知技术生成得到,例如使用转基因动物(例如,人源化小鼠)。参见例如Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90:2551; Jakobovits et al., *Nature*, 1993, 362:255-258; Bruggermann et al., *Year in Immuno.*, 1993, 7:33; 及美国专利号5,591,669、5,589,369和5,545,807。人抗体亦可衍生自噬菌体展示库(参见例如Hoogenboom et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 227:381-388; Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 1991, 222:581-597; 及美国专利号5,565,332和5,573,905)。人抗体亦可由体外经激活的B细胞生成(参见例如美国专利号5,567,610和5,229,275)。人抗体亦可衍

生自基于酵母的文库(参见例如美国专利号8,691,730)。

10. 载体、宿主细胞和重组方法

[0336] 本发明还提供了编码抗CD39抗体的分离的核酸、包含所述核酸的载体和宿主细胞,以及用于生成所述抗体的重组技术。

[0337] 为了重组生成抗体,编码所述抗体的核酸可经分离且插入可复制载体以进行进一步克隆(即扩增DNA)或表达。在一些态样中,所述核酸可通过同源重组生成,例如美国专利号5,204,244所述。

[0338] 许多不同载体是本领域已知的。载体组分通常包括但不限于下列一个或多个:信号序列、复制起点、一或多个标记基因、增强子元件、启动子、转录终止序列,例如美国专利号5,534,615所述。

[0339] 合适宿主细胞的例示实例提供于下。这些宿主细胞并无限制之意。

[0340] 合适宿主细胞包括任何原核(例如,细菌性)、低等真核(例如,酵母)、或高等真核(例如,哺乳动物)细胞。合适原核细胞包括真细菌(eubacteria),诸如革兰氏阴性或革兰氏阳性有机体,例如肠杆菌科(Enterobacteriaceae)诸如埃希氏杆菌属(*Escherichia*) (大肠杆菌(*E.coli*))、肠杆菌属(*Enterobacter*)、欧文氏菌属(*Erwinia*)、克雷伯氏菌属(*Klebsiella*)、变形杆菌属(*Proteus*)、沙门氏菌属(*Salmonella*) (鼠伤寒沙门氏菌(*S.typhimurium*))、沙雷氏菌属(*Serratia*) (黏质沙雷氏菌(*S.marcescans*))、志贺氏菌属(*Shigella*)、芽孢杆菌属(*Bacilli*) (枯草杆菌(*B.subtilis*)和地衣芽孢杆菌(*B.licheniformis*))、假单胞菌属(*Pseudomonas*) (绿脓杆菌(*P.aeruginosa*))、和链霉菌属(*Streptomyces*)。一个有用的大肠杆菌克隆宿主是大肠杆菌294,尽管其他菌株诸如大肠杆菌B、大肠杆菌X1776和大肠杆菌W3110亦是适合的。

[0341] 除了原核细胞之外,真核微生物诸如丝状真菌或酵母菌亦为抗CD39抗体编码载体的合适克隆或表达宿主。酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或俗称面包酵母是经常使用的低等真核宿主微生物。然而,一些其他属、种和株为可得且可用,诸如粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)、克鲁维酵母属(*Kluyveromyces*) (乳酸克鲁维酵母菌(*K.lactis*)、脆壁克鲁维酵母菌(*K.fragilis*)、保加利亚克鲁维酵母菌(*K.bulgaricus*)、魏氏克鲁维酵母菌(*K.wickerhamii*)、瓦特克鲁维酵母菌(*K.waltii*)、果蝇克鲁维酵母菌(*K.drosophilarum*)、耐热克鲁维酵母菌(*K.thermotolerans*)及马克斯克鲁维酵母菌(*K.marxianus*))、耶氏酵母属(*Yarrowia*)、巴斯德毕赤酵母(*Pichia pastoris*)、假丝酵母属(*Candida*) (白色念珠菌(*C.albicans*))、里氏木霉(*Trichoderma reesia*)、粗糙链孢霉(*Neurospora crassa*)、许旺酵母属(*Schwanniomyces*) (西方许旺酵母(*S.occidentalis*)),和丝状真菌诸如例如青霉菌属(*Penicillium*)、弯颈霉属(*Tolypocladium*)、和曲霉属(*Aspergillus*) (小巢状曲菌(*A.nidulans*)和黑色曲菌(*A.niger*))。

[0342] 可用的哺乳动物宿主细胞包括COS-7细胞、HEK293细胞;幼仓鼠肾(BHK)细胞;中国仓鼠卵巢(CHO);小鼠赛托利(sertoli)细胞;非洲绿猴肾细胞(VERO-76)等。

[0343] 用于生成本发明的抗CD39抗体的宿主细胞可在多种培养基中进行培养。市售培养基诸如例如Ham's F10、最低必需培养基(MEM)、RPMI-1640和达尔伯克氏改良伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM)适合用于培养所述宿主细胞。此外,可使用Ham et al., Meth.Enz., 1979, 58:44; Barnes et al., Anal.Biochem., 1980, 102:255;和

美国专利号4,767,704、4,657,866、4,927,762、4,560,655和5,122,469或WO 90/03430以及WO 87/00195中描述的任何培养基。

[0344] 必要时任何这些培养基皆可补充激素类和/或其他生长因子类(诸如胰岛素、转铁蛋白或表皮生长因子)、盐类(诸如氯化钠、钙、镁及磷酸盐)、缓冲剂类(诸如HEPES)、核苷酸类(诸如腺苷和胸苷)、抗生素类、微量元素类(定义为通常以微摩尔范围的最终浓度存在的无机化合物)、以及葡萄糖或等效能量来源。亦可包括本领域技术人员所知的适当浓度的任何其他必要补充剂。

[0345] 培养条件诸如温度、pH值等均为选用于表达宿主细胞先前所使用的培养条件,且对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。

[0346] 使用重组技术时,抗体可于细胞内、细胞周质间隙(periplasmic space)中生成,或直接分泌至培养基中。若抗体是在细胞内生成,则第一步骤是将颗粒碎片(不论是宿主细胞或经细胞溶解的片段)通过例如离心或超滤去除。例如,Carter et al. (Bio/Technology, 1992, 10:163-167)描述了将分泌至大肠杆菌细胞周质间隙的抗体进行分离的程序。简言之,使细胞糊状物在乙酸钠(pH 3.5)、EDTA和苯甲基磺酰氟(PMSF)存在下解冻约30分钟。细胞碎片可通过离心去除。

[0347] 在一些实施方案,抗体是于无细胞系统中生成。在一些态样中,无细胞系统如Yin et al., mAbs, 2012, 4:217-225中所述的体外转录和转译系统,其原文以引用方式并入本发明。在一些态样中,无细胞系统利用来自真核细胞或来自原核细胞的无细胞萃取物。在一些态样中,原核细胞是大肠杆菌(E. coli)。抗体的无细胞表达可能是有用的,例如在抗体以不溶性聚集体形式在细胞中累积或细胞周质表达的产量较低的情况下。

[0348] 抗体经分泌至培养基中时,首先利用商用蛋白质浓缩过滤器例如Amicon®或Millipore® Pellicon® 超过滤装置,将取自此表达系统的上清液大致浓缩。上述任何步骤可包括蛋白酶抑制剂诸如PMSF以抑制蛋白质水解,并可包括抗生素以防止伺机污染物生长。

[0349] 自细胞制备的抗体组合物可利用例如羟磷灰石层析、胶体电泳、透析及亲和层析进行纯化,其中以亲和层析为特别有用的纯化技术。蛋白质A作为亲和性配体的适当性取决于抗体中存在的任何免疫球蛋白Fc结构域的物种和同型。蛋白质A可用于纯化基于人 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 或 $\gamma 4$ 重链的抗体(Lindmark et al., J. Immunol. Meth., 1983, 62:1-13)。蛋白质G可用于所有小鼠同型和人 $\gamma 3$ (Guss et al., EMBO J., 1986, 5:1567-1575)。

[0350] 最常用于附着此亲和性配体的基质为琼脂糖,但亦可使用其他基质。使用机械稳定性基质诸如可控孔径玻璃或聚(苯乙烯二乙烯)苯可达成比琼脂糖更快的流速以及更短的处理时间。当抗体包含C_{H3}结构域时,可使用BakerBond ABX®树脂来纯化。

[0351] 亦可使用其他蛋白质纯化技术诸如离子交换管柱分馏、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶层析法、肝素 Sepharose®层析法、层析聚焦、SDS-PAGE、和硫酸铵沉淀,且这些技术可由本领域技术人员施用。

[0352] 在经过任何初步纯化步骤之后,包含所述目的抗体及污染物的混合物可经低pH疏水交互作用层析法处理,使用pH介于约2.5至约4.5的洗脱缓冲液,通常在低盐浓度(例如约0至约0.25M的盐)下进行。

11. 药物组合物和给药方法

[0353] 本发明提供的任何抗体可提供于任何适当的药物组合物并通过任何适当的给药

途径进行给药。合适的给药途径包括但不限于吸入、动脉内、皮内、肌肉内、腹膜内、静脉内、经鼻、肠胃外、肺部、和皮下途径。

[0354] 所述药物组合物可包含一种或多种药用辅料。可使用任何合适的药用辅料,且所属技术领域普通技术人员能够选择合适的药用辅料。因此,以下提供的药用辅料是示例性的、但无限制之意。附加药用辅料包括例如于Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009)中所述的那些,其全文以引用方式并入本发明。

[0355] 在一些实施方案,所述药物组合物包含消泡剂。可使用任何合适的消泡剂。在一些态样中,消泡剂选自醇、醚、油、蜡、聚硅氧烷、表面活性剂、和其组合。在一些态样中,消泡剂选自矿物油、植物油、乙烯基双硬脂酰胺、石蜡、酯蜡、脂肪醇蜡、长链脂肪醇、脂肪酸皂、脂肪酸酯、硅二醇、氟硅氧烷、聚乙二醇-聚丙二醇共聚物、聚二甲基硅氧烷-二氧化硅、醚、辛醇、癸酰醇、去水山梨醇三油酸酯、乙醇、2-乙基-己醇、二甲聚硅氧烷(dimethicone)、油醇、二甲基硅油(simethicone)、和其组合。

[0356] 在一些实施方案,所述药物组合物包含助溶剂。助溶剂的例示实例包括乙醇、聚乙二醇(poly(ethylene) glycol)、丁二醇、二甲基乙酰胺、甘油、和丙二醇。

[0357] 在一些实施方案,所述药物组合物包含缓冲剂。缓冲剂的例示实例包括乙酸盐、硼酸盐、碳酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、氢氧化物、二乙醇胺、单乙醇胺、甘氨酸、甲硫氨酸、瓜尔豆胶、和谷氨酸一钠。

[0358] 在一些实施方案,所述药物组合物包含载体或填料。载体或填料的例示实例包括乳糖、麦芽糊精、甘露醇、山梨醇、几丁聚糖、硬脂酸、黄原胶、和瓜尔豆胶。

[0359] 在一些实施方案,所述药物组合物包含表面活性剂。表面活性剂的例示实例包括d- α 生育酚、苯扎氯铵、苜蓿氯铵、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、多库酯钠、二十二烷酸甘油酯、单油酸甘油酯、月桂酸、聚乙二醇15羟基硬脂酸酯(macrogol 15hydroxystearate)、肉豆蔻醇、磷脂质类、聚氧乙烯烷基醚类、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚氧甘油酯、月桂基硫酸钠、去水山梨醇酯、和维生素E聚乙烯(乙二醇)琥珀酸酯。

[0360] 在一些实施方案,所述药物组合物包含防结块剂。防结块剂的例示实例包括磷酸钙(三价)、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、和氧化镁。

[0361] 可与药物组合物一起使用的其他辅料包括例如,白蛋白、抗氧化剂类、抗菌剂类、抗真菌剂类、生物可吸收聚合物类、螯合剂类、控释剂类、稀释剂类、分散剂类、溶解增强剂类、乳化剂类、胶凝剂类、软膏基质类、渗透促进剂类、防腐剂类、增溶剂类、溶剂类、稳定剂类、和糖类。此类药剂中的每一种的具体实例描述于例如Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al. (Eds.) 6th Ed. (2009), The Pharmaceutical Press,其全文以引用方式并入本发明。

[0362] 在一些实施方案,所述药物组合物包含溶剂。在一些态样中,溶剂是盐水溶液,诸如无菌等渗盐水溶液或右旋糖溶液。在一些态样中,溶剂是注射用水。

[0363] 在一些实施方案,所述药物组合物呈颗粒形式,诸如微粒或纳米粒子。微粒和纳米粒子可由任何合适的材料(诸如聚合物或脂质)形成。在一些态样中,微粒或纳米粒子是胶束、脂质体或聚合物囊泡。在某些实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂量形式。本发明提供的药物组合物和单一单位剂量形式包含预防或治疗有效量的一种或多种预防性或治疗性抗体。

[0364] 本发明进一步涵盖包含抗体的无水药物组合物和剂型,因为水可促使某些抗体降解。

[0365] 本发明提供的无水药物组合物和剂型可利用无水或低湿度含量成份以及低水分或低湿度条件制备。若预期在制造、包装和/或储存期间会显著接触水分和/或湿度,则包含乳糖和至少一种包含一级或二级胺的活性成份的药物组合物和剂型可为无水。

[0366] 无水药物组合物应以维持其无水特性的方式进行制备和储存。因此,可利用已知能预防暴露至水的材料包装无水组合物,以使它们能被包括于适当处方的试剂盒中。适当包装的实例包括但不限于密封箔类、塑料类、单位剂量容器类(例如小瓶)、泡罩包装类、以及带状铝箔包装类。

11.1. 肠胃外剂型

[0367] 在某些实施方案,本发明提供了肠胃外剂型。肠胃外剂型可通过各种途径对受试者给药,包括但不限于皮下、静脉(包括快速浓注)、肌肉内和动脉内给药。由于其给药通常绕过受试者对抗污染物的天然防御,因此肠胃外剂型通常为无菌或可在施用至受试者之前进行灭菌。肠胃外剂型的实例包括但不限于即用注射溶液、可立即溶解或悬浮于药学上可接受的注射用媒剂的干燥产品、即用注射悬浮液、以及乳液。

[0368] 可被用于提供肠胃外剂型的适当媒剂是本领域技术人员已知的。实例包括但不限于:注射用水USP;水性媒剂诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏(Ringer's)注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格氏注射液;水混溶性媒剂诸如但不限于乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇;以及非水性媒剂诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

[0369] 增加一种或多种本发明所公开的抗体的溶解度的辅料亦可被纳入所述肠胃外剂型中。

11.2. 剂量及单位剂量形式

[0370] 在人的治疗中,医生将根据预防性或治疗性疗法以及根据所需治疗的受试者的年龄、体重、病况及其他特定因素决定他认为最适当的剂量学。

[0371] 抗体或组成物能有效预防或治疗病症或所述病症的一种或多种症状的量将随所述疾病或病况的性质及严重性而异,亦随所述抗体的给药途径而异。所述频率和剂量亦将根据每位受试者的特定因素而异,所述这些因素取决于所施用的特定疗法(例如治疗剂或预防剂),病症、疾病或病况的严重性,给药途径,以及所述受试者的年龄、身体、体重、反应及既往病史。有效剂量可由体外或动物模型测试系统所衍生的剂量响应曲线外推得到。

[0372] 在某些实施方案,组合物的示例性剂量包括每千克受试者或样本体重的毫克或微克量的抗体(例如每千克约10微克至每千克约50毫克、每千克约100微克至每千克约25毫克,或每千克约100微克至每千克约10毫克)。在某些实施方案,经施用以防、治疗、处理或改善受试者病症或所述病症的一种或多种症状的本发明提供的抗体的剂量(以抗体重量计)是0.1mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、10mg/kg、或15mg/kg受试者体重或更多。在另一实施方案,经施用以防、治疗、处理或改善受试者病症或所述病症的一种或多种症状的组合物或本发明提供的组合物的剂量是0.1mg至200mg、0.1mg至100mg、0.1mg至50mg、0.1mg至25mg、0.1mg至20mg、0.1mg至15mg、0.1mg至10mg、0.1mg至7.5mg、0.1mg至5mg、0.1至2.5mg、0.25mg至20mg、0.25至15mg、0.25至12mg、0.25至10mg、

0.25mg至7.5mg、0.25mg至5mg、0.25mg至2.5mg、0.5mg至20mg、0.5至15mg、0.5至12mg、0.5至10mg、0.5mg至7.5mg、0.5mg至5mg、0.5mg至2.5mg、1mg至20mg、1mg至15mg、1mg至12mg、1mg至10mg、1mg至7.5mg、1mg至5mg或1mg至2.5mg。

[0373] 剂量可根据合适时程进行施用,例如每周一次、二次、三次或四次。某些情况可能必须使用在本发明公开范围以外的抗体剂量,其对于本领域普通技术人员而言是显而易见。另外,应注意临床医师或主治医师将了解如何以及何时应结合受试者反应予以中断、调整或终止治疗。

[0374] 不同的治疗有效量可适用于不同疾病和病况,其对于本领域普通技术人员而言是显而易见。类似地,足以预防、处理、治疗或改善此类病症,但不足以造成或足以减少与本发明提供的抗体有关的不良反应的量亦涵盖于本发明所述的剂量及剂量频率时程中。另外,当对受试者施用本发明提供的组合物的多重剂量时,并非所有剂量均需相同。举例来说,对受试者施用的剂量可增加至改善所述组合物的预防或治疗效果,或其可降低至减少特定受试者所经历的一种或多种不良反应。

[0375] 在某些实施方案,治疗或预防可以本发明提供的抗体或组合物的一种或多种负荷剂量开始,然后用一种或多种维持剂量维持。

[0376] 在某些实施方案,本发明提供的抗体或组合物的剂量可进行施用以使所述抗体在受试者血液或血清中达到稳定状态浓度。所述稳定状态浓度可通过技术人员可用的测定技术进行测定,或可根据所述受试者的物理特征如身高、体重和年龄来确定。

[0377] 在某些实施方案,可重复施用所述相同的组合物,和所述施用可相隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。在其他实施方案,可重复施用所述相同的预防剂或治疗剂,和所述施用可相隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。

12. 治疗性应用

[0378] 以治疗性应用而言,本发明抗体是以药学上可接受的剂型(诸如所属技术领域中已知且如上文所讨论的剂型)向哺乳动物(通常为人)施用。例如,可向人静脉内推注或通过连续输注一段时间、通过肌肉内、腹膜内、脑脊髓内、皮下、关节内、滑膜内、鞘内、或肿瘤内途径施用本发明所述抗体。亦可将抗体合适地通过肿瘤周围、病灶内、或病灶周围途径进行施用,以发挥局部以及全身性治疗作用。腹膜内途径可特别适用于例如治疗卵巢肿瘤。

[0379] 本发明提供的抗体可用于治疗任何涉及CD39的疾病或病况,诸如癌症、自体免疫性疾病、和感染。

[0380] 任何合适癌症可用本发明提供的抗体进行治疗。例示性合适癌症包括例如:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、基底细胞癌、脑肿瘤、胆管癌、膀胱癌、骨癌、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特(Burkitt)淋巴瘤、不明原因原发灶癌、心脏肿瘤、宫颈癌、脊索瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性肿瘤、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、导管癌、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、纤维性组织细胞瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、眼癌、生殖细胞肿瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道基质瘤、妊娠滋养细胞疾病、神经胶质瘤、头颈癌、毛细胞白血病、肝细胞癌、组织细胞瘤、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、卡波西氏(Kaposi)肉瘤、肾癌、兰格罕氏

(Langerhans) 细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、唇及口腔癌、肝癌、小叶原位癌、肺癌、淋巴瘤、巨球蛋白血症、恶性纤维性组织细胞瘤、黑色素瘤、梅克尔氏 (Merkel) 细胞癌、间皮瘤、原发灶不明的转移性颈部鳞状细胞癌、涉及NUT基因的中线道癌、口癌、多发性内分泌瘤症候群、多发性骨髓瘤、蕈状肉芽肿、骨髓发育不良症候群、骨髓发育不良/骨髓增生性肿瘤、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头瘤病、副神经节瘤、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌、肾盂及输尿管癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌样肿瘤、唾液腺癌、赛扎里氏 (Sezary) 症候群、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、脊髓肿瘤、胃癌、T细胞淋巴瘤、畸胎样肿瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌, 和威尔姆氏 (Wilms) 肿瘤。

[0381] 任何合适自体免疫疾病可用本发明提供的抗体进行治疗。例示性合适自体免疫疾病或具有自体免疫成分的疾病包括例如: 急性播散性脑脊髓炎 (ADEM)、急性坏死性出血性脑白质炎、艾迪生氏 (Addison's) 病、血中丙球蛋白缺乏症、斑秃、淀粉样变性症、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂症候群 (APS)、自体免疫性血管性水肿、自体免疫性再生障碍性贫血、自体免疫性自主神经障碍、自体免疫性肝炎、自体免疫性高脂血症、自体免疫性免疫缺陷、自体免疫性内耳疾病 (AIED)、自体免疫性心肌炎、自体免疫性卵巢炎、自体免疫性胰腺炎、自体免疫性视网膜病、自体免疫性血小板减少性紫癜 (ATP)、自体免疫性甲状腺疾病、自体免疫性荨麻疹、轴索及神经性神经病变、巴娄 (Balo) 病、白塞 (Behcet) 病、大疱性类天疱疮、心肌病、卡斯特雷曼氏 (Castleman) 疾病、乳糜泻、查加斯氏 (Chagas) 疾病、慢性疲劳症候群、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病变 (CIDP)、慢性复发性多发性骨髓炎 (CRMO)、Churg-Strauss二氏症候群、瘢痕性类天疱疮/良性黏膜性类天疱疮、克罗恩病、Cogans氏症候群、冷凝集素症、结肠炎、先天性心传导阻滞、柯萨奇病毒心肌炎、CREST疾病、必要混合型冷凝球蛋白血症、脱髓鞘神经病变、疱疹性皮肤病、皮炎、Devic氏病 (视神经脊髓炎)、盘状狼疮、Dressler氏症候群、子宫内膜异位症、嗜酸性食道炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、实验性变应性脑脊髓炎、埃文氏 (Evans) 症候群、纤维肌痛、纤维性肺泡炎、巨细胞性动脉炎 (颞动脉炎)、巨细胞性心肌炎、肾小球性肾炎、Goodpasture氏症候群、肉芽肿性多血管炎 (GPA) (原称为华格纳氏 (Wegener's) 肉芽病)、Graves氏疾病、Guillain-Barre症候群、桥本氏 (Hashimoto's) 脑炎、桥本氏 (Hashimoto's) 甲状腺炎、溶血性贫血、Henoch-Schonlein二氏紫癜症、妊娠性疱疹、低丙球蛋白血症、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、IgA肾病、IgG4相关性硬化疾病、免疫调节性脂蛋白、包涵体肌炎、炎性肠病、间质性膀胱炎、青少年关节炎、青少年糖尿病 (1型糖尿病)、青少年肌炎、Kawasaki氏症候群、Lambert-Eaton二氏症候群、白细胞破碎性血管炎、扁平苔癣、硬化性苔癣、木样结膜炎、线性IgA疾病 (LAD)、狼疮 (SLE)、莱姆氏 (Lyme) 病 (慢性)、梅尼埃 (Meniere) 病、显微多血管炎、混合型结缔组织疾病 (MCTD)、Mooren氏溃疡、Mucha-Habermann二氏疾病、多发性硬化症、重症肌无力、肌炎、发作性睡症、视神经脊髓炎 (Devic氏病)、嗜中性白血球减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、PANDAS (链球菌相关的儿童自体免疫性神经精神病)、副肿瘤性小脑变性、阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (PNH)、Parry Romberg二氏症候群、Parsonnage-Turner二氏症候群、睫状体平坦部炎 (周边葡萄膜炎)、天疱疮、周边神经病变、静脉周围性脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS症候群、结节性多动脉炎、I、II及III型自体免疫性多腺症候群、风湿性多肌痛、多肌

炎、心肌梗死后症候群、心包膜切开术后症候群、黄体酮皮肤炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特发性肺纤维化、坏疽性脓皮病、纯红细胞再生障碍、Raynauds氏征候群、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、Reiter氏症候群、复发性多软骨炎、不宁腿症候群、后腹膜腔纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、类肉瘤病、Schmidt氏症候群、巩膜炎、硬皮症、Sjogren氏症候群、精子及睾丸自体免疫病、僵体症候群、亚急性细菌性心内膜炎(SBE)、Susac氏症候群、交感性眼炎、Takayasu氏动脉炎、颞动脉炎/巨细胞动脉炎、血栓性疾病、血小板减少性紫癜(TTP)、Tolosa-Hunt二氏症候群、横贯性脊髓炎、1型糖尿病、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织疾病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水疱性皮肤病、白癜风、和Wegener氏肉芽肿病(现称为肉芽肿性多血管炎(GPA))。

[0382] 任何合适感染可用本发明提供的抗体进行治疗。例示性合适感染包括例如：A型肝炎病毒、B型肝炎病毒、C型肝炎病毒(HCV)、人免疫缺陷病毒(HIV)、及其他病毒感染。

13. 诊断性应用

[0383] 在一些实施方案,本发明提供的抗体是用于诊断性应用。例如,抗CD39抗体可用于CD39蛋白质测定中。在一些态样中,抗体可用于检测CD39在各种细胞及组织中的表达。这些测定可用于例如评估癌症及自体免疫性疾病。

[0384] 在一些诊断性应用中,抗体可经可检测基团部分进行标记。合适的可检测基团部分包括但不限于放射性同位素、荧光标记、以及酶-底物标签。在本发明的另一实施方案中,抗CD39抗体不需要进行标记,且其存在可使用与抗CD39抗体特异性结合的经标记的抗体进行检测。

14. 亲和性纯化试剂

[0385] 本发明抗体可用来作为亲和性纯化试剂。在此过程中,可使用所属技术领域中广知的方法,将抗体固定在固相诸如树脂或滤纸上。使经固定的抗体与含有待纯化的CD39蛋白质(或其片段)的样本接触,之后将支持物用合适溶剂洗,此举将基本上移除样本中除了CD39蛋白质(其与经固定的抗体结合)以外的所有物质。最终,将支持物用另一合适溶剂诸如甘氨酸缓冲液(pH 5.0)洗,此举将自抗体释放CD39蛋白质。

15. 试剂盒

[0386] 在一些实施方案,本发明提供的抗CD39抗体是以试剂盒形式提供,即提供预定量的试剂的包装组合附带执行程序的使用说明。在一些实施方案,所述程序是诊断性测定。在其他实施方案,所述程序是治疗性程序。

[0387] 在一些实施方案,所述试剂盒进一步包含用于重构抗CD39抗体的溶剂。在一些实施方案,所述抗CD39抗体是以药物组合物的形式提供。

实施例

实施例1:选择CD39抗原结合蛋白质

[0388] CD39 ABP选自以IgG形式存在酵母菌细胞表面上的合成人抗体库,大致上如例如W02009036379;W02010105256;W02012009568;和Xu et al.,Protein Eng.Des.Sel.,2013,26:663-670中所述(各全文以引用方式并入本本发明)且更具体地如下所提供。自重组库分离的ABP的序列和特征提供于表S中。

[0389] 八个初始(naïve)人合成酵母菌库(各约 $10E+09$ 多样性)如W02009036379;

W02010105256;W02012009568;和Xu et al.,Protein Eng.Des.Sel.,2013,26:663-670中所述进行增殖;各全文以引用方式并入本发明。在前二回合的选择中,执行利用Miltyeni MACS®系统的磁珠分选技术,如Siegel et al.,J.Immunol.Meth.,2004,286:141-153所述。之后回合的选择使用基于流式细胞测量术的分选进行。在所有回合的选择中,抗原是生物素化的人CD39细胞外结构域(之前称为“ECD”),且在各后续回合的选择中使用降低的抗原浓度。除了选择抗原之外,采用一些回合的选择,以减少利用来自CHO细胞的可溶性膜蛋白质的非特异性粘合剂的数量(参见W02014179363及Xu et al.,Protein Eng.Des.Sel.,2013,26:663-670,各全文以引用方式并入本发明)。在最终回合的分选后,接种酵母菌并挑选单菌落进行表征以及提名用于亲和性成熟的克隆。

[0390] 合成目的抗体可变结构域,进行密码子优化以最大化于宿主细胞中的暂时表达。将可变区克隆至含有人免疫球蛋白恒定结构域的表达载体并确认其序列。将抗体重链和轻链载体对使用Expifectamine系统(Invitrogen)转染至Expi293细胞。在第4天收集暂时培养物,且使用生物膜干涉术(BLI)使用Octet(ForteBio)以及标准品,预估澄清的细胞培养上清液IgG滴度。后续将抗体在蛋白质A柱上纯化且使用低pH甘氨酸洗脱。接着将经纯化的抗体样本缓冲交换或透析至下游测定相容缓冲液中。

[0391] 抗体纯度是通过在SDS-PAGE和分析型尺寸排除色谱法的色谱柱上运行样本进行评估。

[0392] 轻链改组:将重链质粒自(本发明所述的)初始产物中萃取,并转化至多样性为 $10E+06$ 的预制初始轻链库中。选择是如上所述进行,包含一个回合的MACS分选及三个回合的FACS分选,各自回合使用降低量的生物素化ECD抗原。来自初级探索过程的经选择的个体重链亦独立地转化至分开预制、多样性为 $10E+06$ 的轻链库,且如上所述进行选择,包含一个回合的MACS分选及三个回合的FACS分选,各自回合使用降低量的生物素化ECD抗原。

实施例2:亲和性成熟

[0393] 利用三个成熟策略,进行初始克隆的优化;CDR-H1及CDR-H2的多样化;CDR-H3的多样化;CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3的多样化;将多样化的重链和轻链改组。

[0394] CDR-H1和CDR-H2选择:将选自轻链批次多样化、轻链多样化、以及初始探索的各自克隆的CDR-H3独立地重组至多样性 $>10E+8$ 的CDR-H1和CDR-H2变体的预制库,并使用ECD抗原进行选择。通过使用降低的抗原浓度,施加亲和性压力。

[0395] CDR-H3选择:将获自CDR-H1和CDR-H2选择程序的克隆,经由重链的行走二聚体致突变性进行另外几轮亲和性成熟。大致上如上述使用ECD作为抗原进行选择,但额外采用FACS分选进行所有选择回合。

[0396] CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3选择:将获自CDR-H1和CDR-H2选择程序的克隆,经由轻链的致突变性进行另外几轮亲和性成熟。CDR-L1和CDR-L2多样性衍生自预制库,然而CDR-L3多样性衍生自行走二聚体致突变性。大致上如上述使用ECD作为抗原进行选择,但额外采用FACS分选进行所有选择回合,在本发明所述的CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3过程中包含一回合的MACS以及随后三回合的FACS。

[0397] 多样化的重链和轻链改组:将来自上述重链多样化及轻链多样化的产物进行重组,且大致上如上述使用ECD作为抗原进行选择,但额外采用FACS分选进行所有选择回合。

实施例3:抗hCD39抗体对重组CD39细胞外结构域的单价亲和性

[0398] 结合动力学是使用Octet Red96系统 (ForteBio) 在25℃下于运行缓冲液 (1x Pa11 ForteBio动力学缓冲液稀释于PBS或Tris pH 7.4) 中进行测定。简言之,将1.25mg/ml的未经标记的抗hCD39抗体固定化在抗人Fc传感器上。经过短暂的基线运行缓冲液步骤之后,将传感器暴露于各种浓度 (10至300nM) 的rhCD39-ECD-His (R&D Systems) 进行缔合步骤。复合物的解离是于传感器再次暴露至运行缓冲液时进行监测。数据使用具有扣除基线、全拟合及1:1结合模型的ForteBio Octet软件处理,以获得缔合及解离速率。 K_D 是由 k_d 和 k_a 之比计算得到。

[0399] 图1示出的数据具有 $R^2 > 0.980$ 。PF=不良拟合。缔合及解离时间进程数据以简单1:1Langmuir结合模型进行全拟合,以产生缔合速率 (k_{on}) 和解离速率 (k_{off}) 值。平衡解离常数 (K_D) 是自 k_{on} 和 k_{off} 值计算得到。所述缔合速率 (k_{on}) 值的范围自 $1.93E+04$ 至 $1.72E+06 M^{-1} s^{-1}$,和所述解离速率 (k_{off}) 值范围自 $3.65E-01$ 至 $1.11E-04 s^{-1}$ 。 K_D 值范围自 $4.09E-07$ 至 $7.31E-011$ 摩尔,指示所有抗体以中度或高度亲和性与人CD39 ECD结合。

[0400] 抗CD39抗体的同种同源物特异性是通过生物膜干涉术,使用可溶性重组人ENTDP2及可溶性重组人ENTDP3 (两者皆来自R&D Systems) 进行评估。ENTDP2和ENTDP3是具有与CD39类似功能的酶。没有抗体表现出与ENTDP2或ENTDP3的可检测结合 (数据未示出)。因此所有抗体表现出与人CD39的特异性结合。

实施例4:抑制重组人CD39细胞外结构域

[0401] 抗CD39抗体抑制重组人CD39 ECD如下进行测定。将重组人CD39/ENTPD1 (4397-EN, 来自R&D systems) (5或10nM最终浓度) 与抗CD39 IgG (0.25或1微摩尔最终浓度) 于25mM Tris、5mM $CaCl_2$ 、pH 7.5于96孔板中进行组合,并在室温下孵育2hr。接着添加ATP (Sigma A1852-1VL) 至最终浓度为500微摩尔且在37℃下孵育60分钟。接着将板置于室温下,并添加CellTiter-Glo发光细胞存活性测定溶液至测定板的各孔中,混合并在微量板读取仪 (酶标仪) 上使用“CellTiter-Glo luminescent”预设读取。由阴性对照组IgG、仅IgG (无ATP)、仅ATP (无CD39) 所组成的对照反应使用相同方法运行。数据值为2次重复的平均值。

[0402] 抗CD39抗体抑制人CD39 ECD酶活性是通过使用CellTiter-Glo测定法测定ATP水平进行确定 (图2A至图2E)。CD39 ECD对ATP的酶分解代谢是在同型对照抗体存在下或无IgG存在下进行观测,平均RLU值范围为38至857。所有抗CD39抗体显示出明显抑制由CD39分解代谢ATP,相较于同型对照抗体 (平均RLU值的范围为4890至20329) 具有远为较高的平均RLU值。相比之下,基准抗体BY40va未在此测定中显示出显著抑制CD39 ECD,其具有类似于同型对照抗体的RLU值 (平均RLU值为11和415)。

实施例5:与表达人及食蟹猕猴CD39的CHO细胞结合的抗体

[0403] 抗CD39 IgG与中国仓鼠卵巢K1 (CHO) CD39细胞结合。将100纳摩尔IgG (各抗体在图中以独特的克隆编号示出) 与亲代CHO细胞或经工程改造以表达人或食蟹猕猴 (*Macaca fascicularis*) CD39的CHO细胞 (CHO CD39细胞) 在25℃下在冰上在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中孵育30分钟。接着用冰冷PBS清洗细胞,并与荧光标记的山羊抗人IgG在冰上孵育20分钟。在进行流式细胞测定术分析之前,将细胞清洗并重悬于冰冷PBS中。对背景结合水平的倍数代表与CHO CD39结合的抗CD39抗体的中位数荧光强度 (MFI) 值同与亲代CHO细胞结合的抗CD39抗体的MFI值的比值。

[0404] 抗CD39抗体与表达细胞性人CD39的CHO细胞 (CHO CD39细胞) 结合,且未表现出与

亲代CHO细胞的显著结合(图2F至J)。这些抗体与CHO CD39细胞结合的范围相较于背景为10至2033倍。抗体28337和27575未显示出与CHO CD39细胞显著结合(相较于背景仅2至4倍)(图2F至图2J),表示这些抗体对于细胞形式的人CD39不具有低亲和性。

[0405] 抗CD39抗体的直系同源物特异性是以流式细胞测定术、使用经工程改造以表达食蟹猕猴或小鼠CD39的CHO细胞进行评估。抗CD39抗体与食蟹猕猴CD39结合的程度类似人CD39(图2F至图2J)。没有抗CD39抗体显示出与小鼠CD39可检测结合。因此,抗CD39抗体与食蟹猕猴CD39交叉反应,但不与小鼠CD39交叉反应。

实施例6:抗体与MEL-28或721细胞的细胞表面CD39的结合以及抑制MEL-28细胞上CD39的抗体:短期ATP酶测定

[0406] 将细胞用连续稀释的抗CD39抗体在4℃下孵育30分钟。将细胞以FACS缓冲液(PS、2% FBS和2mM EDTA)洗3次,接下来同1:100的二级抗体(山羊抗人IgG,Southern Biotech)在4℃下孵育30分钟。将细胞清洗、重悬于FACS缓冲液,并通过流式细胞测定术分析在BD Celesta上分析结合。

[0407] 将 3.5×10^4 个MEL-28细胞/孔用Tris缓冲液洗,并与连续稀释的(100至0.00013nM)抗体在37℃下孵育30分钟。添加50μM ATP至各孔并与细胞一起孵育15分钟。收集上清液并在孔雀绿测定(R&D)中根据厂商规程进行分析。使用CD39处理ATP所释放的磷酸作为酶活性读出。使用帕利珠单抗(Palivizumab)作为同型对照组,且使用100μM的ARL(Tocris)和POM-1(Alpha Aesar)(两者均为CD39的非特异性小分子抑制剂)作为阳性对照组。

[0408] 所有抗体以类似的亲和性与两个细胞系上的内源性表达的CD39结合,在MEL-28上的 EC_{50} 范围为0.05至0.28μg/ml(见图3A),和在721.22细胞系上的 EC_{50} 范围为0.2至7.5μg/ml(见图3B)。测试抗体之间的最大信号(MFI)不同,即使 EC_{50} 值类似(图3A至图3B)。

[0409] 在确认细胞性结合后,评估抗CD39抗体在短期30分钟孔雀绿磷酸读出测定中抑制MEL-28细胞上的ATP酶活性。使用同型对照组以建立在MEL-28细胞中来自ATP处理的最大可能信号:将50μM ATP添加至细胞一般在此测定中产生55至60μM磷酸信号(见图4A和图4B)。抗CD39抗体在测试抗体的最高浓度(100nM)下抑制60%至80%的MEL-28细胞中的ATP酶活性,此抑制水平类似于非特异性ATP酶抑制剂ARL和POM1(见图4A)。抗CD39抗体于MEL-28孔雀绿测定中的 IC_{50} 值皆在次纳摩尔范围内(见图4B)。

实施例7:当MEL-28细胞用CD39酶抑制剂处理时所定量的ATP保存

[0410] 将 3.5×10^4 个MEL-28细胞在37℃下接种过夜。将细胞用Tris测定缓冲液洗以去除磷酸盐。将100nM向下滴定至0.005pM的单克隆抗体在37℃下与细胞一起孵育30分钟。添加50μM ATP并孵育15分钟。收集并冷冻上清液。将上清液解冻并使用EnzyLight(EnzyLight ATP测定试剂盒,BioAssay Systems)来评估ATP。使用帕利珠单抗作为同型对照组,且使用浓度为100μM的ARL(Tocris)和POM-1(Alpha Aesar)作为阳性对照组,所述ARL(Tocris)和POM-1(Alpha Aesar)均为CD39的非特异性小分子抑制剂。

[0411] 在ATP添加至未处理和/或同型处理样本中的细胞30分钟后,ATP几乎不可检测(见图5A),然而所有测试的抗CD39抗体以剂量依赖方式防止ATP的处理(见图5A、图5B)。在此测定中测试的大部分抗CD39抗体以与ARL类似的程度防止CD39处理ATP(见图5A)。抗CD39抗体于ATP保存测定中的 IC_{50} 范围为0.02至0.1nM。此测定中的抗体的总体效力与在孔雀绿磷酸读出测定中观察到的一致。

实施例8:抗体在过夜测定中抑制MEL-28上的CD39活性

[0412] 接种 3.5×10^4 个MEL-28细胞/孔且在 37°C 下与抗体一起孵育过夜。清洗细胞以除去FBS。接下来将细胞在 37°C 下用抗体于X-VIVO 15不含FBS培养基中预处理过夜。接着加入 $50\mu\text{M}$ 的ATP保持15分钟。收集上清液,并使用AMP-Glo试剂盒根据厂商说明(Promega)进行分析。使用帕利珠单抗作为同型对照组,且使用 $100\mu\text{M}$ 的POM-1 (Alpha Aesar) (CD39的非特异性小分子抑制剂)作为阳性对照组。

[0413] 在MEL-28细胞的过夜AMP-Glo测定中测试的抗CD39抗体显示出持续抑制ATP酶活性,如存在于上清液中的降低的AMP水平所示(见图6A)。抗体对CD39活性的抑制与POM-1处理相当或更为有效。数据与在MEL-28中CD39短期孔雀绿测定所获得的结果一致(见图4)。在过夜测定中测试的抗体在AMP-Glo CD39抑制测定中具有范围为 0.01 至 0.3nM 的 IC_{50} 值。(见图6B)

实施例9:抗CD 39抗体与初代人及食蟹猕猴B细胞结合

[0414] 使用EasySep B细胞分离试剂盒(STEMCELL Technologies),自人供体白血球浓缩物(leukopak)分离B细胞。使用NHP CD14阳性选择试剂盒(Miltenyi)自新鲜食蟹猕猴血液来纯化食蟹猕猴单核细胞,将流出液收集并用CD4、CD8、CD20、CD16及CD3抗体(BD)染色。将人B细胞或食蟹猕猴细胞用连续稀释的抗CD39抗体($15\mu\text{g}/\text{ml}$ 7.5倍8点连续稀释)在 4°C 下孵育30分钟。将细胞用FACS缓冲液(PS、2%FBS和 2mM EDTA)洗3次,并与1:100的二级抗体(小鼠抗人IgG,Southern Biotech)在 4°C 下孵育30分钟。将细胞用FACS缓冲剂洗2次,并重悬于FACS缓冲液且在BD Celesta上进行分析。

[0415] 抗体结合的检测如图7所述,其中B细胞与连续稀释的抗体一同孵育,使用荧光标记的抗体进行检测并通过流式细胞测定术进行分析。结果示出于图7中,且似乎表明抗体以范围分别为 $0.02\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 $3.18\mu\text{g}/\text{ml}$ (人)以及 $.03\mu\text{g}/\text{ml}$ 至 $.17\mu\text{g}/\text{ml}$ (食蟹猕猴)的 EC_{50} 与人和食蟹猕猴B细胞两者特异性结合。类似结合在人肿瘤细胞系(图3)观察到,其中抗体子集具有低的最大MFI,且子集对人和食蟹猕猴B细胞两者均具有高的MFI。

实施例10:抗体抑制人B细胞上的CD39活性

[0416] 使用EasySep B细胞分离试剂盒(STEMCELL Technologies),自人白血球浓缩物(leukopak)分离B细胞。将 5×10^4 个B细胞/孔用Tris缓冲液洗,并与连续稀释的(100 至 0.00013nM)抗体在 37°C 下孵育30分钟。添加 $50\mu\text{M}$ ATP至各孔并与细胞一同孵育2小时。收集上清液,并在孔雀绿测定(R&D)中根据厂商规程进行分析。使用CD39处理ATP所释放的磷酸作为酶活性读出。使用帕利珠单抗作为同型对照组,和使用 $100\mu\text{M}$ 的ARL (Tocris)和POM-1 (Alpha Aesar) (两者均为CD39的非特异性小分子抑制剂)作为阳性对照组。

[0417] 抗体显示出与初代人和食蟹猕猴B细胞结合(见图7),且下一步骤通过使用孔雀绿测定检测游离磷酸(Pi)来评估对ATP水解的抑制。结果示出于图8中,且表明抗CD39抗体抑制初代人B细胞对ATP的酶抑制/去磷酸化。无论在与B细胞结合中所检测到的最大MFI是高或低的,抗体抑制酶活性的能力皆是相当的(图7)。

实施例11:抗CD39抗体抑制人和食蟹猕猴单核细胞上的ATP酶活性

[0418] 使用EasySep人单核细胞分离试剂盒(STEMCELL),自白血球浓缩物(leukopak)纯化人单核细胞。使用NHP CD14阳性选择试剂盒(Miltenyi),自食蟹猕猴全血分离食蟹猕猴单核细胞。将 5×10^4 个细胞/孔的单核细胞用Tris缓冲液洗,并与连续稀释(100 至

0.00013nM)的抗CD39抗体在37℃下孵育30分钟。将50μM ATP在37℃下添加至细胞,持续15分钟,收集上清液,并在孔雀绿测定(R&D)中分析磷酸水平。使用帕利珠单抗作为同型对照组,且使用100μM的ARL (Tocris)和POM-1 (Alpha Aesar) (两者均为CD39的非特异性小分子抑制剂)作为阳性对照组。

[0419] 已检测在人白血球上的CD39表达,其中在单核细胞上检测到最高表达(Thromb Res.2007;121(3):309-17)。由于此项信息,因此必须评估抗CD39抗体抑制细胞表面上的ATP酶活性的能力。如图7所示,抗CD39抗体与人和食蟹猕猴B细胞两者结合。评估对人和食蟹猕猴单核细胞上的酶活性的抑制是适当的。结果表明所有抗体都能够以类似效力抑制人和食蟹猕猴单核细胞上的CD39的ATP酶活性。

实施例12:抗CD39抗体与初代人Treg结合且抑制CD39酶活性

[0420] 使用CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}调节T细胞分离试剂盒II (Miltenyi),自人供体白血球浓缩物(leukopak)分离Treg细胞。将人Treg细胞与连续稀释的抗CD39抗体(100nM至0.00064nM)在4℃下孵育30分钟。将细胞用FACS缓冲液(PS、2% FBS和2mM EDTA)洗3次,并与1:100的二级抗体(小鼠抗人IgG,Southern Biotech)在4℃下孵育30分钟。将细胞用FACS缓冲液洗2次、重悬于FACS缓冲液,并在BD Fortessa上进行分析。

[0421] 将CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}人Treg细胞用Tris缓冲液洗3次。将细胞用抗CD39抗体(100nM至0.00064nM)在37℃下孵育30分钟。细胞加入50μM ATP,且在37℃下孵育15分钟后收集上清液。在孔雀绿测定试剂盒(R&D)中分析上清液的磷酸水平。使用帕利珠单抗作为同型对照组,且使用100μM的ARL (Tocris)和POM-1 (Alpha Aesar) (两者均为CD39的非特异性小分子抑制剂)作为阳性对照组。

[0422] 已显示CD39在人调节T细胞(Treg)上表达,并通过将ATP水解为免疫抑制性腺苷从而对于其抑制功能很重要。(Blood.2007Aug 15;110(4):1225-32,Cellular&Molecular Immunology (2017) 14,521-528;doi:10.1038/cmi.2016.30)。为了确定抗CD39抗体是否能够抑制CD39酶活性,很重要的是评估与人Treg的结合。自人PBMC分离Treg,并将Treg进行纯化,通过流式细胞测定术来评估抗体的结合。结果表明抗CD39抗体与人Treg结合(图10)。值得注意的是,观察到与人B细胞染色类似的高的最大MFI及低的MFI两种曲线特征(见图8)。亦评估了抗体抑制人Treg上的ATP酶活性的能力。所有抗体同样程度地抑制Treg的CD39酶活性(见图11),与观察到的最大MFI染色无关。

实施例13:抗CD39抗体在CMV回忆反应测定中增加CD8⁺T细胞反应

[0423] 将冷冻的PBMC解冻并以3x10⁶/ml重悬浮,在CMV肽(Miltenyi,PeptTivator CMV pp65)存在下于完全(10% FBS)培养基中在37℃下培养3天。接着将T细胞纯化(STEMCELL, EasyStep),在37℃下静置24小时。APC是通过耗尽相同供体的PBMC中的CD2阳性细胞(STEMCELL,Easystep)而生成,并在37℃下以5x10⁴/孔接种过夜。隔天将5x10⁴个静置T细胞添加至APC。添加25μg/ml的抗体加上100μM ATP+1μM EHNA以及Golgi plug/stop与CMV肽,且在37℃下孵育5小时。将T细胞染色并在Fortessa (Becton Dickinson)流式细胞分析仪上分析细胞内IFNγ。

[0424] 已显示腺苷抑制T细胞活化(Int J Oncol.2008Mar;32(3):527-35)。作为ATP/ADP-AMP-腺苷途径中的速率限制酶,抑制CD39将减少免疫抑制性腺苷的水平且增加免疫激活ATP,从而导致增强的T细胞活性。为了评估抗CD39抗体在抑制ATP/ADP-AMP水解、预防腺

昔生成而可能导致增加T细胞反应方面的作用,使用CMV回忆测定法。将PBMC在CMV肽库存在下培养3天,接着将T细胞纯化、并与自体PBMC加上CMV肽及ATP+EHNA一同培养。5小时后,评估T细胞所产生的IFN γ 。结果表明一些抗CD39抗体能够在CMV回忆反应测定中增加CD8⁺T细胞活性。其表明抑制CD39的酶活性可防止腺苷的生成并保持ATP水平,且允许对肽:MHC复合物产生强烈的T细胞反应。此外,并非所有与CD39结合且抑制细胞表面酶活性的抗体皆能够增加T细胞反应,因此抗体对CD39的特异性交互作用是重要的。

实施例14:评估抗体抑制Me1-28和人单核细胞上的CD39活性

[0425] 将 3.5×10^4 个MEL-28细胞/孔与100nM至0.32pM的单克隆抗体一同孵育30分钟。添加50 μ M ATP并孵育15分钟。使用孔雀绿磷酸检测试剂盒(R&D Systems,目录号DY996),评估上清液的游离磷酸(Pi)。使用帕利珠单抗作为同型对照组,且使用浓度100 μ M的ARL(Tocris)和POM-1(Alpha Aesar)作为阳性对照组,其均为CD39的非特异性小分子抑制剂。使用NHP CD14阳性选择试剂盒(Miltenyi),自食蟹猕猴全血分离食蟹猕猴单核细胞。将 5×10^4 个细胞/孔的单核细胞用Tris缓冲液洗,且如上述进行孵育。

[0426] 当比较抗CD39抗体在短期测定中的酶抑制时,可观察到差异。一些能够阻断在孔雀绿测定中所测定的游离磷酸(Pi)的释放,而另一些则表现出非常少的活性。例如,相较于其他在低nM浓度下能够抑制ATP酶活性的抗CD39抗体(例如,29579和28347),在100nM浓度下的BY40v9和9-8B使用MEL-28细胞或初代人单核细胞皆具有很少至无的酶抑制。

[0427] 9-8B是如US 2017/0335007 A1所述,使用SEQ ID No.22和SEQ ID No.23生成,为hIgG4。BY40v9是抗体BY40的工程改造变体,如WO 2009/095478 A1 SEQ ID No.1和SEQ ID No.5所述。我们试着表达如人IgG4所述的BY40,但经过重复尝试后失败。SEQ No.1所述的V_H相较于种系V_H似乎遗漏数个N端残基,因此我们将遗漏残基采用来自IMGT最靠近的种系序列(<http://imgt.org/>)工程改造,从而得到BY40-v9,其经表达且确定特异性结合rhCD39-ECD及细胞性ECD。

实施例15:设计嵌合体及不同结合区域(Region Of Distinct Binding)

(a) 与可溶性重组CD39 ECD及细胞性CD39结合但不抑制ATP酶活性且不与细胞性抑制剂竞争结合ECD抑制剂的抗体实例

[0428] 将0.04至3.3nM rhCD39-ECD(R&D Systems)与缓冲液、50 μ g/ml抗体或100 μ M POM-1(Alpha Aesar)在37 $^{\circ}$ C下于测定缓冲液中(25mM Tris pH 7.5,5mM CaCl₂)孵育1hr,此时加入ATP(Sigma),使其最终浓度为10 μ M,将反应在37 $^{\circ}$ C下进一步孵育30min。随后使用孔雀绿磷酸检测试剂盒(R&D Systems)测定游离磷酸(Pi)的生成量。

[0429] 将所指示的细胞于含有10至25 μ g/ml抗体、100 μ M POM-1或100 μ M ARL的测定缓冲液中在37 $^{\circ}$ C、5% CO₂下孵育30min。添加ATP,使其最终浓度为50 μ M并继续孵育15min。使用孔雀绿磷酸检测试剂盒,评估上清液的游离磷酸(Pi)。使用帕利珠单抗作为同型对照组,POM-1和ARL均为CD39的非特异性小分子抑制剂。

[0430] 将A1抗体固定化在抗小鼠IgG Fc捕捉(AMC)生物传感器(ForteBio)上。接着经由生物膜干涉术(BLI),使用Octet系统(ForteBio)来监测hCD39-ECD的缔合,持续180秒,此时将生物传感器浸入竞争抗体中,并再监测180秒。第二抗体的缔合记录为干涉图型的向上偏移,且表明抗体与CD39上的不同表位结合。干涉图型无改变表明A1阻断第二抗体与CD39结合。

[0431] 虽然A1确实与hCD39 ECD结合(图1),但不抑制其ATP酶活性。虽然A1确实与细胞性CD39结合(图2),但不明显直接抑制OAW42上表达的CD39的ATP酶活性。A1捕捉hCD39 ECD阻断A1的后续结合(图14A,右下方是感应曲线图),但不阻断抑制性抗体诸如27536、27571、27579、27597或38347的结合。

[0432] 市售A1抗体表示一组抗人CD39单克隆抗体,其不直接抑制CD39的ATP酶活性且不与本发明所述的任何其他抗CD39抗体属于同一仓(bin)。已发现超过30种不抑制ECD ATP酶活性、不抑制细胞性CD39 ATP酶活性但确实与A1竞争与ECD结合的抗体。所述这些抗体可视为与抗hCD39抗体A1属于同一仓。

(b) 具有有限的抑制可溶性重组及细胞性CD39两者的ATP酶活性的能力且与其他细胞性CD39抑制剂属于分开仓的抗体实例

[0433] 方法与上述相同,不同之处在于,使用抗人IgG Fc捕捉(AHC)生物传感器将代表性抗体而非将A1固定化。

[0434] 以27536和28337为例的抗hCD39抗体表示一组与可溶性ECD及细胞性CD39两者结合的抗体,且具有抑制其ATP酶活性的能力但不与其他抑制剂竞争CD39结合。相较于同型或缓冲液对照组,27536和28337两者皆能够以 μM Pi所示的hCD39 ECD抑制ATP的水解,如本发明所述(左上图)。相较于同型对照组,27536和28337如所示抑制在MEL-28和OAW42细胞上所表达的CD39的水解。抗体27536和28337表示抗hCD39抑制性抗体的一个不同仓群组,因为它们被另一个不阻断其他抑制性抗体(诸如27571、27579、27597或38347)的仓成员阻断与CD39 ECD结合(见图14B下方的插图(c))。

(c) 抑制可溶性重组CD39ECD的ATP酶活性但不抑制细胞性CD39且与其他CD39 ECD抑制剂属于分开仓的抗体实例

[0435] 方法如上所提供,其中新增的实验设计为以 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 抗体抑制 0.37nM CD39受到浓度为 3 至 $100\mu\text{M}$ ATP的挑战。此外,同抗体或同型对照组一起使用18小时孵育。最终,在抗原捕捉与浸入第二竞争抗体之间持续300秒,再在缓冲液中进行30秒基线浸入。

[0436] 以27549为例的抗hCD39抗体表示一组可结合ECD及细胞性CD39但可仅抑制ECD ATP酶活性而非细胞性CD39 ATP酶活性的抗体。如图14C(左上)可见,相较于同型或缓冲液对照组,27549能够抑制hCD39 ECD水解ATP。同样如图14C(右上)所示,相较于同型对照组,27549无法抑制MEL-28细胞上表达的CD39的水解。抗体27536和28337表示抗hCD39抑制性抗体的一个不同仓群组,因为它们被另一个不阻断其他抑制性抗体诸如27571、27579、27597或38347的仓成员阻断与CD39 ECD结合(参见图14C下方)。

[0437] 抗体27549表示一组抗人CD39单克隆抗体,其直接抑制可溶性CD39 ECD的ATP酶活性,然而尽管能够与细胞上表达达CD39结合,其确实抑制细胞性CD39(图2)。其不与A1或任何其他本发明所述的抑制性抗CD39抗体竞争与ECD结合,因此27549表示另一仓(组)抗hCD39抗体(见图14C)。(d) 抑制ECD及细胞性CD39的ATP酶活性且与其他CD39 ECD和/或细胞性抑制剂属于分开仓的抗体实例

[0438] 方法如上所提供。

[0439] 抗体27571、27579和28347表示一组抗人CD39抗体,其直接抑制可溶性CD39 ECD的ATP酶活性且抑制细胞性CD39,然而不与A1、细胞性抑制剂27536或28337、或ECD抑制剂27549(图14A至图14C)竞争结合ECD。相较于同型或缓冲液对照组,27571、27579和28347能

够抑制hCD39 ECD对ATP的水解(见图14D,左侧)。相较于同型对照组,27571、27579和28347亦抑制MEL-28细胞上表达的CD39的水解(见图14D,右侧)。这些细胞性抑制剂表示另一仓(组)抗hCD39抗体(见图14D)。

(e) 与CD39进行不同接触的抑制性抗体实例

[0440] 通过将哺乳动物表达载体中的人CD39置换为小鼠CD39序列来生成嵌合体。嵌合体是于CHO细胞中表达,且抗人CD39抗体与嵌合体结合的能力经由FACS进行测试。简言之,将细胞用FACS缓冲液(PBS/2% FBS)洗,并在FACS缓冲液中在冰上封闭30min。接着用经FACS缓冲液稀释的15 μ g/ml抗人CD39抗体在冰上孵育1h。在2次清洗后,将细胞与用荧光标记,并与按照厂商说明经FACS缓冲液稀释后的抗人Fc抗体、抗小鼠Fc抗体或抗mCD39抗体(R&D Systems 495826)在冰上孵育30min。在2次清洗后,将细胞重悬于FACS缓冲液,并在BD Fortessa上进行分析。数据用FlowJo处理。阳性结合评分为“是”,缺乏结合评分为“否”,且用于生成此表的FACS图形的实例为图14F和图14G。

[0441] 在人与小鼠CD39之间形成的嵌合体可区分抗体接触的关键区域,所述区域为抑制性抗体(诸如31414、31895、31873、31901、31905)、参考抗体(诸如BY40v9和9-8B)及商用抗体(诸如A1和498403)所独有。第1及3栏描述了侧接第2栏所述的小鼠CD39序列的人CD39序列。第4栏列出了嵌合体中确切的小鼠氨基酸序列。

[0442] 目前为止描述的抗体对小鼠CD39不具有/具有最小的交叉反应性,小鼠CD39与人CD39在细胞外结构域中共有78%同一性百分比。因此制备人与小鼠CD39之间的嵌合体,以识别那些对于抗体识别和结合至关重要的区域。为达此目的,生成8个嵌合体,其选择的序列互换基于人与小鼠CD39之间的序列多样性以及基于大鼠ENTPD1和大鼠ENTPD2结晶结构的表面暴露潜力。因此,这8个嵌合体不全面性地询问所有潜在接触残基。所有测试的抗体皆能够与嵌合体#1、3、5、6、7和8结合,表明这些嵌合体维持全面性整体结构完整性。A1和498403丧失与嵌合体#4结合的能力,表明已丧失对于其与人CD39接触至关重要的残基。A1、498403、BY40v9和9-8B能够与嵌合体#2结合,表明此嵌合体维持全面性整体结构完整性。相对地,抑制性抗体31414、31895、31901、31905和31873能够与除了嵌合体#2以外的所有嵌合体结合。因此,嵌合体#2已丧失对于与这些抗体进行接触至关重要的残基,因此E143至N158构成这些抗体的人CD39表位的一部分或所有。值得注意的是,这些抗体属于图14D中以27571、27579和28347为例的仓群组,即它们不与以抗体A1、27536或27549为代表的抗CD39抗体仓群组属于同一仓。

[0443] 嵌合体通过嵌合体#2或WT hCD39表达载体的致突变性而生成。致突变性残基是基于人与小鼠CD39之间的差异进行选择。嵌合体是于CHO细胞中表达,且抗人CD39抗体与嵌合体结合的能力经由FACS进行测试,如图14E所述。表2。阳性结合评分为“是”,缺乏结合评分为“否”,且用于生成此表的FACS图形的实例为图14F和图14G。

[0444] 对于抗体接触至关重要的特定残基可区分抑制性抗体31414、31418及31895与31901、31905及31873。当人-小鼠嵌合体#2的小鼠序列中的个体氨基酸被复原为各自的人残基时(导致嵌合体#9、10),恢复抗体31895、31414、31418与CD39结合的能力,但不恢复31901、31905或31873与CD39结合的能力。在原本全人CD39中的个体残基突变(嵌合体#11、12)不损害任何测试抗体的结合能力。两个人残基共突变为同源小鼠残基(嵌合体#13、14)不损害抗体31414、31418或31895的结合。形成鲜明对比的是,抗体31901、31905及31873完

全丧失其与嵌合体#13和14结合的能力。所示抗体与给定嵌合体结合的能力通过FACS进行测定。特别是,图14F和图14G示出了用来制作此表的代表性FACS图,图14G示出了人CD39残基N99、R154和/或S153在被由31901、31905和31873表示的抗体识别上的重要性。

[0445] 如图14E的表1中所示,抑制性抗体31414、31418、31895、31901、31905和31873可基于其无法识别嵌合体#2的能力而与其他单克隆抗CD39抗体区分开来。在表2中,这些抗体进一步通过获得或丧失与hCD39或嵌合体#2的特定突变结合的能力来区分。因此,这些抗体虽然与人CD39的相同一般区域结合,但与hCD39中的不同关键残基形成不同的接触。由于这些抗体共有必要的残基E143至N158,因此它们可共有一些共同接触残基,但仍可基于所示的独特接触点进行区分。

(f) FACS图强调人CD39残基D150和/或E153在由31414、31418及31895表示的抗体的识别上的重要性以及FACS图强调人CD39残基N99、R154和/或E153在由31901、31905及31873表示的抗体的识别上的重要性

[0446] 方法如上针对与CD39进行不同接触的抑制性抗体的实例所提供。

[0447] 所示抗体与给定嵌合体结合的能力通过FACS进行测定。

[0448] 虽然抗体31414、31418、31895、31873、31901和31905全部共有共同必要的人CD39残基E143至N158,但这些抗体与此区域以内及以外的残基进行不同的关键接触。因此,属于由抗体27571、27579及28347表示的仓群组的抗体(图14D)可基于对不同残基的敏感性进一步区别为至少两个以上的群组。有至少5个仓群组:(1)类A1抗体,彼此竞争ECD结合却不抑制ECD活性,但不与仓群组2、3、4或5中的抗体竞争ECD结合且与N275至I277进行关键接触,如丧失对嵌合体#4的结合所示;(2)类27536/28337抗体,彼此竞争ECD结合且可抑制ECD及细胞性CD39 ATP酶活性,但不与仓群组1、3、4或5中的抗体竞争ECD结合;(3)类27549抗体,彼此竞争ECD结合且可抑制CD39 ECD但不抑制细胞性CD39,且不与仓群组1、2、4或5中的抗体竞争ECD结合;(4)类31414/31418/31895抗体,其与细胞性CD39中的E143至N158包括(但不限于)D150和E153进行关键接触、抑制ECD及细胞性CD39两者的ATP酶活性、彼此竞争ECD结合但不与仓1、2或3中的抗体竞争ECD结合;和(5)类31873/31901/31905抗体,其与细胞性CD39中的E143至N158包括(但不限于)E153和R154进行关键接触且对残基N99具敏感性、抑制ECD及细胞性CD39两者的ATP酶活性、彼此竞争ECD结合但不与仓1、2或3中的抗体竞争ECD结合。因此,抗人CD39抗体可基于其对ECD的亲合性、对细胞的亲和性、抑制ECD ATP酶活性的能力、抑制细胞性ATP酶活性的能力、以及与CD39的接触点进行区分。例如,27549与ECD(图1)及细胞孔(图2)两者结合,却仅可抑制ECD ATP酶活性。27579与ECD微弱结合,但为有效的细胞性CD39抑制剂。

实例16:由于 $V_{\max}$ 的 $V_{\max}$ 抑制,抗CD39抗体是可逆的变构性、非竞争性抑制剂,

[0449] 将抗CD39抗体或同型对照抗体(最终浓度为100纳摩尔)与内源性表达人CD39的MEL-28细胞(35,000个MEL-28细胞/孔)在37°C下在EnzChek试剂(PNP&MESG)存在下孵育20分钟。在添加ATP(最终浓度范围为0至450微摩尔)之后,立即在Abs360nm下使用SpectraMax i3x读板仪随时间监测CD39将ATP水解为游离磷酸(Pi)的速率。初始酶速率(v_0)是由各ATP浓度的Pi线性区域对时间曲线来确定。 v_0 对[ATP]的图是使用Michaelis-Menten动力学模型的非线性回归所进行的曲线拟合。

[0450] 在MEL-28细胞上表达的CD39的ATP水解速率可由抗CD39抗体明显减少(见图15)。

在抗CD39抗体存在下的ATP水解速率范围为每分钟1.2至2.7微摩尔Pi,其远小于在同型对照抗体存在下所观测到的ATP水解速率(每分钟7.7微摩尔Pi),且量级类似于泛ATP酶抑制剂ARL(每分钟1.2微摩尔Pi)。

[0451] 抗CD39抗体29872的多个浓度的初始速率对ATP浓度的图表明此IgG抗体的抑制机制是非竞争性的(见图16A)。在5纳摩尔29872存在下,初始速率的减少在100微摩尔以上的ATP浓度下(100、200、300和500微摩尔)维持恒定。29872可以是CD39的非竞争性抑制剂、无竞争性抑制剂或混合型抑制剂(具有非竞争性及无竞争性抑制的性质)。抗CD39抗体29872的单价Fab形式显示出非常类似的抑制曲线特征(见图16B),表明29872的CD39抑制活性不依赖IgG的二价结构以及可能因IgG二价性所致的潜在特征诸如CD39交联。

[0452] 许多在此测定中测试的其他抗CD39抗体显示出类似的CD39酶抑制特征(数据未示出),表明其亦可以是CD39的非竞争性抑制剂、无竞争性抑制剂或混合型抑制剂。这些抗体的酶抑制机制表示其在高ATP浓度下保留其对CD39酶抑制的完全抑制。抗CD39抗体似乎是可逆性抑制剂。

实施例17:抗CD39可诱导CD39在食蟹猕猴单核细胞上的内化

[0453] 将抗CD39抗体注射至食蟹猕猴以测试下调食蟹猕猴单核细胞的细胞表面上的CD39的能力。CD39内化是通过FACS评估给药前、抗体治疗后第1天、第7天及第14天所收集的全血样本。使用非竞争性抗CD39-PE抗体(克隆A1)测定CD14⁺分选单核细胞上的CD39水平。数据在图17中显示为分选食蟹猕猴单核细胞上的A1-PE的MFI。

[0454] 将食蟹猕猴以10mg/kg注射抗CD39抗体。在注射之前及治疗后第1天、第7天及第14天收集血液样本。在每个时间点,将50 μ L的食蟹猕猴全血与含有CD14及CD20抗体(eBioscience)以及Fc阻断试剂(BD)的30 μ L染色缓冲液(PBS,2%FBS,2mM EDTA,3%小鼠血清,5%山羊血清)在4 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。将CD39抗体(克隆eBioA1,eBioscience)添加至样本,且在4 $^{\circ}$ C下再孵育40分钟。在孵育后,将样本用ACK裂解缓冲液(ThermoFisher)在室温下处理10分钟以溶解红细胞。将样本用染色缓冲液洗数次并用1% PFA(Sigma)固定,然后在BD Fortessa X-20流式细胞测量仪上采集。CD14阳性单核细胞上的总CD39受体表达是由平均荧光强度进行确定。

[0455] 在抗体治疗之前,CD39高度在所有测试血液样本的食蟹猕猴单核细胞上表达(给药前)。体内测试的抗D39抗体具有不同的内化特征,其中抗体1的治疗导致单核球细胞表面上的CD39下调,而抗体2对于整体CD39水平没有影响。抗体1治疗后的CD39水平明显降低不是因为A1抗体与抗体1竞争结合CD39,而是因为A1与抗体1的表位彼此不同。

实施例18:在外源性ATP存在下,抗CD39抗体增加经刺激的人CD4⁺及CD8⁺T细胞

[0456] 将经抗CD3+抗CD28刺激的PBMC在50 μ M ATP存在下用抗CD39抗体31895或同型对照组处理96小时。CD4⁺和CD8⁺T细胞的增生是通过流式细胞测量术采用Cell Trace Violet进行测定。

[0457] 图19示出了在外源性ATP存在下,抗CD39抗体增加经刺激的人CD4⁺及CD8⁺T细胞的增生。左图示出了CD8⁺T细胞,其中x轴表示抗体(nM),和y轴表示CD8⁺T细胞增生%。右图示出了CD4⁺T细胞,其中x轴表示抗体(nM),和y轴表示CD4⁺T细胞增生%。右侧的图例示出了各自抗体及对照组的符号。

实施例19:抗CD39抗体增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 及IL-2

[0458] 将人PBMC用抗CD3+抗CD28处理,并与抗CD39抗体31895或同型对照组在存在(B)或不存在(A)外源性ATP(50 μ M)下进行孵育。96小时后,收集上清液,并使用Meso Scale Discovery人细胞因子试剂盒来测定细胞介素。

[0459] 图20示出了在外源性ATP不存在下(A)或存在下(B),抗CD39抗体31895以剂量依赖方式增加经抗CD3+抗CD28激活的PBMC的细胞因子分泌。上列示出了添加外源性ATP的结果,下列示出了未添加外源性ATP的结果。x轴表示抗体(nM),和y轴分别表示INF- γ 、TNF- α 及IL-2的分泌。

实施例20:抗CD39抗体增加经刺激的PBMC分泌INF- γ 、TNF- α 、IL-2及IL-1 β

[0460] 将人PBMC用抗CD3+抗CD28刺激,并与在固定浓度50 μ g/ml下的抗CD39抗体31895、HA0-391(参见WO 2017/089334的SEQ ID 10/SEQ ID 11)、HA0 mAb4(参见WO2017157948的SEQ ID 12/SEQ ID 13)或同型对照组在ATP存在下进行孵育。96小时后,收集上清液,并通过Meso Scale Discovery人细胞因子试剂盒进行分析。

[0461] 图21示出了相较于抗CD39抗体HA0-391(WO 2017/089334的VL SEQ ID No.10;VH SEQ ID No.11)和HA0 mAb4(WO2017157948的VL SEQ ID No.12;VH SEQ ID No.13),抗CD39抗体31895以较高程度增加经激活的PBMC释放细胞因子。x轴表示抗体和/或条件,y轴分别表示INF- γ 、TNF- α 、IL-2和IL-1 β 。

实施例21:抗39抗体31895增加CD39⁺CD73⁺SK-MEL-28细胞的细胞外ATP累积且减少腺苷生成

[0462] 将SK-MEL-28细胞用31895、同型对照组或小分子抑制剂(EHNA、ARL或POM-1)处理1小时,并在收集上清液之前添加50 μ M ATP,持续15min。使用AmpGlo试剂盒分析上清液的ATP水平(A),并使用LC/MS分析法分析腺苷水平(B)。将腺苷水平%标准化为同型对照组(100%)及SK-MEL-28CD39 KO细胞(0%)。

[0463] 结果示出在图22中。左图示出了ATP累积,右图示出了腺苷生成(LC/MC)。各图的x轴表示条件。左图的y轴表示ATP(μ M),右图的y轴表示腺苷水平%。

实施例S:序列

[0464] 表S提供了本发明中指涉的序列。

表S序列

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
1	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYTFTSY
2	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYTFKSY
3	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYIFKSY
4	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYTFQSY
5	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYTFFSY
6	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GYTFVSY
7	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTFSSLAIS

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
8	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SKLAIS
9	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SHT
10	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SSL
11	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SLL
12	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF QSL
13	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF PSN
14	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SAM
15	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF ASL
16	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SWL
17	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SSY
18	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF GSY
19	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF SKY
20	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF GR Y
21	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF ES Y
22	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGTF S NY
23	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GGAF SSY
24	CDR-H1	柯西亚 (Chothia)	GFTF SSY
25	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SY YMH
26	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SY E MH
27	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SY Q MH
28	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SY Y MY

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
29	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYFMH
30	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SLAIS
31	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	KLAIS
32	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	HTAIS
33	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SLPIS
34	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	LLAIS
35	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SNAIS
36	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	AM AIS
37	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	WLAIS
38	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYAIS
39	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYGIS
40	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	KYGIS
41	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	NYAIS
42	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYATS
43	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYAIG
44	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYSTEMN
45	CDR-H1	卡巴 (Kabat)	SYGMN
46	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	NPSGGST
47	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	NPSVGS
48	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	NPSGGS
49	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	NPLGGG

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
50	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	NPRGGS
51	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPIFGT
52	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	GFGT
53	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	LPIGGT
54	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	LPIAGT
55	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	LPIFGE
56	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPRGGT
57	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPEFGI
58	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPSIGT
59	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPISGT
60	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	IPTFGT
61	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	SSSSSY
62	CDR-H2	柯西亚 (Chothia)	WYDGSN
63	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	VINPSGGSTSYAQKFQG
64	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	RINPSVGSTWYAQKFQG
65	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	RINPSGGSTWYAQKFQG
66	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	KINPSGGSTWYAQKFQG
67	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	VINPLGGGTSYAQKFQG
68	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	SINPRGGSTSYAQKFQG
69	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GIPIFGTANYAQKFQG
70	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GI--GFGTANYAQKFQG

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
71	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GILPIGGTANYAQKFQG
72	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GILPIAGTANYAQKFQG
73	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GILPIFGEANYAQKFQG
74	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GIIPRGGTANYAQKFQG
75	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	SIIPIFGTANYAQKFRG
76	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	SIIPFEGIANANYAQKFQG
77	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	SIIPIFGTANYAQKFQG
78	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GIIPISGTANYAQEFQG
79	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	GIIPTFGTANYAQKFQG
80	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	SISSSSSYIYYADSVKG
81	CDR-H2	卡巴 (Kabat)	VIWYDGSNKYYADSVKG
82	CDR-H3		GKREGGTEYLRH
83	CDR-H3		GKREGGTEYLRK
84	CDR-H3		GKREGGTEYLRN
85	CDR-H3		GKREGGTEYLRN
86	CDR-H3		GKREGGTEYLRV
87	CDR-H3		GGAKYASTYGM DV

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
88	CDR-H3		GGAKYASTHGMDV
89	CDR-H3		GGAKYASQLGMDV
90	CDR-H3		GGAKYASKWGMDV
91	CDR-H3		GGAKYAVGYGMDV
92	CDR-H3		GGAKYAGRYGMDV
93	CDR-H3		GGAKYARTYGMDV
94	CDR-H3		ESGGYRDHRLDV
95	CDR-H3		ESGTYRDHRLDV
96	CDR-H3		ESGGYRDHRLGV
97	CDR-H3		DFTDYSSGYSSGWTY
98	CDR-H3		DTLYSSGAYYGYNV
99	CDR-H3		AKRGYDSYGGVYFDY
100	CDR-H3		GPTVTATTSIGTHNWFD
101	CDR-H3		EGRGYDSSRYKFWFDPWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
102	CDR-H3		DGGGYRHHYFDL
103	CDR-H3		ESGGYRDHKLDV
104	CDR-H3		DGGGYQHYYFDL
105	CDR-H3		DSGYHRHYSYD
106	CDR-H3		DPLGIRKHWFD
107	CDR-H3		DTPRWRYHYFDY
108	CDR-H3		ERRGSLALGMDV
109	CDR-H3		DLGGYSYGEPIYYYGMDV
110	CDR-L1		RASQSVSSSYLA
111	CDR-L1		RASQSVASSYLA
112	CDR-L1		EASQSVSSSYLA
113	CDR-L1		KASESVSSSYLA
114	CDR-L1		RASQYVSSSYLA
115	CDR-L1		KSSQSVLFSSNNKNYLA
116	CDR-L1		KSSRSVLFSSNNKNYLA

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
117	CDR-L1		KSSKSVLYSNNKNYLA
118	CDR-L1		RASQSVGSNLA
119	CDR-L1		KSSQSVLYSSNNKNYLA
120	CDR-L1		QASQDISNYLN
121	CDR-L1		RASQSVSSYLA
122	CDR-L1		RASQSVSRYLA
123	CDR-L1		RASQSISSWLA
124	CDR-L1		RASQSVSSDYLA
125	CDR-L2		GASSRAT
126	CDR-L2		GASNRHT
127	CDR-L2		YASSRAY
128	CDR-L2		GASSRAN
129	CDR-L2		YASSRAT
130	CDR-L2		YASNRAT

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
131	CDR-L2		WASTRES
132	CDR-L2		WASSRES
133	CDR-L2		WASTRQS
134	CDR-L2		WASTRAS
135	CDR-L2		GASTRAT
136	CDR-L2		GASTRAS
137	CDR-L2		DASNLET
138	CDR-L2		DASNRAT
139	CDR-L2		DASKRAT
140	CDR-L2		KASSLES
141	CDR-L3		QQYHSYIT
142	CDR-L3		QQYHNAIT
143	CDR-L3		QQYYFYIT
144	CDR-L3		QQYHSALT

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
145	CDR-L3		QQYHGGIT
146	CDR-L3		QQYHRRIT
147	CDR-L3		QQYHSGIT
148	CDR-L3		QQYYLYPLT
149	CDR-L3		QQYWTYPLT
150	CDR-L3		QQYLLYPLT
151	CDR-L3		QQYLIWPLT
152	CDR-L3		QQYLLWPLT
153	CDR-L3		QQFYFFPPT
154	CDR-L3		QQAYTFPPT
155	CDR-L3		QQYYIFPPT
156	CDR-L3		QQRNFYPPT
157	CDR-L3		QQFVLWPRT
158	CDR-L3		QQHVNFPIT
159	CDR-L3		QQSVFWPIT

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
160	CDR-L3		QQLTKWPLT
161	CDR-L3		QQDVLWPLT
162	CDR-L3		QQYGLFPIT
163	CDR-L3		QQHTVWPIT
164	CDR-L3		QQVLNYPLT
165	CDR-L3		QQSYFLPPT
166	CDR-L3		QQAHSPPYT
167	scFV, scFv-Fc 的先导序列	先导序列	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMA
168	scFV, scFV-FC 的连接体	连接体	GGGGSGGGSGGGGS
169	scFV, scFV-FC 的C端标签	C端标签	GPGGQHSHHHH
170	scFv, scFV-FC 的C端标签	C端标签	PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
171	scFv	29872	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KEPGASVKVSCKAPGYTFTSYMHWVRQAPGQG LEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRH WGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEI KGPGGQHHHHHH
172	scFv	31895	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHWVRQAPGQG LEWMGRINPSVGSTWYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRK WGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASNRHTGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFGGGTKVEI K GPGGQHHHHHH
173	scFv	31414	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHWVRQAPGQG LEWMGRINPSVGSTWYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRN WGQGTTLVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEI KGPGGQHHHHHH
174	scFv	31905	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCKASGGTFPSNAISWVRQAPGQG LEWMGGIGFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARGGAKYARTYGMVDVW GQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSP DSLAVSLGERATINCKSSKSVLYSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPDRFSGSGSG TDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYLLYPLTFGGG TKVEIKGPGGQHHHHHH

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
175	scFv-Fc	29872	MKYLLPTAAAGLLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KEPGASVKVSCKAPGYTFTSYMHWVRQAPGQG LEWMGVINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRH WGQGTLLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEI KPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
176	scFv-Fc	31895	MKYLLPTAAAGLLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHWVRQAPGQG LEWMGRINPSVGSTWYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRK WGQGTLLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASNRHTGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFGGGTKVEI KPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
177	scFv-Fc	31414	MKYLLPTAAAGLLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFKSYEMHWVRQAPGQG LEWMGRINPSVGSTWYAQKFQGRVTMTRDTSTS TVYMELSSLRSEDTAVYYCARGKREGGTEYLRN WGQGTLLTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQS PGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFT LTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFGGGTKVEI KPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLNISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K
178	scFv-Fc	31905	MKYLLPTAAAGLLLLAAQPAMAQVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSKASGGTFPSNAISWVRQAPGQG LEWMGGIGFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTA YMEISSLRSEDTAVYYCARGGAKYARTYGM DVW GQGTITVTVSSGGGGSGGGSGGGGSDIVMTQSP DSLAVSLGERATINCKSSKSVLYSNNKNYLAW YQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVDPDRFSGSGSG TDFTLTISISLQAEDVAVYYCQQYLLYPLTFGGG TKVEIKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK
179	VH	27579	QVQLVQSGAEVKEPGASVKVSKAPGYTFTSY MHWVRQAPGQGLEWMGVINPSGGSTSYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGLVTVSS
180	VH	31895	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRKWGQGLVTVSS
181	VH	31415	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYQ MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRWGWGQGLVTVSS
182	VH	31414	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRNWGQGLVTVSS
183	VH	31891	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			KREGGTEYLRVWGQGTTLVTVSS
184	VH	29871	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFQSY MHWVRQAPGQGLEWMGKINPSGGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
185	VH	31418	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
186	VH	31431	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYQ MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
187	VH	31421	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFFSY MYWVRQAPGQGLEWMGVINPLGGGTSYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
188	VH	31429	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFVSYF MHWVRQAPGQGLEWMGSINPRGGSTSYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
189	VH	29872	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQ RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSS
190	VH	28347	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQ RVTITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYASTYGMVDVWGQGTTLVTVSS
191	VH	31896	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLA ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYASTHGMVDVWGQGTTLVTVSS
192	VH	31432	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSHTA ISWVRQAPGQGLEWMGGILPIGGTANYAQKFQ RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYASQLGMDVWGQGTTLVTVSS

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
193	VH	31915	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLP ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYASKWGMVDVWGQGTTVTVSS
194	VH	31436	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSLLA ISWVRQAPGQGLEWMGGILPIAGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYAVGYGMDVWGQGTTVTVSS
195	VH	31437	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGGTFQSLA ISWVRQAPGQGLEWMGGILPIGGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYAGRYGMDVWGQGTTVTVSS
196	VH	31905	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFPSNA ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYARTYGMDVWGQGTTVTVSS
197	VH	31901	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSLP ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYAGRYGMDVWGQGTTVTVSS
198	VH	29852	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSAMA ISWVRQAPGQGLEWMGGILPIAGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYASTYGMDVWGQGTTVTVSS
199	VH	29851	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFASLA ISWVRQAPGQGLEWMGGILPIFGEANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYASTYGMDVWGQGTTVTVSS
200	VH	29857	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSWLA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPRGGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG GAKYASTYGMDVWGQGTTVTVSS
201	VH	27571	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKASCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGGYRDHRLDVWGQGTMTVTVSS
202	VH	31861	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFGSYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGIANANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGTYRDHRLDVWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
203	VH	31873	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSKYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGFIANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARE SGGYRDHRLGVWGQGTMTVTVSS
204	VH	31393	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFESYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGFIANYAQKFQG RVTITADESTSTTYMELSSLRSEDVAVYYCARE SGGYRDHRLDVWGQGTMTVTVSS
205	VH	27534	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD FTDYSSGYSSGWTYWGQGTTLVTVSS
206	VH	27536	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD TLYSSGAYYGYNVWGQGTMTVTVSS
207	VH	27588	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARA KRGYDSYGGVYFDYWGQGTTLVTVSS
208	VH	27590	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARG PTVTATTSIGTHNWFDPWGQGTTLVTVSS
209	VH	27597	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARE GRGYDSSRYKFWFDPWGQGTTLVTVSS
210	VH	27575	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFSSYA TSWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANYAQEFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD GGGYRHHYFDLWGRGTLVTVSS
211	VH	27568	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVPCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAGE SGGYRDHKLVDWGQGTVTVTVSS
212	VH	27577	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGAFSSYA IGWVRQAPGQGLEWMGGIIPTFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARD GGGYQHYYFDLWGRGTLVTVSS

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
213	VH	27587	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSSLRSEDVAVYYCARE SGGYRDHKLDVWGQGTMTVTVSS
214	VH	27589	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSSLRSEDVAVYYCARD SGYHRHYSDYWGQGTTLTVTVSS
215	VH	27596	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSSLRSEDVAVYYCARD PLGIRKHWFDPWGQGTTLTVTVSS
216	VH	27535	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSSLRSEDVAVYYCARD TPRWRYHYFDYWGQGTTLTVTVSS
217	VH	27550	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYS MNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSSIYYADSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE RRGSLALGMDVWGQGTTLTVTVSS
218	VH	27549	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASGFTFSSYG MNWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKNYADSVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD LGGYSYGEPIYYYYGMDVWGQGTTLTVTVSS
219	VL	27579	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFG GGTKVEIK
220	VL	31895	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVASSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFG GGTKVEIK
221	VL	31891	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRAYGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFG GGTKVEIK
222	VL	31418	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYFYITFG GGTKVEIK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
223	VL	31430	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCEASQSVSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRANGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSALTFG GGTKVEIK
224	VL	31431	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVASSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHGGITFG GGTKVEIK
225	VL	31421	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCKASESVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHRRITFG GGTKVEIK
226	VL	31429	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQYVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYYASNRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSGITFG GGTKVEIK
227	VL	28347	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYL YPLTFGGGKVEIK
228	VL	31896	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSRSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYWT YPLTFGGGKVEIK
229	VL	31915	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASSRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYWT YPLTFGGGKVEIK
230	VL	31905	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVLYSN NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYLL YPLTFGGGKVEIK
231	VL	31901	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRASGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYL YPLTFGGGKVEIK
232	VL	27571	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLIWPLTFG GGTKVEIK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
233	VL	31861	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLLWPLTFG GGTKVEIK
234	VL	31873	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLLWPLTFG GGTKVEIK
235	VL	28337	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQFYF YPPTFGGGTKVEIK
236	VL	27536	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQAYT FPPTFGGGTKVEIK
237	VL	27588	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYL NWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYIFPPTFG GGTKVEIK
238	VL	27590	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRNFPPTFG GGTKVEIK
239	VL	27597	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQFVLWPRTFG GGTKVEIK
240	VL	27575	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQHVNFPPLTFG GGTKVEIK
241	VL	27568	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSVFWPITFG GGTKVEIK
242	VL	27577	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQLTKWPLTFG GGTKVEIK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
243	VL	27587	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQDVLWPLTFG GGTKVEIK
244	VL	27589	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDDFATYYCQYGLFPITFG GGTKVEIK
245	VL	27596	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQHTVWPITFG GGTKVEIK
246	VL	27535	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQVLNYPITFG GGTKVEIK
247	VL	27550	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYL NWKYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPEDIATYYCQSYFLPPTFG GGTKVEIK
248	VL	27549	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSDY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAHSPTYTF GGTKVEIK
249		hCD39	MEDTKESNVKTFCSKNILAILGFSSIIAVIAL AVGLTQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYK WPAEKENDTGTVHQQVEECRVKPGPGISKVQKVN EIGIYLTDCMERAREVIPSQHQETPVYLGATA GMRLLRMESEELADRVLDVVERSLSNYPDFQGG ARIITGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSI VPYETNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQTIE SPDNALQFRLYGKDYNNVYTHSFLCYGKDQALWQ KLAKDIQVASNEILRDPCHFPGYKKVVNVSDLY KTPCTKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSIL ELFNTSYCPYSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAF YFVMKFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCAQPWEE IKTSYAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHF TADSWEHIHFIGIQGSDAGWTLGYMLNLTNMI PAEQPLSTPLSHSTYVFLMVLFSLVLFVVAIIG LLIFHKPSYFWKDMV
250		mCD39	MEDIKDSKVKRFCSKNILIIILGFTSILAVIALI AVGLTQNKPLPENVKYGIVLDAGSSHTNLYIYK WPAEKENDTGTVQQLEECQVKPGPGISKYAQKTD

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			EIGAYLAECMELSTELIPTSKHHQTPVYLGATA GMRLLRMESEQSADEVLAADVSTSLKSYPFDFQG AKIITGQEEGAYGWITINYLLGRFTQEQLSWLSL ISDSQKQETFGALDLGGASTQITFVPQNSTIES PENSLQFRLYGEDYTVYTHSFLCYGKDQALWQK LAKDIQVSSGGVLKDPCFNPGYEKVVNVSELYG TPCTKRFEKKLPFDQFRIQGTGDYEQCHQSILE LFNNSHCPYSQCAFNGVFLPPLHGSFGAFSAFY FVMDFFKKVAKNSVISQEKMTETITKNFCSKSWE ETKTSYPSVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQGYNF TDSSWEQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNMI PAEQPLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAITG LFIYSKPSYFWKEAV
251		食蟹猕猴 (Macaca fascicularis) cCD39	MLFDSILSTVGLSKLVSVVSSPAAALSKSNVKT FCSKNILAILGFSSIIAVIALAVGLTQNKALP ENIKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAEKENDTG VHQVEECRVKGPISKYVQKVNEIGIYLTDCME RAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRLLRMESEE LADRVLDVVERSLSNYPFDQFQGARIITGQEEGA YGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYETNNQETF GALDLGGASTQITFVPQNQTTEPDNALQFRLY GKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKDIQVANS EILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPCTKRFEMT LPFQQFEIQGIGNYQQCHQSVLELNTSYCPYS QCAFNGIFLPPQLQGDFGAFSAFYFVMNFLNLTS EKVSQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTSYAGVKEK YLSEYCFSGTYILSLLQGYHFTADSWEHIHFI GKIQGS DAGWTLGYMLNLTNMIPAEQPLSTPLS HSTYVFLMVLFSLVLVIVAIIGLLIFHKPSYFW KDMV
252		hCD39 ECD	TQNKALPENVKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAE KENDTG VVHQVEECRVKGPISKVQKVNEIGI YLTDCMERAREVIPRSQHQETPVYLGATAGMRL LRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDQFQGARI TGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYE TNNQETFGALDLGGASTQVTFVPQNQTIESPDN ALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAK DIQVASNEILRDPCFHPGYKKVVNVSDLYKTPC TKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSILELNT TSYCPYSQCAFNGIFLPPQLQGDFGAFSAFYFVM KFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCAQPWEEIKTS YAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLQGYHFTADS WEHIHFIGKIQGS DAGWTLGYMLNLTNMIPAEQ

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			PLSTPLSHSTYVFLMVLFSVLVFTVAIIIGLLIF HKPSYFWKDMV
253		mCD39 ECD	TQNKPLPENVKYGIVLDAGSSHTNLYIYKWPAE KENDTGVVQQLEECQVKGP GISKYAQKTDEIGA YLAECMELSTELIPTSKHHQTPVYLGATAGMRL LRMESEQSADEVLA AVSTSLKSYPFDFQGAKII TGQEEGAYGWITINYLLGRFTQE QSWLSLISDS QKQETFGALDLGGASTQITFVPQNSTIESPENS LQFRLYGEDYTVYTHSFLCYGKDQALWQKLAKD IQVSSGGVLKDPFCNPGYEKVVNVSELYGTPCT KREFEKKLPFDQFRIQGTGDYEQCHQSILELFNN SHCPYSQCAFNGVFLPPLHGSFGAFSAFYFVMD FFKKVAKNSVISQEKMT EITKNFCSKSWEETKT SYPSVKEKYLSEYCFSGAYILSLLQGYNFTDSS WEQIHFMGKIKDSNAGWTLGYMLNLTNMI PAEQ PLSPPLPHSTYIGLMVLFSLLLVAVAITGLFIY SKPSYFWKEAV
254		cCD39 ECD	TQNKALPENIKYGIVLDAGSSHTSLYIYKWPAE KENDTGVVHQVEECRVKGP GISKYVQKVNEIGI YLTDCMERAREV IPRSQHQETPVYLGATAGMRL LRMESEELADRVLDVVERSLSNYPFDFQGARI I TGQEEGAYGWITINYLLGKFSQKTRWFSIVPYE TNNQETFGALDLGGASTQITFVPQNQTTESPDN ALQFRLYGKDYNVYTHSFLCYGKDQALWQKLAK DIQVASNEILRDP CFHPGYKKVVNVSDLYKTPC TKRFEMTLPFQQFEIQGIGNYQQCHQSVLELFN TSYCPYSQCAFNGIFLPPLQGDFGAFSAFYFVM NFLNLTSEKVSQEKVTEMMKKFCSQPWEEIKTS YAGVKEKYLSEYCFSGTYILSLLLQGYHFTADS WEHIHFIGKIQGS DAGWTLGYMLNLTNMI PAEQ PLSTPLSHSTYVFLMVLFSVLVIVAIIGLLIF HKPSYFWKDMV

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
255	HC	31895	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRKWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLGK
256	LC	31895	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVASSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASNRHTGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
257	HC	31415	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYQ MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
258	LC	31415	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
259	HC	31891	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYIFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARG KREGGTEYLRVWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLK
260	LC	31891	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYYASSRAYGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHNAITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
261	HC	31418	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			PVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSLGK
262	LC	31418	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYFYITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
263	HC	31430	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSGGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYMEISSLRSEDTAVYYCARG KREGGTEYLRHWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TKYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSKEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFIYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSEFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLSLGK
264	LC	31430	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCEASQSVSYSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRANGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSALTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
265	HC	31915	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCASGGTFSSLP ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYASKWGM DVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT KTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK
266	LC	31915	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASSRESGVPD RFSGSGSGTDFTLTITSSSLQAEDVAVYYCQQYWT YPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
267	HC	31905	QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCASGGTFPSNA ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYARTYGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGT KTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
268	LC	31905	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSKSVLYSN NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRQSGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYLL YPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
269	HC	31901	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSLP ISWVRQAPGQGLEWMGGIGFGTANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGA KYAGRYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT KTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK
270	LC	31901	GIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLFSS NNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRASGVPD RFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYL YPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
271	HC	31861	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFGSYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGIANAYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGTYRDHRLDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
272	LC	31861	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLLWPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
273	HC	31873	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSKYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGIANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGGYRDHRLGVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
274	LC	31873	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRASGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLLWPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
275	HC	31393	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFESYG ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPFEGIANYAQKFQG RVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGGYRDHRLDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLK
276	LC	31393	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYLLWPLTFG GGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
277	HC	27597	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE GRGYDSSRYKFWFDPWGQGTLLTVTVSSASTKGP SVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
278	LC	27597	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQFVLWPRTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
279	HC	27575	QVQLVQSGAEVKEPGSSVKVSCKASGGTFSSYA TSWVRQAPGQGLEWMGGIIPISGTANYAQEFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD GGGYRHHYFDLWGRGTLTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLK
280	LC	27575	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGSG SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQHVNFLPTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
281	HC	27568	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVPCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAGE SGGYRDHKLVDWGGQTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLGK
282	LC	27568	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG SGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSVFWPITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
283	HC	27577	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGAFSSYA IGWVRQAPGQGLEWMGGIIPTFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD GGGYQHYYFDLWGRGTLTVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCCPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLGK
284	LC	27577	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSG SGTEFTLTITSSLQSEDFAVYYCQQLTKWPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
285	HC	27587	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGSIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARE SGGYRDHKLDVWGQGTMTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLK
286	LC	27587	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQDVLWPLTFG GGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
287	HC	27589	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD SGYHRHYSYWGQGTMTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT KTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPP VLDSDGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLGLK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
288	LC	27589	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGSG SGTEFTLTISSLQPDFFATYYCQQYGLFPITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
289	HC	27596	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD PLGIRKHWFDPWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP PVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV M HEALHNHYTQKSLSLGLK
290	LC	27596	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLIYDASN RATGIPARFSGSG SGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQHTVWPITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
291	HC	27535	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYA ISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYAQKFQG RVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD TPRWRYHYFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTP

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
			PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
292	LC	27535	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSG SGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQVLNYPLTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
293	HC	27550	EVQLVESGGGLVHPGGSRLSCAASGFTTFSSYS MNWVRQAPGKLEWVSSISSSSSSIYYADSVKG RFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARE RRGSLALGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVEISKYGPCCPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSKEDPEVKQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
294	LC	27550	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDISNYL NWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSG SGTDFTFTISSLQPEDIAITYYCQQSYFLPPTFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
295	HC	27549	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG MNWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSENKYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD LGGYSYGEPIYYYYYGM DVWGQGT TTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
296	LC	27549	EIVLTQSPGTL SLSPGERATLSCRASQSVSSDY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAHS SPYTF GGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
297	HC	31414	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFKSYE MHWVRQAPGQGLEWMGRINPSVGSTWYAQKFQG RVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARG KREGGTEYLRNWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO:	区域	方案/克隆	序列
298	LC	31414	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSSY LAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYHSYITFG GGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC

等效物

[0465] 上述本发明可涵盖多个具有独立应用的不同发明。虽然这些发明各自己用其较佳形式披露,其在本发明中公开及说明的特定实施方案不应被视为局限用意,因为各种变体均有可能。本发明的主题包括在本发明中公开的各种元件/元素、特征、功能和/或性质的所有新颖及非显而易见的组合和次组合。下列权利要求项特别指出某些被视为新颖及非显而易见的组合及次组合。以特征、功能、元件和/或性质的其他组合及次组合体现的发明可在本申请案、主张本申请案的优先权的申请案或相关申请案中主张。此权利要求项不论是否关于不同发明或关于相同发明且不论范畴相较于原始权利要求项是否更广、更窄、相等或不同,亦被视为包括在本发明的发明主题内。

克隆ID	K _D (M)	kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	koff (s ⁻¹)	克隆ID	K _D (M)	kon (M ⁻¹ s ⁻¹)	koff (s ⁻¹)
27535	PF	PF	PF	29872	1.13E-08	1.75E+05	2.02E-03
27536	1.14E-07	6.59E+04	7.51E-03	31393	6.72E-10	2.98E+05	2.00E-04
27549	4.05E-08	1.93E+04	7.82E-04	31414	1.01E-08	4.31E+05	4.37E-03
27550	1.43E-07	4.44E+05	6.33E-02	31415	1.63E-08	2.27E+05	3.71E-03
27568	1.73E-07	2.72E+05	4.70E-02	31418	1.30E-08	3.14E+05	4.06E-03
27571	1.64E-08	6.39E+05	1.05E-02	31421	1.88E-08	2.81E+05	5.26E-03
27575	PF	PF	PF	31429	2.39E-08	4.73E+05	1.13E-02
27577	4.09E-07	8.93E+05	3.65E-01	31430	1.01E-08	3.26E+05	3.28E-03
27579	1.67E-07	9.55E+05	1.60E-01	31431	1.60E-08	1.73E+05	2.76E-03
27587	3.37E-08	2.11E+05	7.11E-03	31432	1.07E-09	2.68E+05	2.86E-04
27588	5.49E-08	1.17E+05	6.44E-03	31436	9.24E-10	2.63E+05	2.43E-04
27589	1.91E-07	2.02E+05	3.85E-02	31437	5.58E-10	3.82E+05	2.13E-04
27590	1.31E-07	1.76E+05	2.30E-02	31861	1.16E-09	2.46E+05	2.86E-04
27596	3.11E-08	1.72E+06	5.33E-02	31873	9.22E-10	3.11E+05	2.86E-04
27597	3.35E-07	2.73E+05	9.14E-02	31891	1.34E-09	4.53E+05	6.09E-04
28337	1.27E-08	1.43E+05	1.80E-03	31895	1.81E-09	4.63E+05	8.39E-04
28347	9.05E-09	9.01E+05	8.15E-03	31896	9.05E-09	9.01E+05	8.15E-03
29851	1.23E-09	3.13E+05	3.85E-04	31901	1.28E-10	1.03E+06	1.32E-04
29852	2.66E-10	5.03E+05	1.34E-04	31905	7.31E-11	1.52E+06	1.11E-04
29857	7.60E-10	3.02E+05	2.29E-04	31915	8.11E-10	3.53E+05	2.86E-04
29871	2.44E-07	2.73E+05	6.66E-02	A1	1.92E-09	1.66E+05	3.18E-04

图1

A.

克隆名称	人CD39抑制测定 Cell Titer Glo 平均反应 (RLU)
27536	7489
27549	16867
27550	5574
27568	5727
27571	6823
27575	2598
27577	3596
27579	6471
27587	8733
27588	11166
27589	6580
27590	5680
27596	3929
27597	8889
同型对照组	375

图2A

B.

克隆名称	人CD39抑制测定 Cell Titer Glo 平均反应 (RLU)
28337	9399
28347	9083
27535	4890
同型对照组	857

图2B

C.

克隆名称	人CD39抑制测定 Cell Titer Glo 平均反应 (RLU)
28337	11768
27549	15648
28347	11182
29851	11554
29852	11980
29857	11637
27571	8543
27579	8878
29871	8708
29872	8372
BY40va	415
无 IgG	979

图2C

D.

克隆名称	人CD39抑制测定 Cell Titer Glo 平均反应 (RLU)
27571	10885
31393	12105
27579	8035
29872	8368
31414	10254
31415	10289
31418	9447
31421	7263
31429	11441
31430	8380
31431	9993
28347	13306
31436	14157
31437	13509
31393	12105
同型对照组	38

图2D

E.

克隆名称	人CD39抑制测定 Cell Titer Glo 平均反应 (RLU)
27571	14303
31861	17866
31873	16645
27579	6575
31414	11375
31891	13470
31895	12828
28347	18736
31432	18610
31896	11911
31901	14798
31905	20329
31915	15694
同型对照组	44
BY40va	11

图2E

克隆 编号	细胞结合 (FOB)		克隆 编号	细胞结合 (FOB)	
	hCD39-CHO	cCD39-CHO		hCD39-CHO	cCD39-CHO
27535	301	738	31393	1064	2955
27536	89	113	31414	1236	3568
27549	822	566	31415	1168	3365
27550	2,033	2870	31418	1077	3183
27568	267	260	31421	1075	3053
27571	1,405	1607	31429	1291	3800
27575	2	128	31430	1222	3573
27577	390	339	31431	1235	3533
27579	1,953	2667	31432	1167	5697
27587	1,450	1403	31436	1317	3568
27588	10	14	31437	1292	3643
27589	311	531	31861	1432	5477
27590	33	44	31873	1321	5083
27596	252	257	31891	1026	4651
27597	799	908	31895	1042	4493
28337	4	17	31896	1042	4539
28347	1,020	1340	31901	1113	4662
29851	129	398	31905	1077	4937
29852	337	1418	31915	1087	4578
29857	224	1145	A1	796-2191	2426-3054
29871	451	3350	BY40va	1292	3867
29872	1454	4191	同型 对照组	1	1

图2F

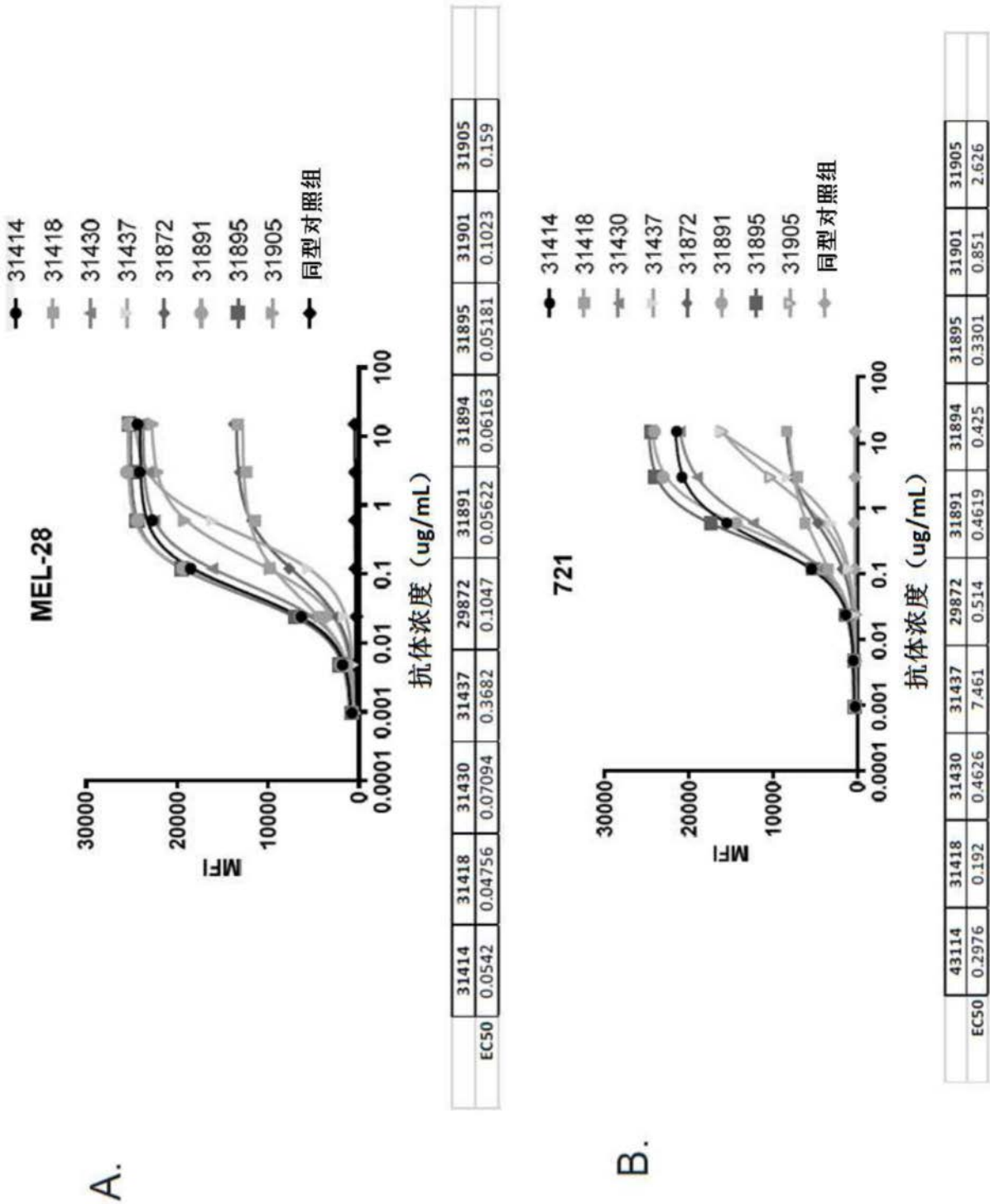


图3

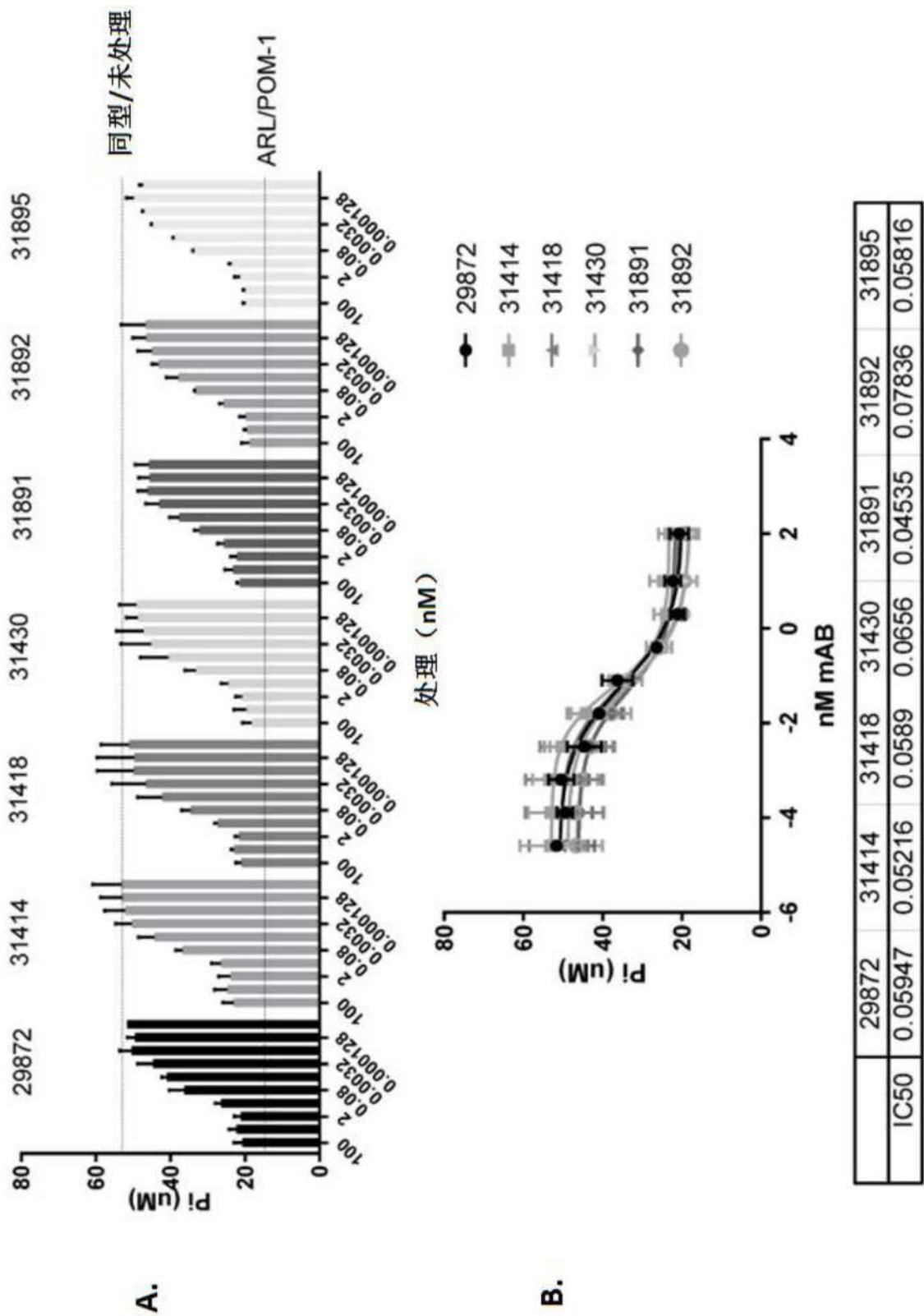


图4

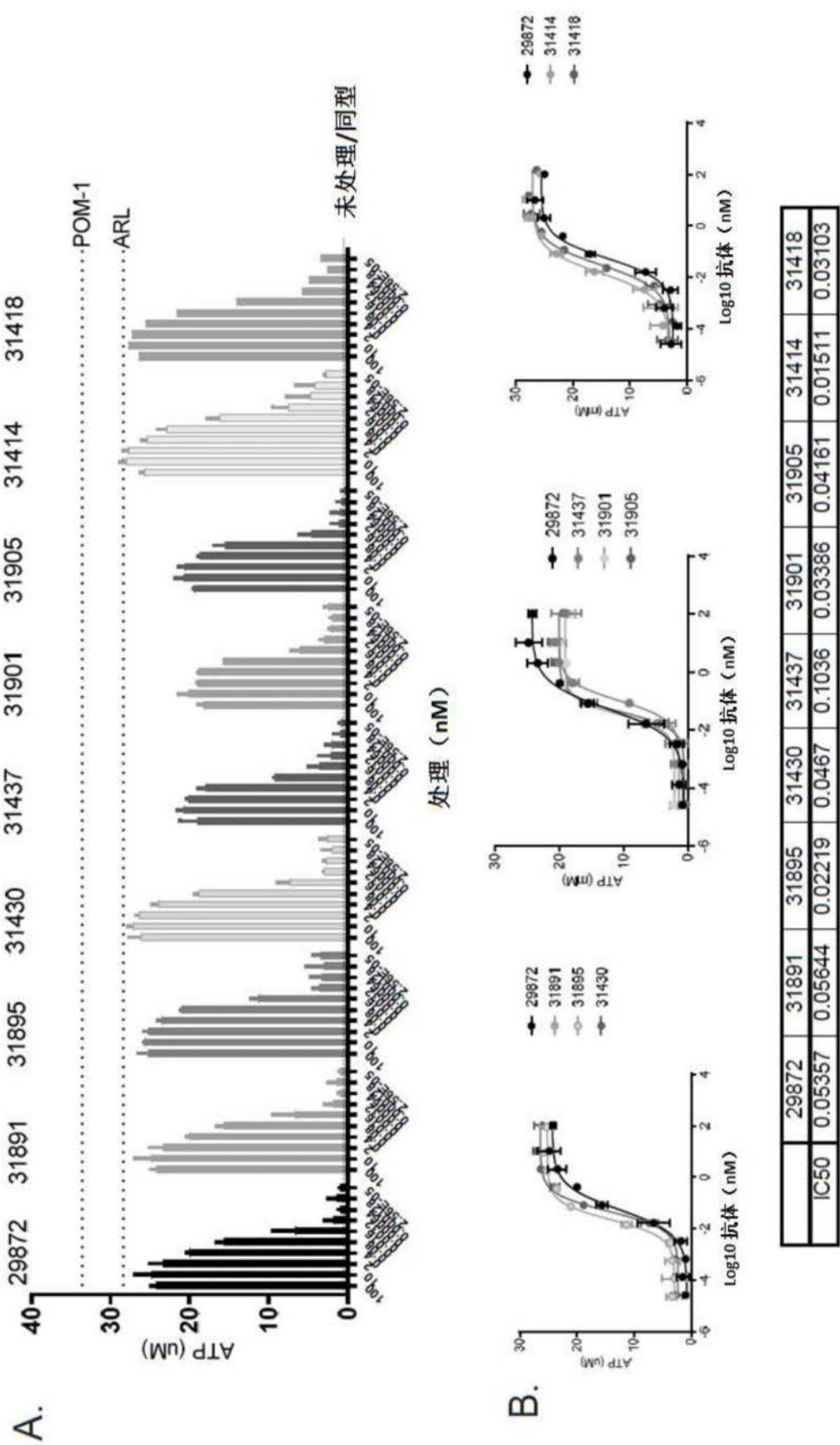


图5

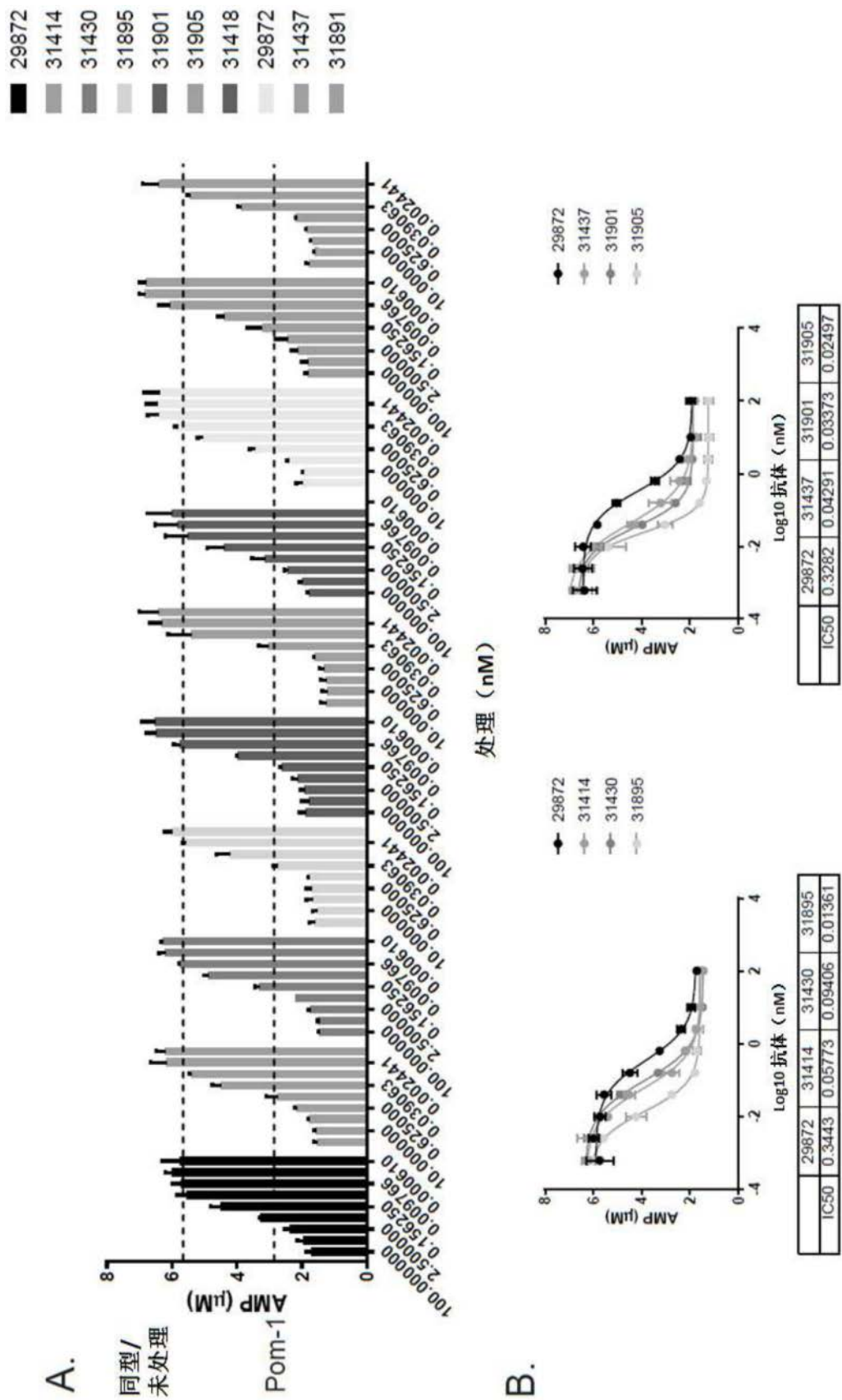


图6

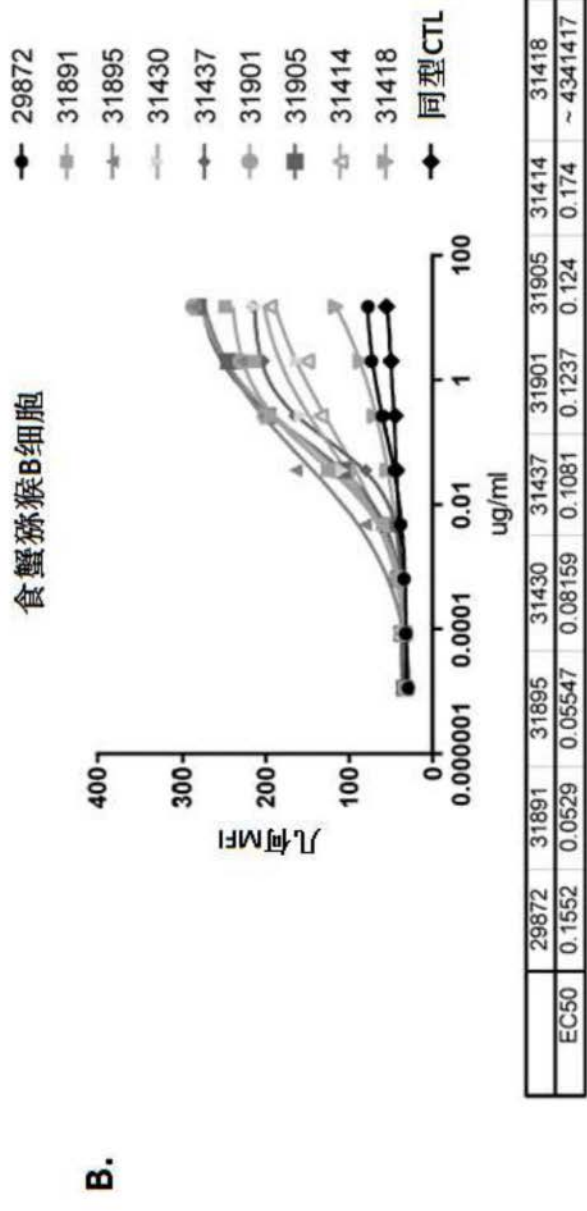
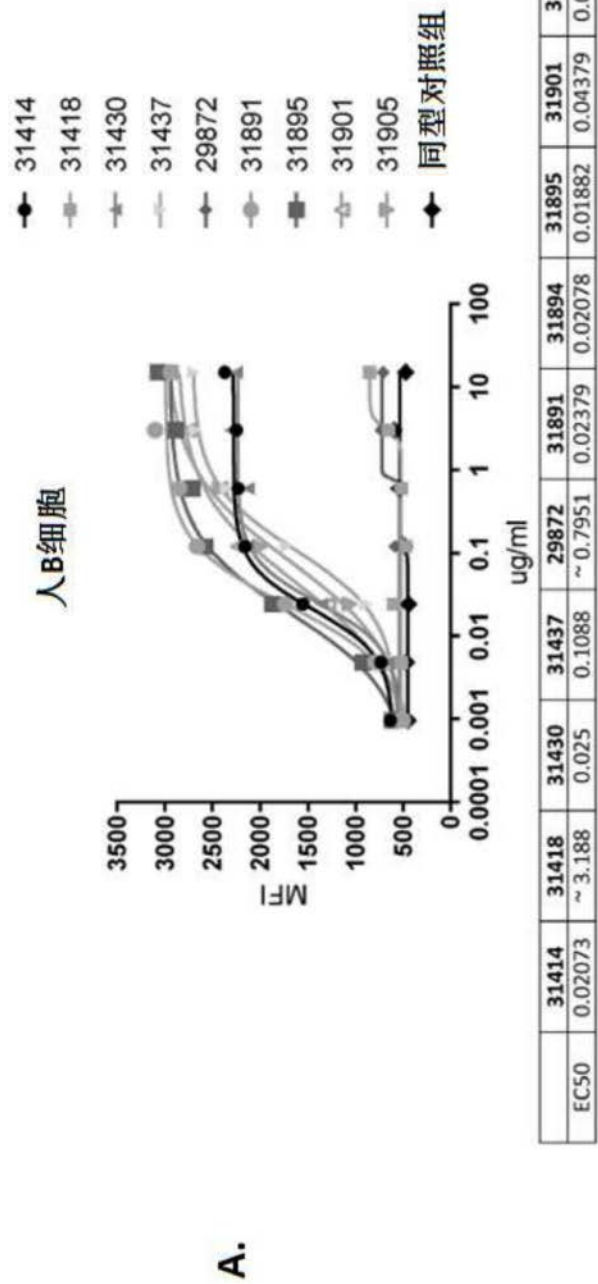


图7

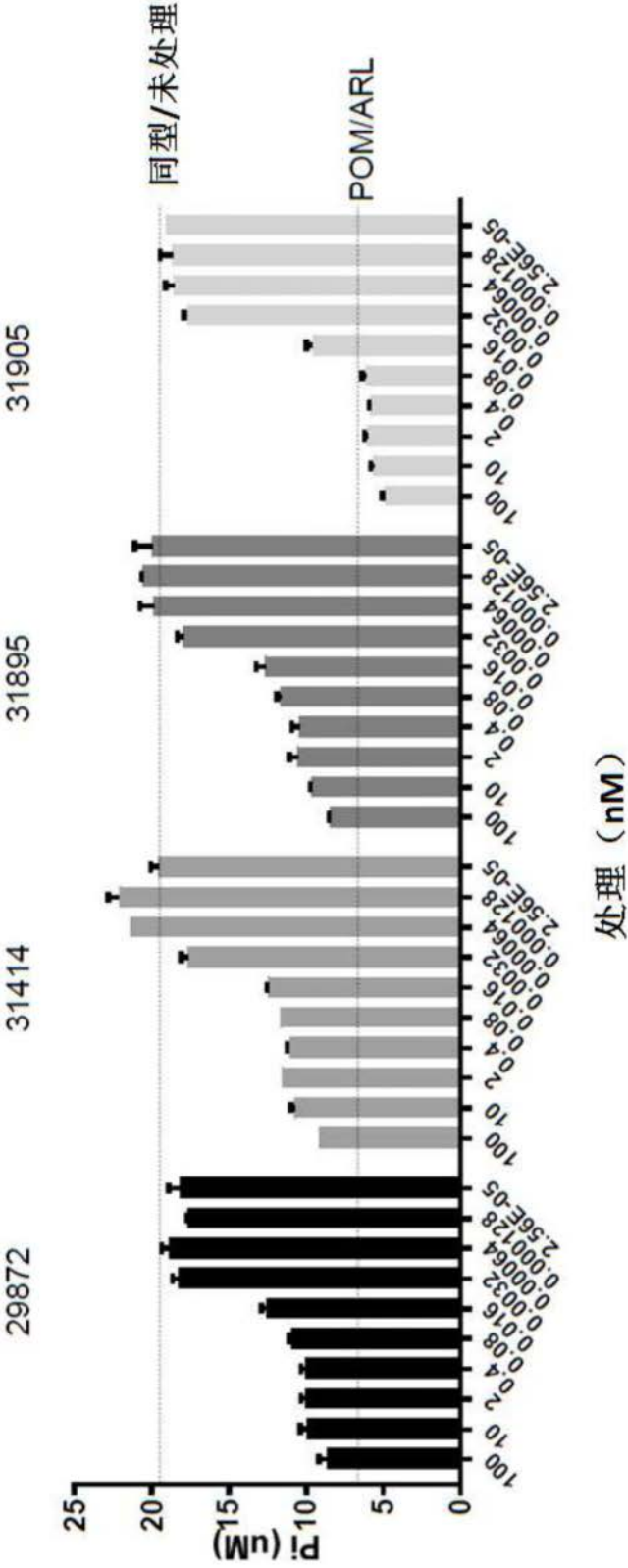


图8

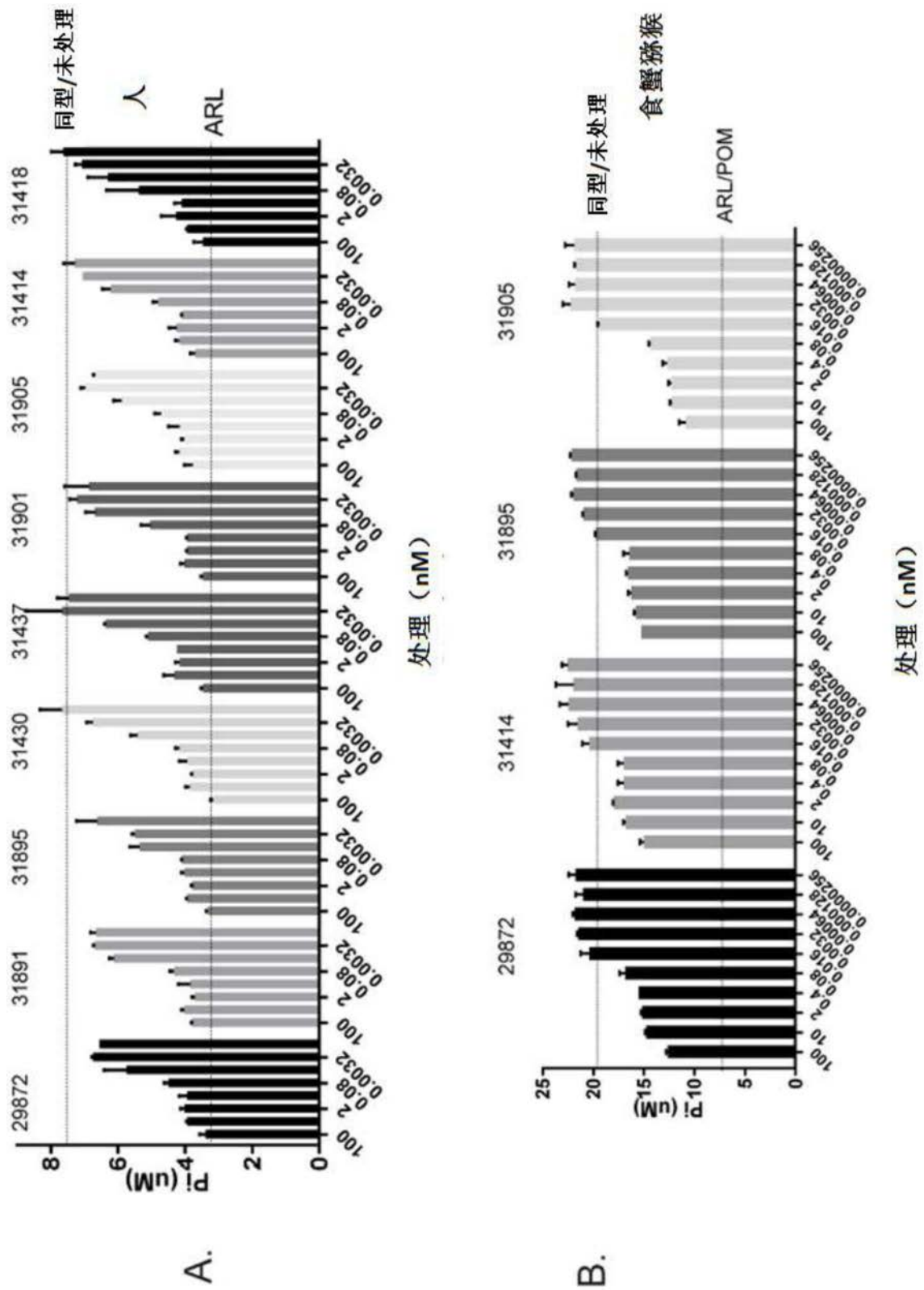


图9

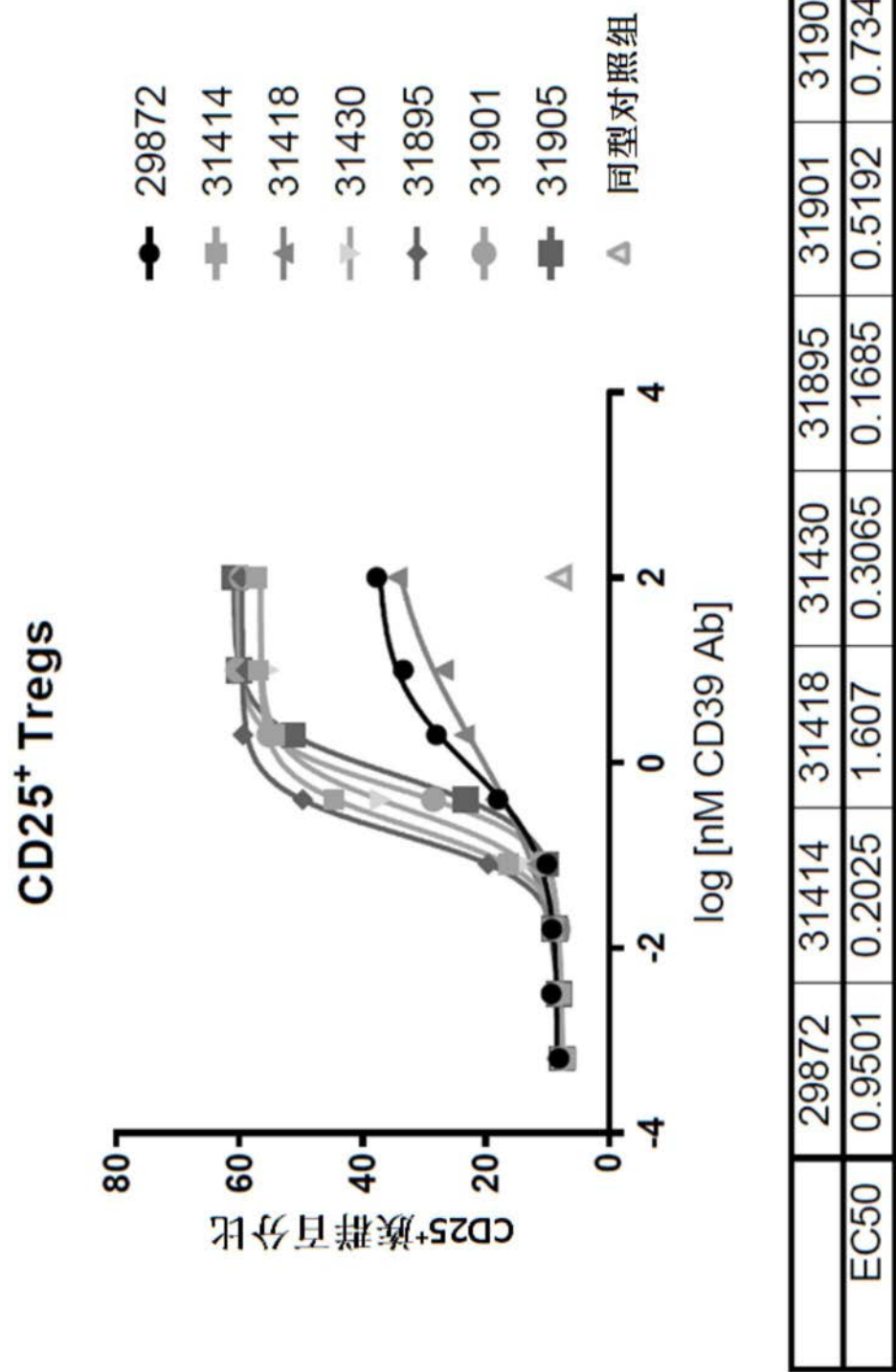


图10

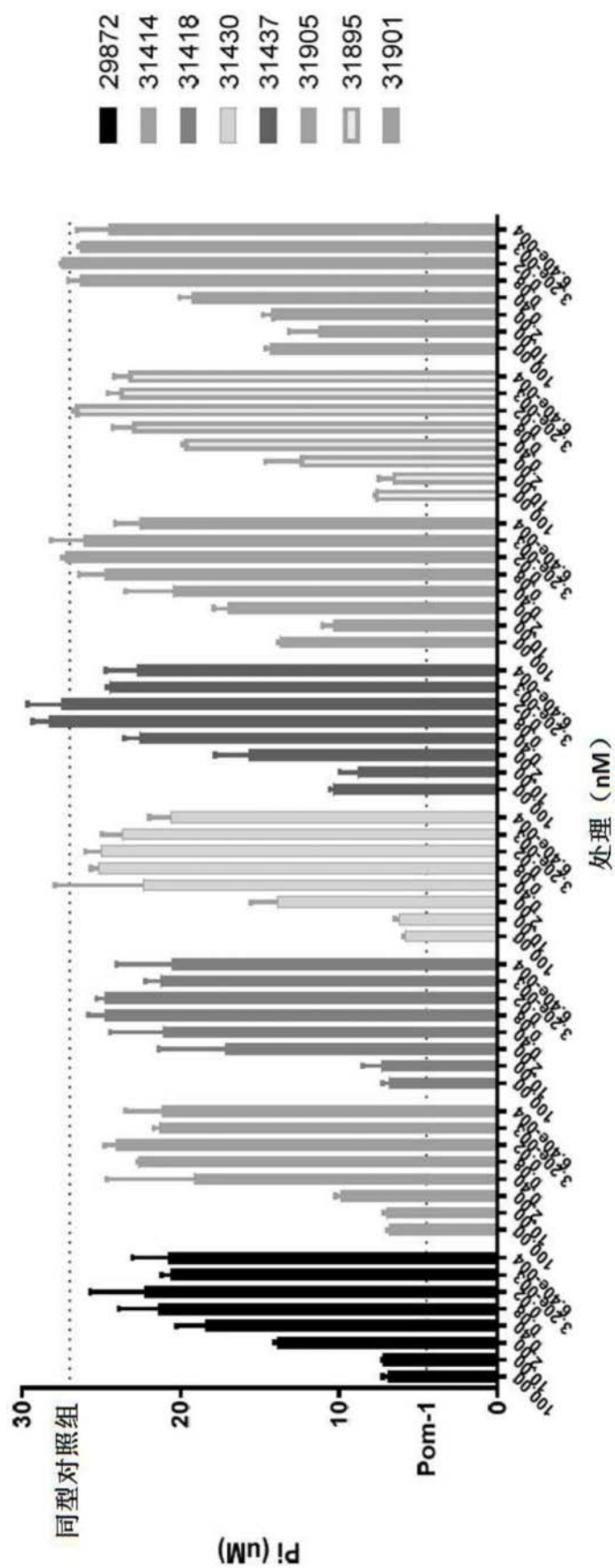


图11

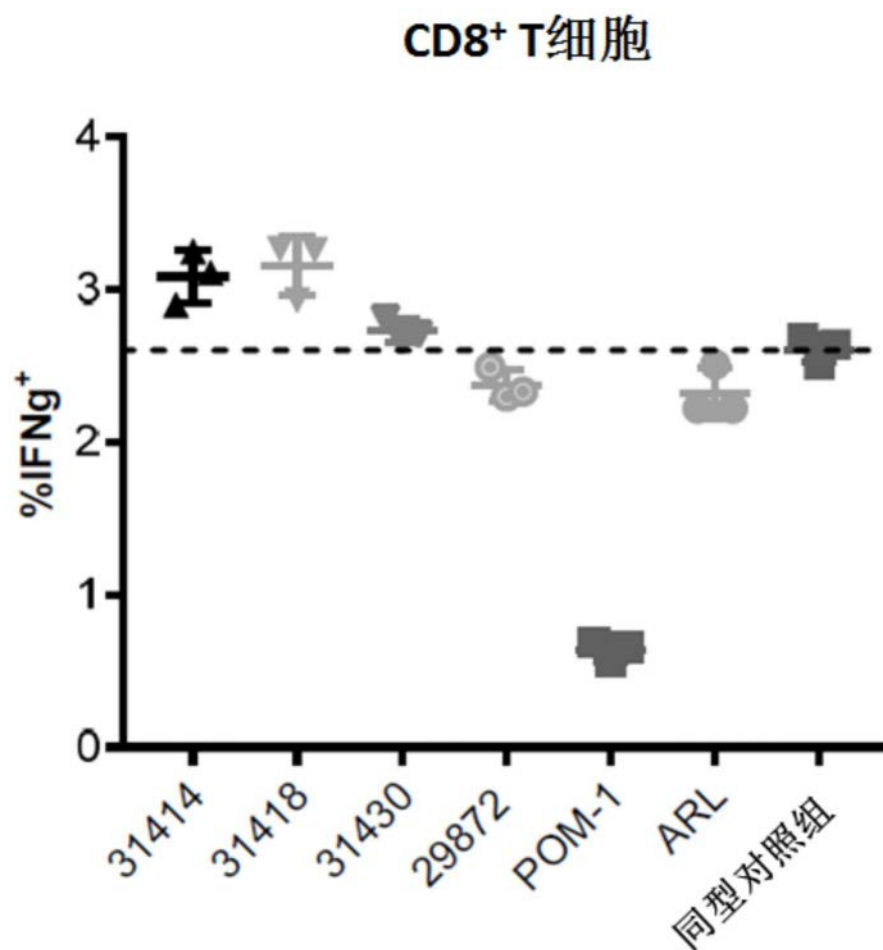


图12

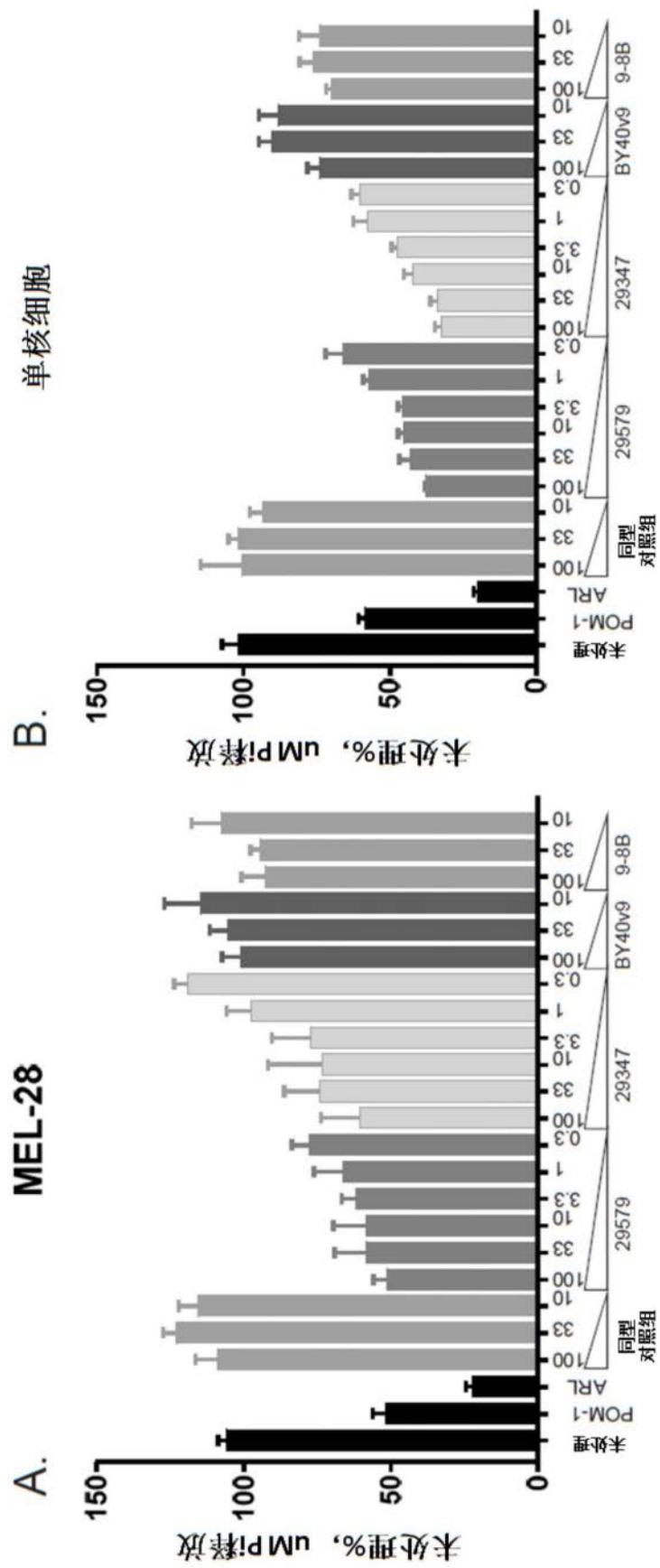


图13

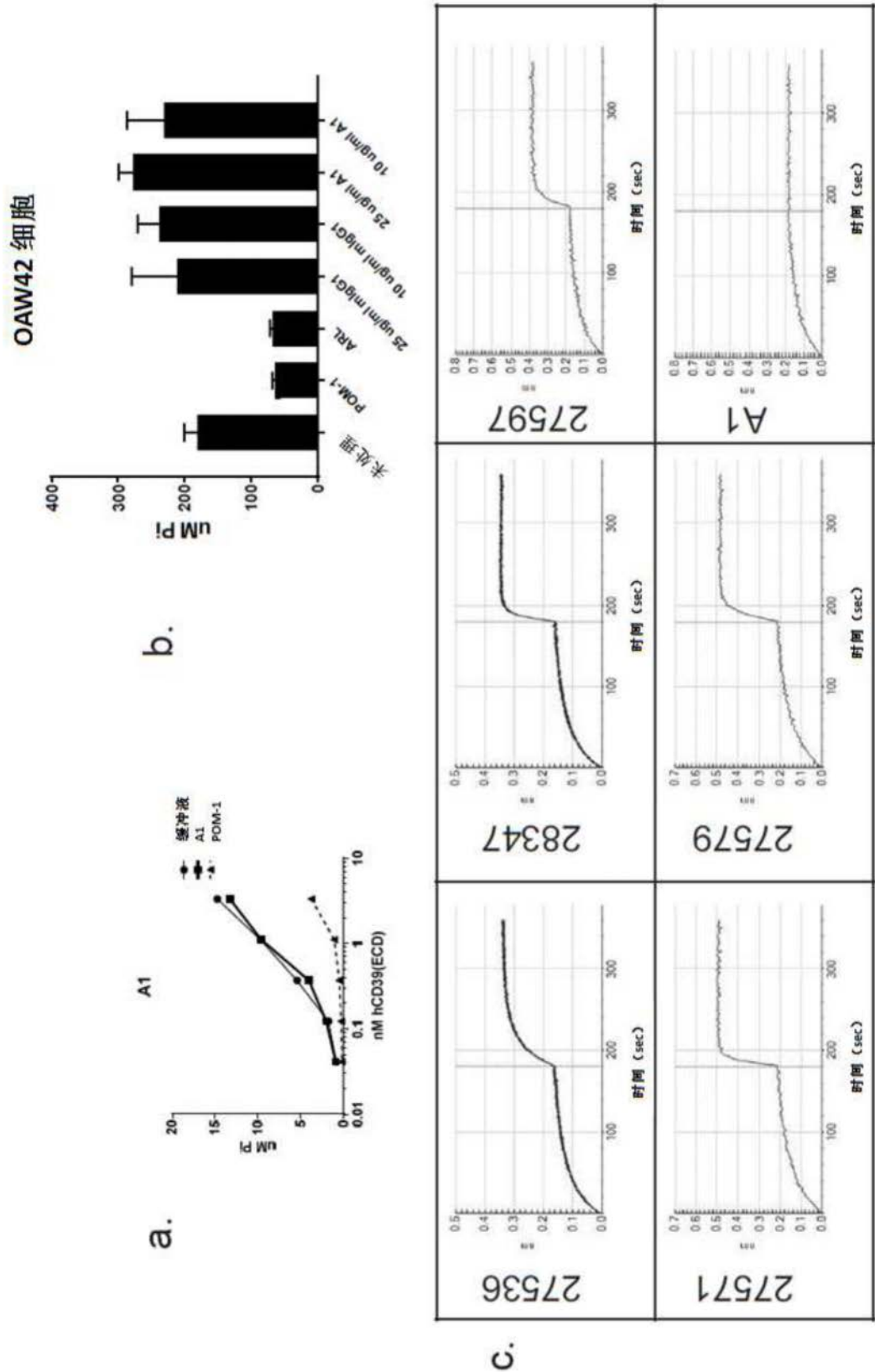


图14A

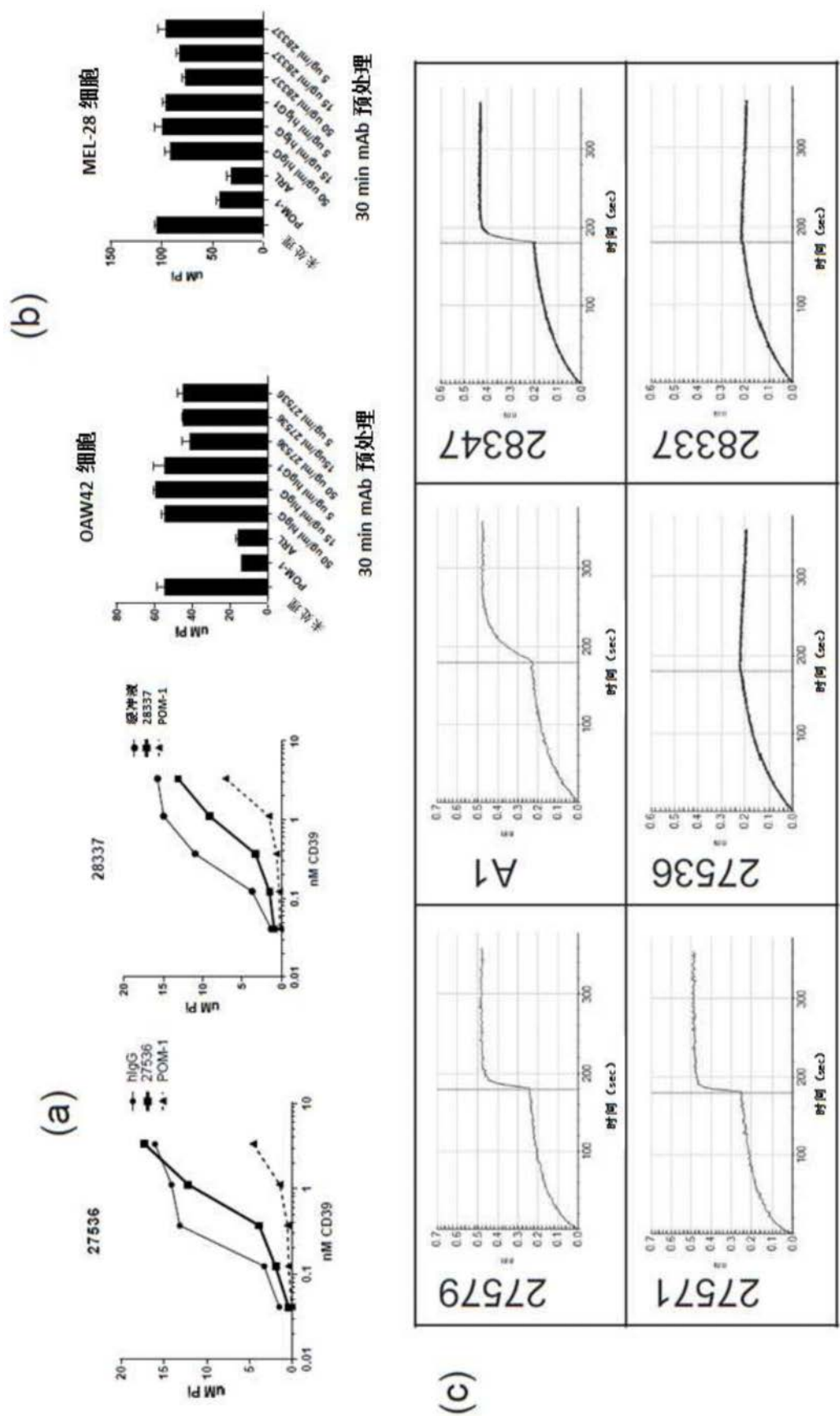


图14B

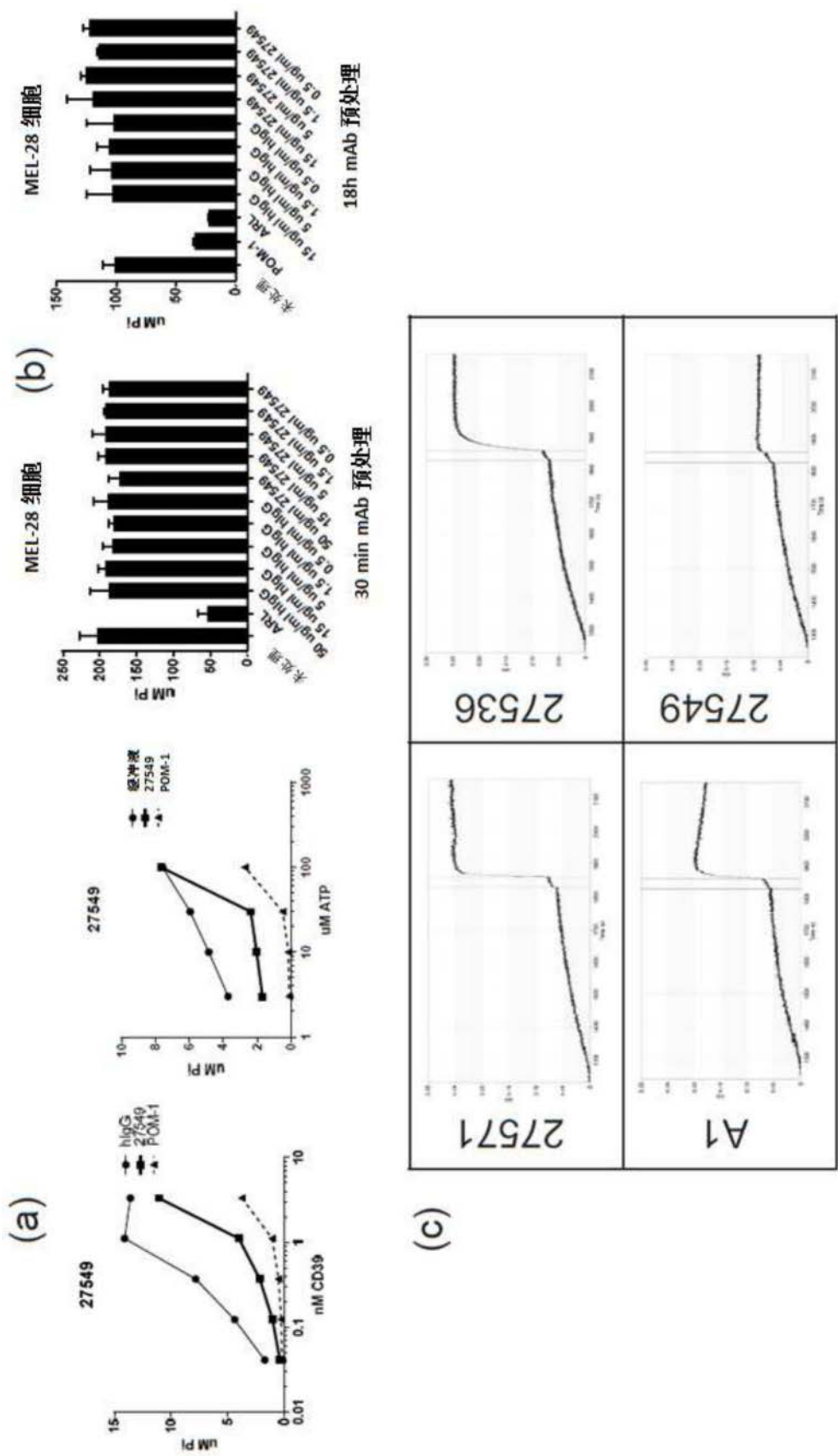


图14C

表1

抗体编号	来自嵌合体物种来源的FASTA残基编号			小鼠氨基酸序列 ⁴	mAb与人-小鼠CD39嵌合体结合					
	人 ¹	小鼠 ¹	人 ³		31895 31414 31418	31873	31901 31905	BY40v9	9-8B	A1 498403#
1	M1-E110	L111-Q123	T124-V510	L ₁₁₁ STELIPTSKIHHQ	是	是	是	是	是	是
2	M1-E142	Q143-S158	Y159-V510	Q ₁₄₃ SADEVLAADVSTSLKS	否	否	否	是	是	是
3	M1-G187	R188-K204	Q206-V510	R ₁₈₈ FTQEQSWLSLISDSQK	是	是	是	是	是	是
4	M1-S274	G274-V277	L278-V510	G ₂₇₈ GV	是	是	是	是	是	否
5	M1-E306	K306-E322	Q324-V510	K ₃₀₆ KLPFDQFRIQGTGDYE	是	是	是	是	是	是
6	M1-M367	D367-I378	S378-V510	D ₃₆₇ FFKKYAKNSVI	是	是	是	是	是	是
7	M1-C390	S392-S404	V404-V510	S ₃₉₂ KSWEEKTSYPS	是	是	是	是	是	是
8	M1-H428	N428-N447	A448-V510	N ₄₂₈ FTDSSWEQIHFMGKIK DSN	是	是	是	是	是	是

图14E

表2

#核苷酸	来自嵌合体物种来源的FASTA残基编号			小鼠和人氨基酸序列*	mAb与人-小鼠CD39嵌合体结合				
	人	小鼠	人		31895 31414 31418	3187 3	3190 1 3190 5	BY40v9	9-8B
2	M1-E142	Q143-S158	Y159-V510	Q ₁₄₃ SADEVLA A VSTSLKS	否	否	否	是	是
9	M1-E142 Y159-V510	Q143-L149 A151-S158	D150	Q ₁₄₃ SADEVL D AVSTSLKS	是	否	否	是	是
10	M1-E142 Y159-V510	Q143-V152 R154-S158	E153	Q ₁₄₃ SADEVLA A V E TSLSKS	是	否	否	是	是
WT	M1-V510			V ₆₆ QKVNEIGI E ₁₄₃ LADRVLDVWERSKSN	是	是	是	是	是
11	M1-V98 E100-V510	D99		V ₆₆ QKV D EIGI	是	是	是	是	是
12	M1-E153 S155-V510	T154		E ₁₄₃ LADRVLDVW E TSKSN	是	是	是	是	是
13	M1-V98 E100-E153 S155-V510	D99 T154		V ₆₆ QKV D EIGI E ₁₄₃ LADRVLDW E TSKSN	是	否	否	是	是
14	M1-V152 S155-V510	S153 T154		E ₁₄₃ LADRVLDVW S TSKSN	是	否	否	是	是

图14E续

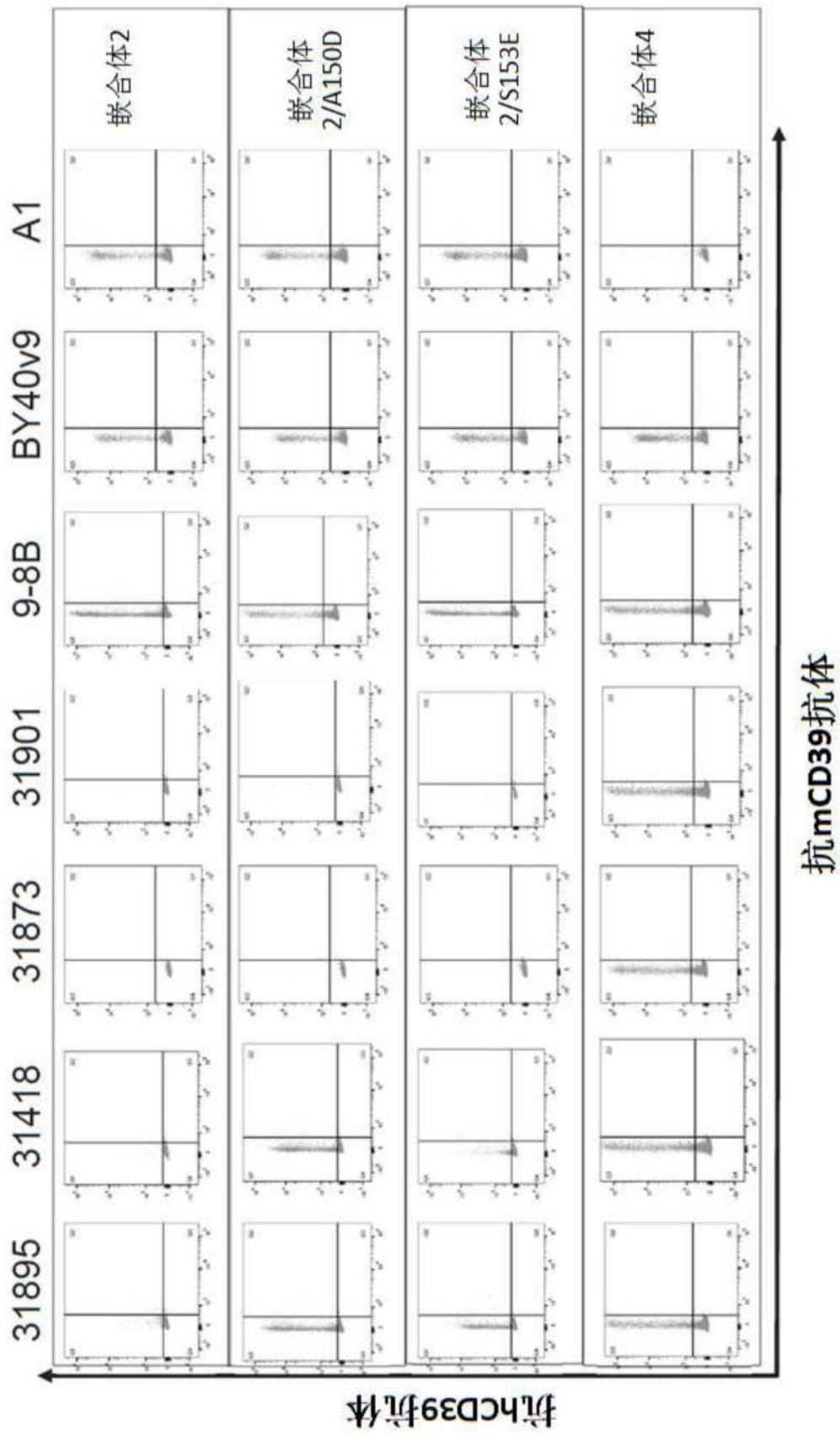


图14F

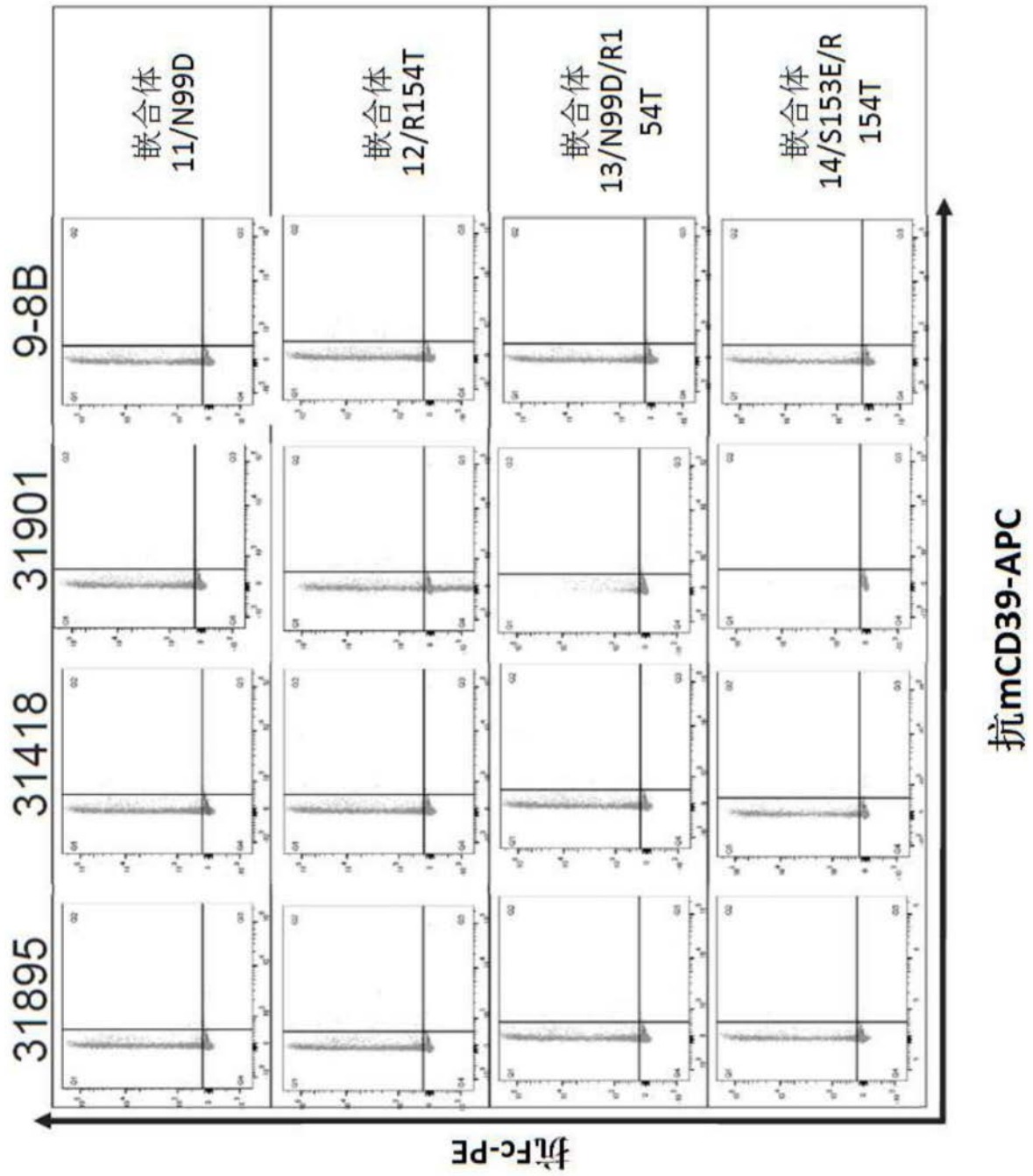


图14G

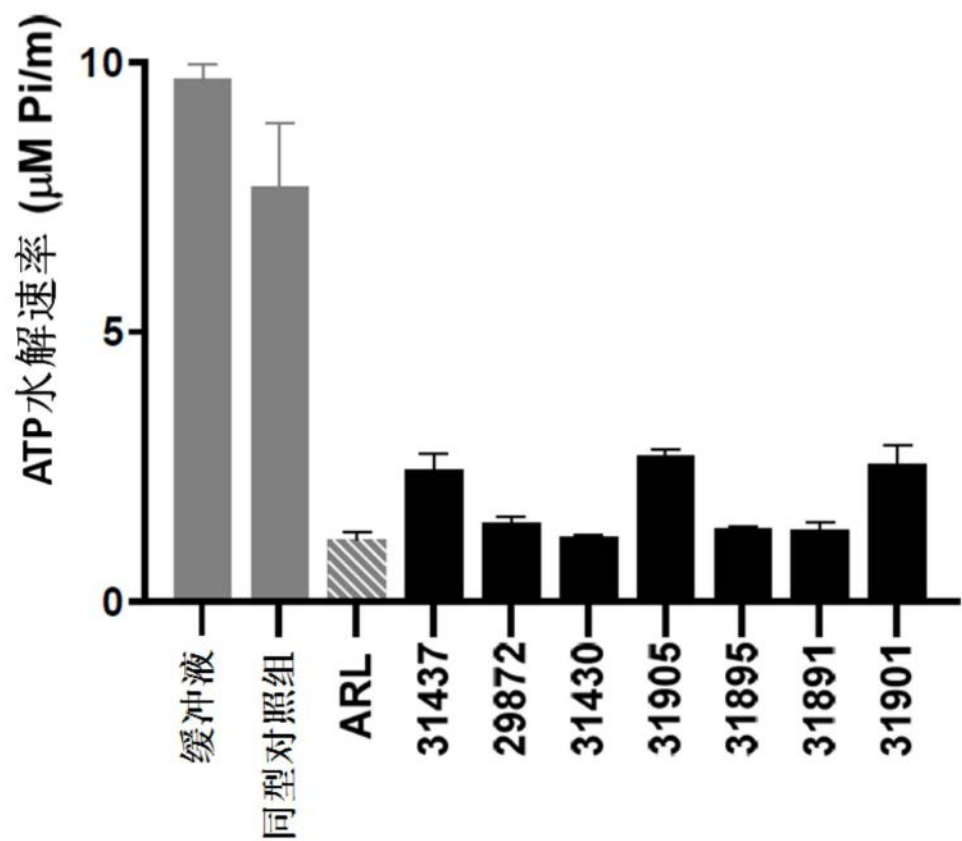


图15

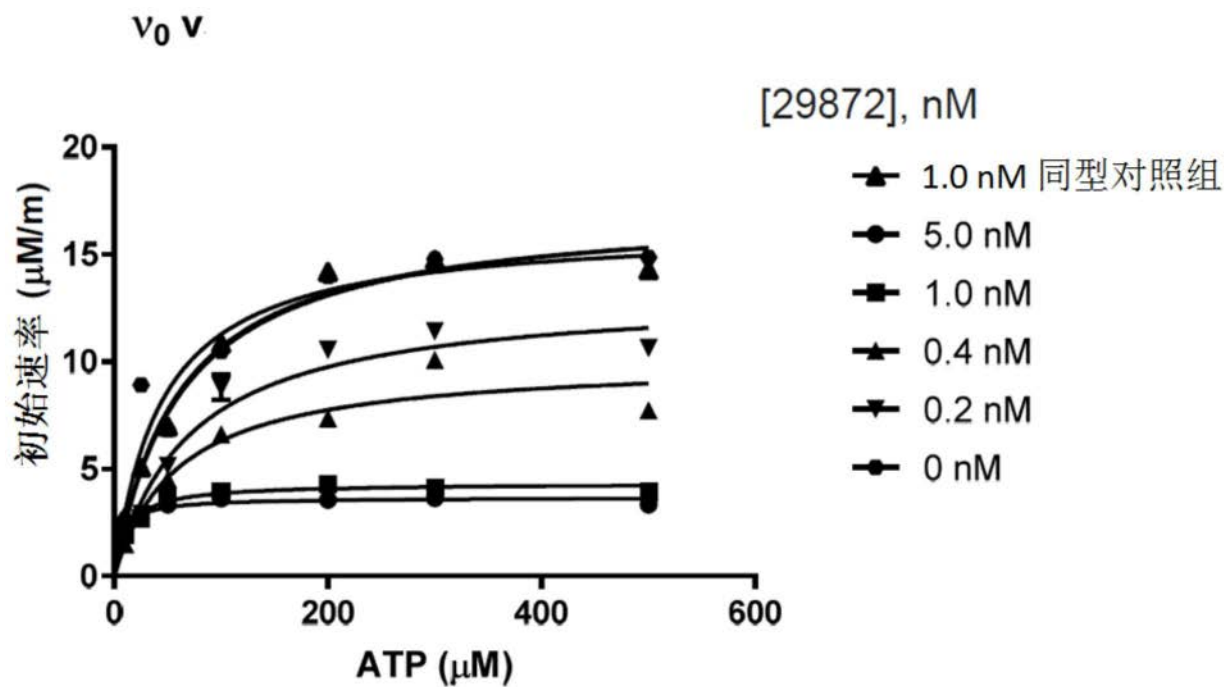


图16A

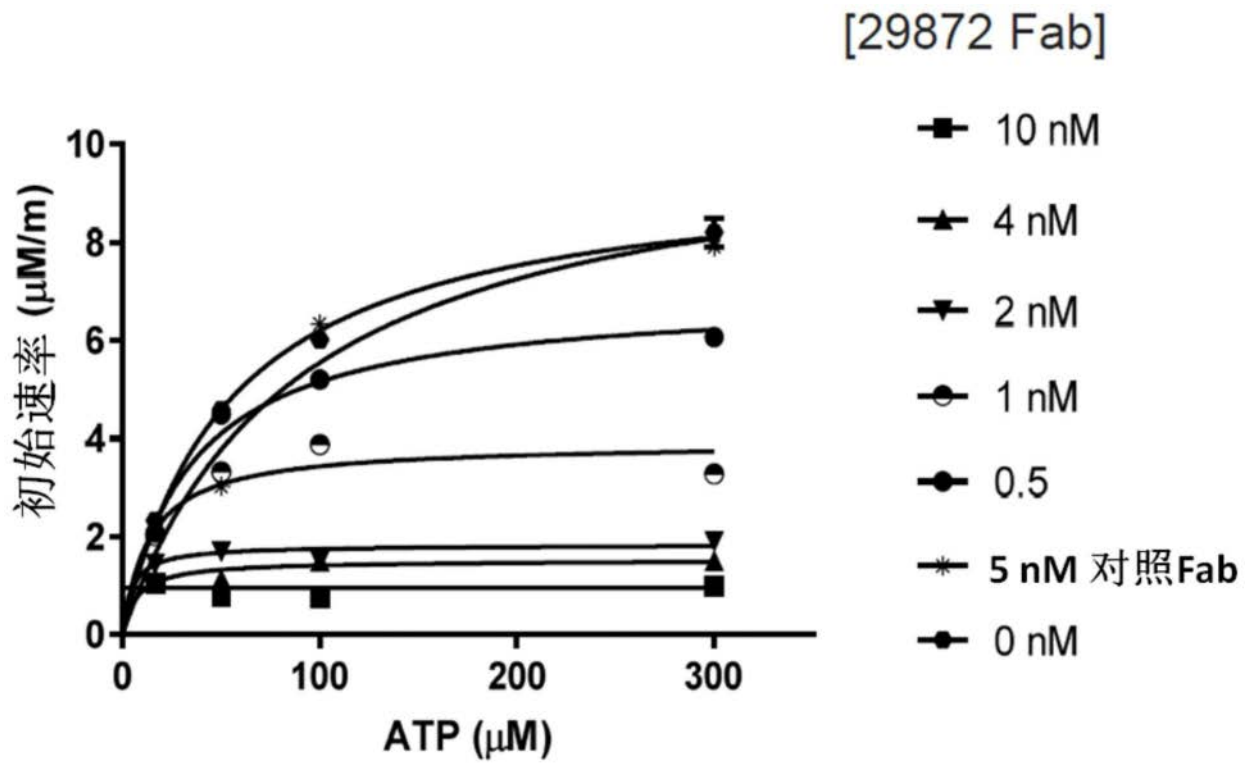


图16B

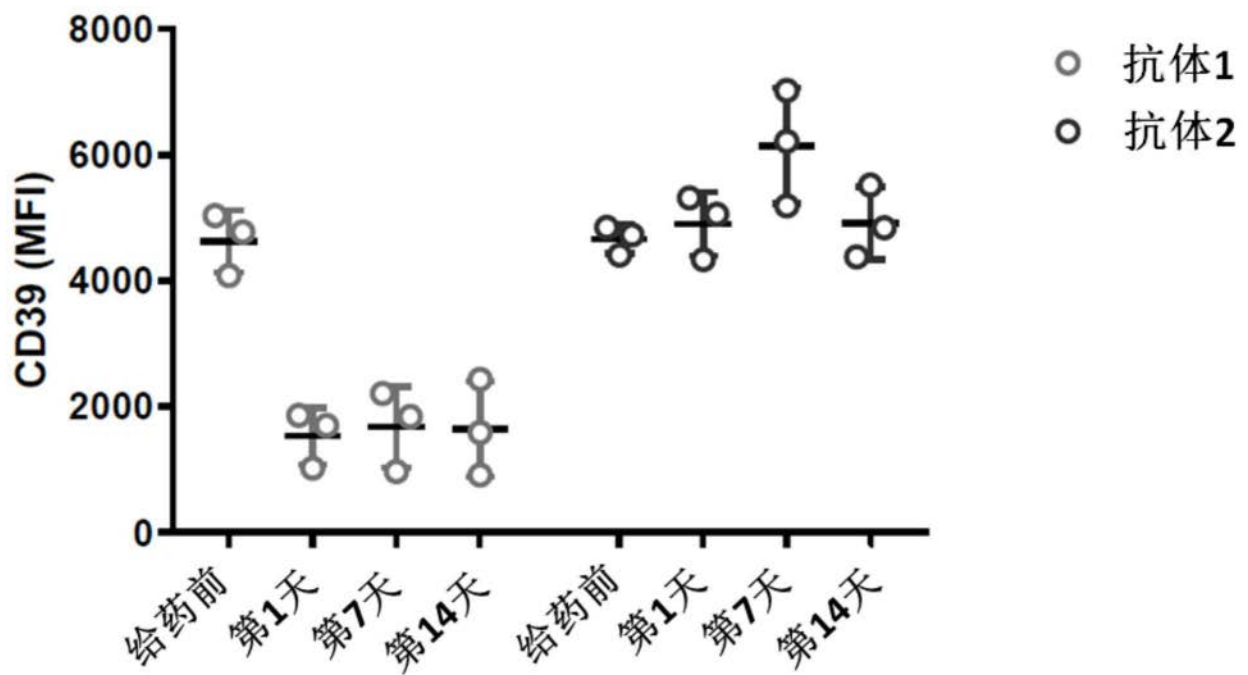


图17

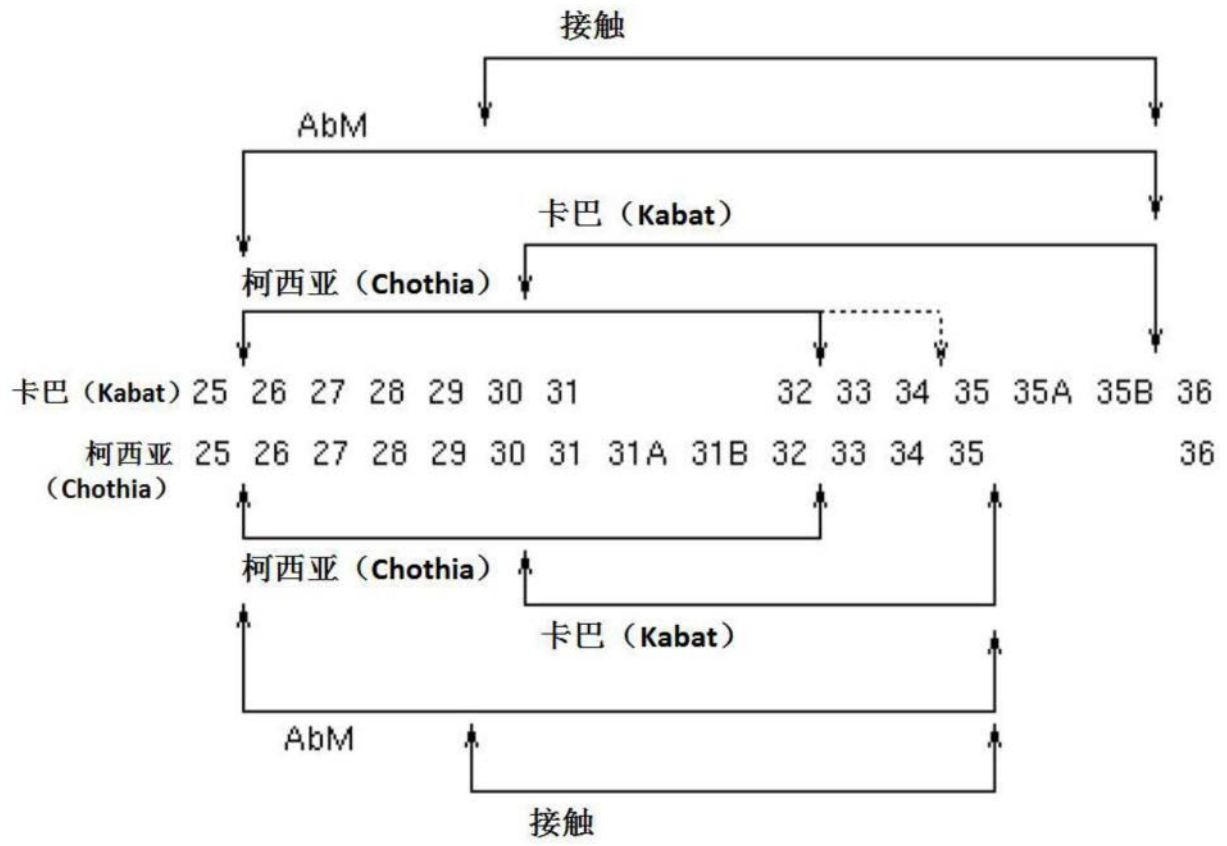


图18

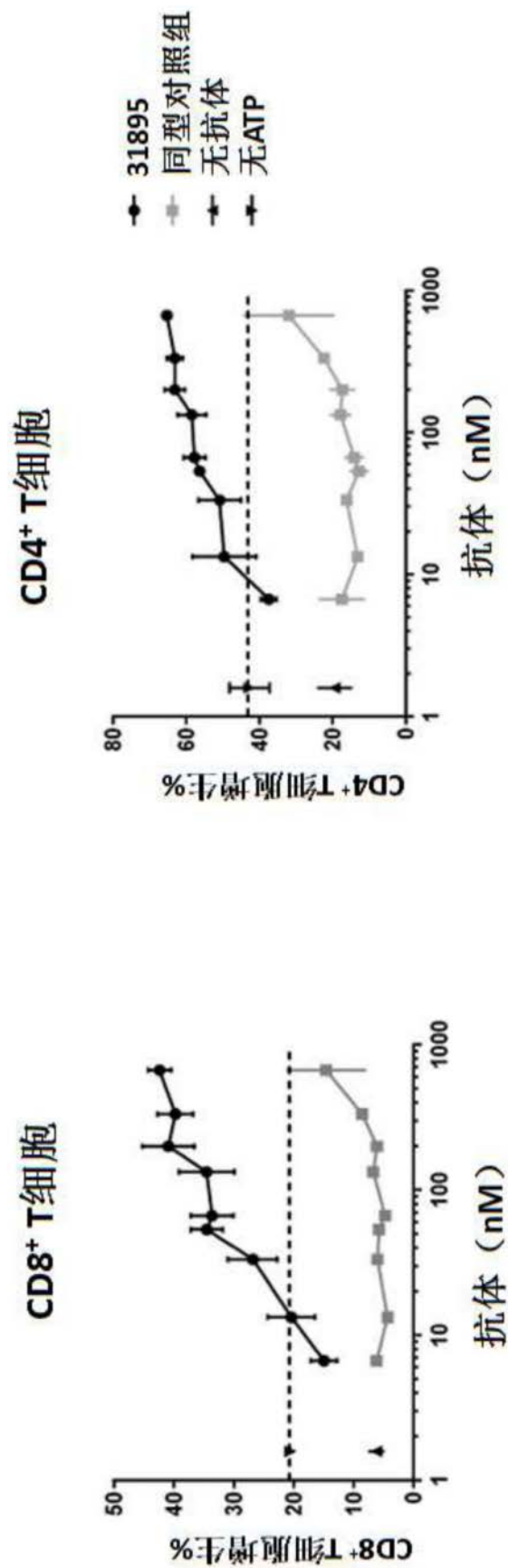


图19

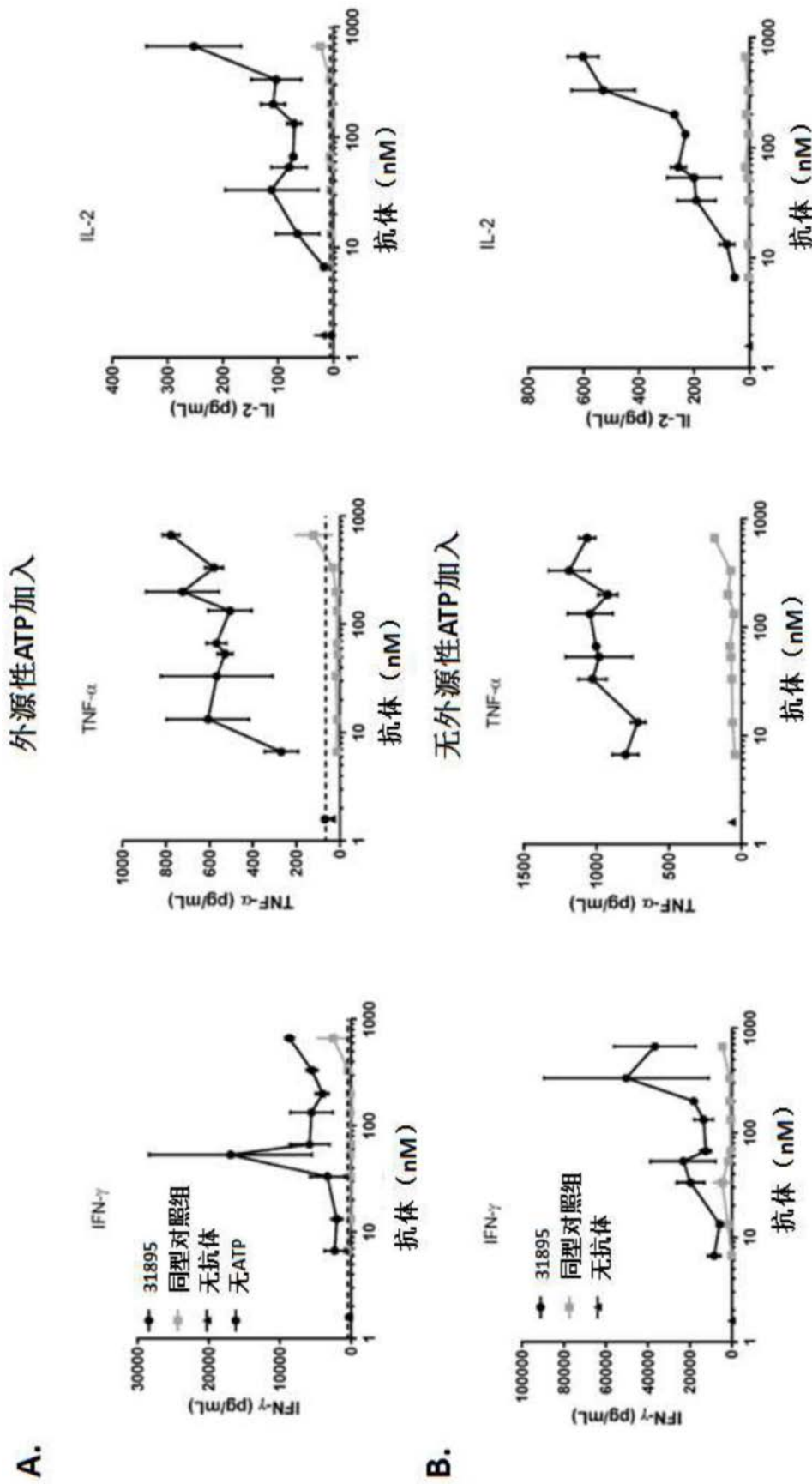


图20

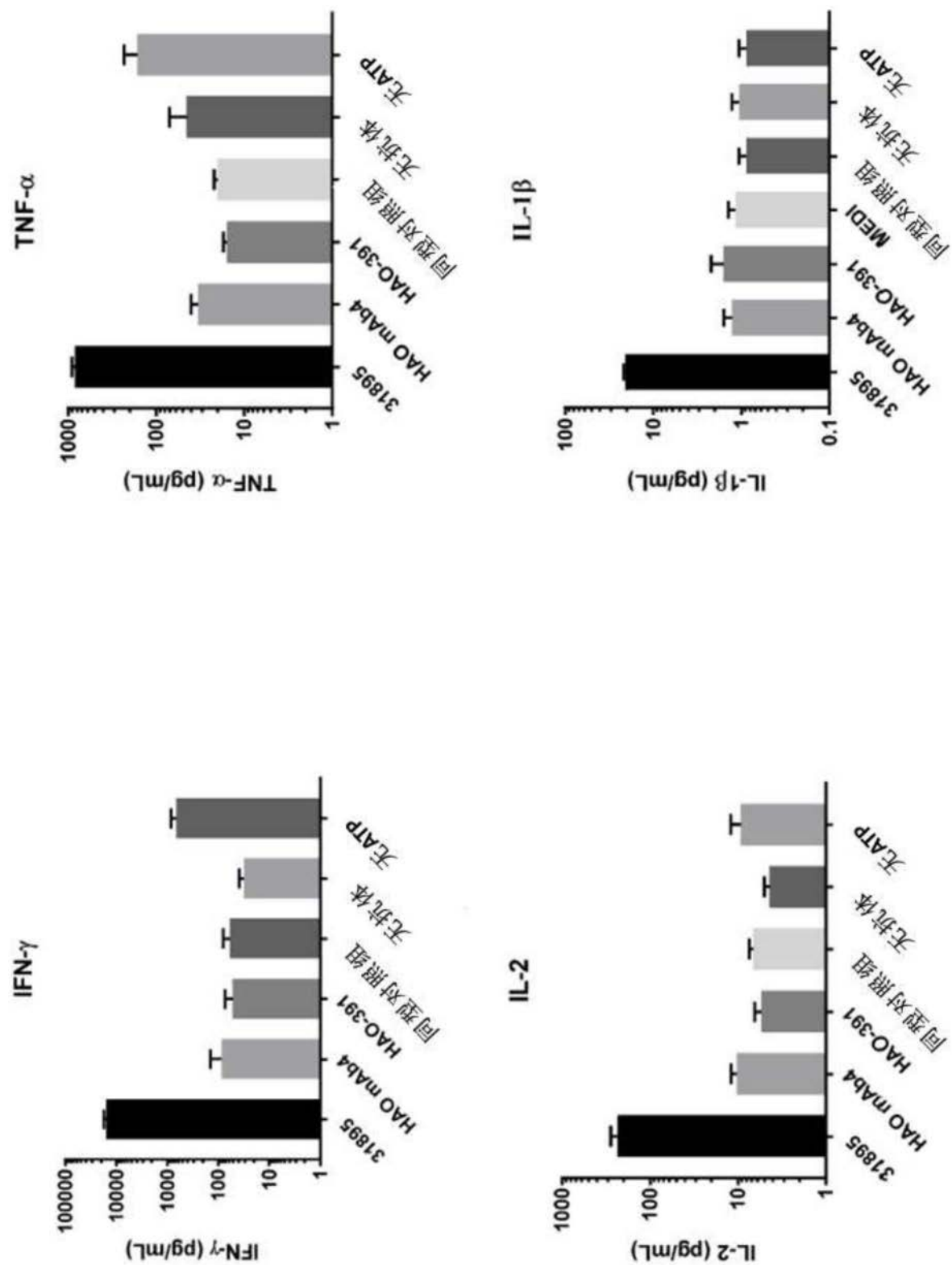


图21

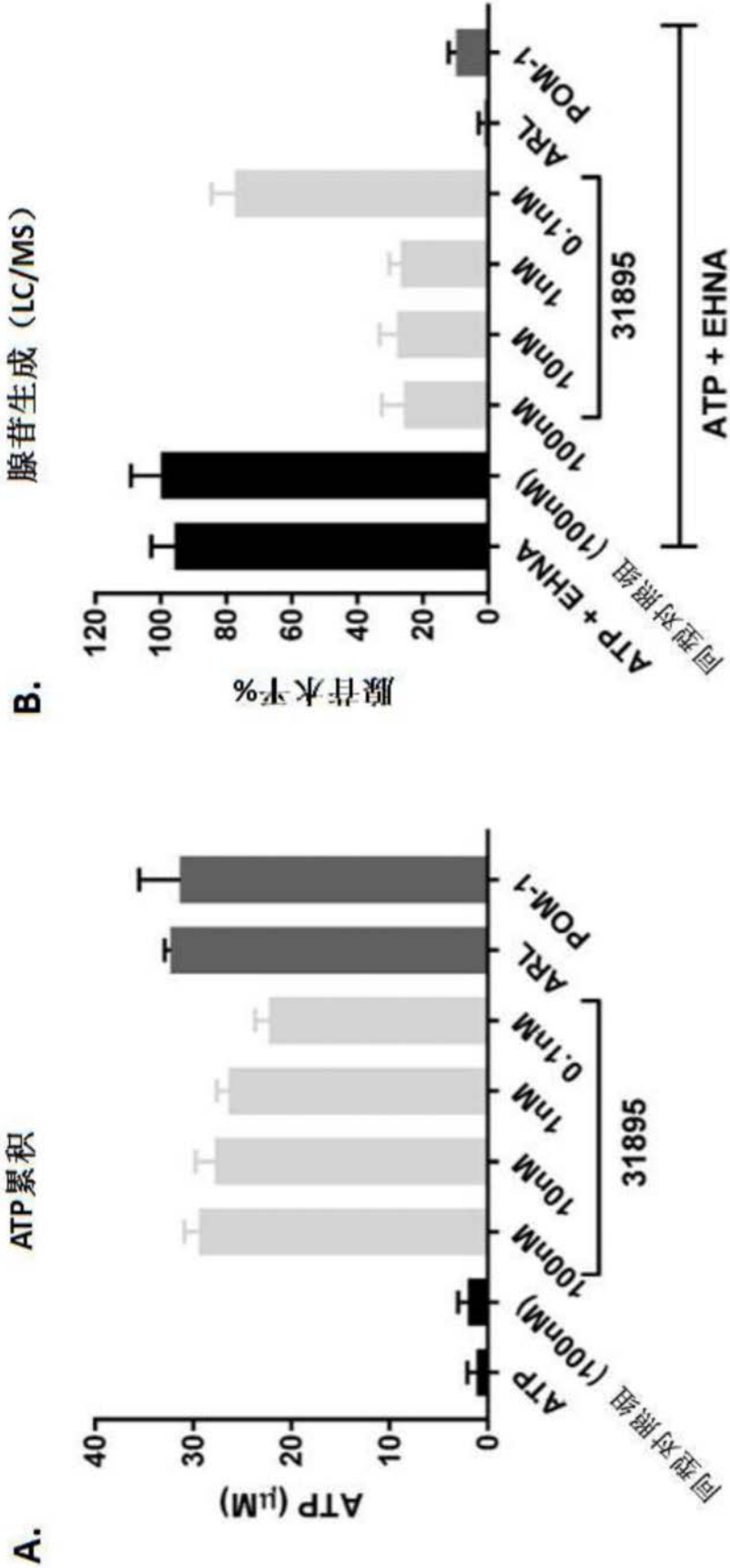


图22